



Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation / Abschlussbericht

Beratungsverfahren MB

Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:

High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Richtlinien zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:

High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

- 1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens**
 - a) Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
 - b) Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
 - c) IQWIG-Beauftragung**
 - d) IQWIG-Konkretisierung**
- 2. Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
 - a) Beschlussentwurf über eine Änderung der Richtlinie Methoden: Vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**
 - b) Tragende Gründe zum Beschluss MVV-RL**
 - c) Beschlussentwurf über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**
 - d) Tragende Gründe zum Beschluss Erp-RL-HFT-COPD CRI Typ1**
 - e) Beschlussentwurf über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2**
 - f) Tragende Gründe zum Beschluss Erp-RL-HFT-COPD CRI Typ2**
- 3. Schriftliche Stellungnahmen**
- 4. Wortprotokoll zur Anhörung**
- 5. Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung**

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 in der vertragsärztlichen Versorgung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf den Einsatz der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an „highflowtherapie@g-ba.de“ zu übersenden. **Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am 24. Juli 2020.**

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Der Beratungsgegenstand „High-Flow-Therapie“ wird im Folgenden durch „HFT“ abgekürzt.

| Erkrankung/Indikationsstellung | |
|--|--|
| 1. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der fortgeschrittenen COPD oder der chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 bei Patientinnen und Patienten in der vertragsärztlichen Versorgung ein? | |
| 2. Welche Klassifikationen und Stadieneinteilungen sowie sonstige Aspekte der Charakterisierung des Krankheitsgeschehens sind die Grundlage für Behandlungsentscheidungen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1? Bei welchen Krankheitssymptomen ist hier die Selbstanwendung der HFT angezeigt im Vergleich zur Standardtherapie? | |
| 3. Bei welchen weiteren Krankheitsbildern ist die High-Flow-Therapie (HFT) zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten indiziert? | |
| 4. Welche Wirkprinzipien liegen der HFT in den jeweiligen Krankheitsbildern zugrunde? | |
| 5. Anhand welcher diagnostischer Parameter kann die Indikation zur Behandlung mit HFT eindeutig festgelegt werden? | |

| | |
|--|--|
| Gibt es bei dieser Patientengruppe andere Behandlungsoptionen, wenn ja, welche? | |
| 6. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der HFT (beispielsweise mit Blick auf Flussraten, Häufigkeit und Dauer der Anwendung)? | |
| 7. Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 Aussagen machen. | |
| 8. Bitte benennen Sie Standardverfahren zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD sowie bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 | |
| Nutzen und medizinische Notwendigkeit | |
| 9. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der HFT in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Morbidität und Lebensqualität). | |
| 10. Bestehen Unterschiede zwischen dem Einsatz der HFT in der stationären oder ambulanten Versorgung inklusive der Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten (hinsichtlich Nutzen und Risiken)? | |
| 11. Wie werden die therapeutischen Effekte bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen COPD oder mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemessen (z.B. durch Scores, | |

| | |
|---|--|
| <p>Untersuchungstechniken, Apparate, Lebensqualitätsskalen)? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Messinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses?</p> | |
| <p>12. Wie bewerten Sie den Nutzen der HFT? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p> | |
| <p>13. Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie, wenn Patientinnen und Patienten die HFT im häuslichen Umfeld selbst anwenden? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p> | |
| <p>14. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche den Einsatz der HFT zur Selbstanwendung begründen können.</p> | |
| <p>15. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der HFT zur Selbstanwendung begründen können.</p> | |
| <p>16. Wie schätzen sie die Relevanz der HFT in der</p> | |

| | |
|---|--|
| stationären und in der ambulanten Versorgung ein? | |
| 17. Inwieweit könnte die HFT die Langzeitsauerstofftherapie ersetzen? Bedarf es bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 grundsätzlich der zusätzlichen Sauerstoff-Gabe oder führen allein die hohen Flussraten der HFT zu einer ausreichenden Sauerstoffaufnahme? | |
| Wirtschaftlichkeit | |
| 18. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1. | |
| 19. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der HFT vermieden werden? | |
| 20. Welcher zusätzliche Aufwand entsteht für die angemessene Überwachung von Patientinnen und Patienten, die die HFT selbst anwenden? | |
| 21. Wie schätzen sie die Effektivität und Effizienz der HFT im Vergleich mit der Langzeitsauerstofftherapie ein? | |
| Voraussetzungen zur Anwendung | |
| 22. Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der HFT im häuslichen Bereich erfüllt sein? | |
| Ergänzung | |
| 23. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und | |

| | |
|--|--|
| zu denen Sie Stellung nehmen möchten. | |
|--|--|

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

Stand: 30. Juli 2020

Inhalt

| | | |
|------------|---|-----------|
| I. | Eingegangene Einschätzungen | 4 |
| II. | Antworten zum Fragebogen..... | 5 |
| <i>A</i> | <i>Erkrankung/Indikationsstellung</i> | <i>5</i> |
| | 1. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der fortgeschrittenen COPD oder der chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 bei Patientinnen und Patienten in der vertragsärztlichen Versorgung ein? | 5 |
| | 2. Welche Klassifikationen und Stadieneinteilungen sowie sonstige Aspekte der Charakterisierung des Krankheitsgeschehens sind die Grundlage für Behandlungsentscheidungen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1? Bei welchen Krankheitssymptomen ist hier die Selbstanwendung der HFT angezeigt im Vergleich zur Standardtherapie..... | 8 |
| | 3. Bei welchen weiteren Krankheitsbildern ist die High-Flow-Therapie (HFT) zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten indiziert?..... | 15 |
| | 4. Welche Wirkprinzipien liegen der HFT in den jeweiligen Krankheitsbildern zugrunde? | 17 |
| | 5. Anhand welcher diagnostischer Parameter kann die Indikation zur Behandlung mit HFT eindeutig festgelegt werden? | 26 |
| | 6. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der HFT (beispielsweise mit Blick auf Flussraten, Häufigkeit und Dauer der Anwendung)? | 29 |
| | 7. Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 Aussagen machen..... | 32 |
| | 8. Bitte benennen Sie Standardverfahren zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD sowie bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 | 44 |
| <i>B.</i> | <i>Medizinische Notwendigkeit/Methode.....</i> | <i>48</i> |
| | 9. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der HFT in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Morbidität und Lebensqualität). | 48 |

| | | |
|-----|--|----|
| 10. | Bestehen Unterschiede zwischen dem Einsatz der HFT in der stationären oder ambulanten Versorgung inklusive der Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten (hinsichtlich Nutzen und Risiken)?..... | 50 |
| 11. | Wie werden die therapeutischen Effekte bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen COPD oder mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemessen (z.B. durch Scores, Untersuchungstechniken, Apparate, Lebensqualitätsskalen)? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Messinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses? | 56 |
| 12. | Wie bewerten Sie den Nutzen der HFT? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien. | 60 |
| 13. | Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie, wenn Patientinnen und Patienten die HFT im häuslichen Umfeld selbst anwenden? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien. | 65 |
| 14. | Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche den Einsatz der HFT zur Selbstanwendung begründen können. | 67 |
| 15. | Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der HFT zur Selbstanwendung begründen können. | 70 |
| 16. | Wie schätzen sie die Relevanz der HFT in der stationären und in der ambulanten Versorgung ein? | 72 |
| 17. | Inwieweit könnte die HFT die Langzeitsauerstofftherapie ersetzen? Bedarf es bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 grundsätzlich der zusätzlichen Sauerstoff-Gabe oder führen allein die hohen Flussraten der HFT zu einer ausreichenden Sauerstoffaufnahme? | 77 |
| C. | <i>Wirtschaftlichkeit</i> | 80 |
| 18. | Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1. | 80 |
| 19. | Welche Kosten könnten durch den Einsatz der HFT vermieden werden? | 84 |
| 20. | Welcher zusätzliche Aufwand entsteht für die angemessene Überwachung von Patientinnen und Patienten, die die HFT selbst anwenden? | 89 |
| 21. | Wie schätzen sie die Effektivität und Effizienz der HFT im Vergleich mit der Langzeitsauerstofftherapie ein? | 90 |
| D. | <i>Voraussetzung zur Anwendung</i> | 94 |
| 22. | Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der HFT im häuslichen Bereich erfüllt sein? | |
| | 94 | |
| E. | <i>Ergänzung</i> | 96 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| 23. | Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten. | 96 |
| III. | Eingegangene Einschätzungen ohne Nutzung des Fragebogens | 99 |
| a. | Stellungnahme/Einschätzung von Dr. med. Henrich | 99 |
| IV. | Literaturlisten..... | 100 |
| a. | Literaturliste Fisher & Paykel Healthcare GmbH | 100 |
| b. | Literaturliste Löwenstein Technology GmbH und Co. KG | 104 |
| c. | Literaturliste ResMed Germany Inc..... | 106 |
| d. | Literaturliste Spectaris e.V. | 115 |
| e. | Literaturliste VapoTherm Inc | 122 |
| f. | Literaturliste der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. | 130 |

I. Eingegangene Einschätzungen

| lfd. Nr. | Einschätzende(r) | Eingang am | Fragebogen (ja/nein) | Volltext-Literatur (ja/nein) |
|-----------------|---|-------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Gemeinschaftspraxis Knoop | 10.07.2020 | Ja | Nein |
| 2 | ResMed Germany Inc. | 21.07.2020 | Ja | Ja |
| 3 | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. | 24.07.2020 | Ja | Nein |
| 4 | Fisher & Paykel Healthcare GmbH | 23.07.2020 | Ja | Nein |
| 5 | Löwenstein Medical Technology GmbH | 23.07.2020 | Ja | Nein |
| 6 | Dr. L. Nowak | 23.07.2020 | Ja | Nein |
| 7 | Spectaris Deutscher Industrieverband für Optik, Photonik, Analysen- und Medizintechnik e.V. | 24.07.2020 | Ja | Nein |
| 8 | TNI medical AG | 24.07.2020 | Ja | Nein |
| 9 | Vapotherm Inc | 23.07.2020 | Ja | Nein |
| 10 | Dr. J. Henrich | 27.06.2020 | Nein | Nein |

II. Antworten zum Fragebogen

A Erkrankung/Indikationsstellung

1. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der fortgeschrittenen COPD oder der chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 bei Patientinnen und Patienten in der vertragsärztlichen Versorgung ein?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>Die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) gehört zu den häufigsten chronischen Lungenerkrankungen im Erwachsenenalter. Eine Studie des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland [1] untersucht die zeitliche Entwicklung von 2009-2017 der Diagnoseprävalenz der CPOD bei Erwachsenen über 40 Jahre in Deutschland. Als Grundlage wurden die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten der Jahre 2009-2017 verwendet (§295 SGB V). Demnach stieg die Diagnoseprävalenz linear vom Jahre 2009 mit 5,1% auf 6,4% im Jahre 2016 an. 2017 zeigt einen gleichen Prozentsatz an. Berücksichtigt sind hier nicht die Daten der ambulanten COPD Diagnosen, die durch Selektivverträge außerhalb des KV-Systems abgerechnet werden.</p> <p>Somit stellt die COPD mit 2,6 Millionen betroffenen GKV-Patienten im Jahre 2017 ein bedeutsames Krankheitsbild dar. Durch eine generell steigende Lebenserwartung und einer alternden Bevölkerung ist aber wahrscheinlich von einem weiteren Ansteigen der Diagnoseprävalenz auszugehen. Rechnet man noch die Privatversicherten Patienten hinzu käme man maximal auf 3 Millionen Betroffene.</p> <p>Wir schätzen daher die Relevanz als hoch ein, gerade unter dem Gesichtspunkt der obigen Daten und das eine COPD nicht heilbar ist und chronisch verläuft.</p> |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Hoch! |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <p>Siehe</p> <p>https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/99/VA_19-06_Bericht-COPD_2019-08-20_V2_1.pdf</p> <p>Und</p> <p>https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_03_2017_Praevalenz_chronisch_obstruktive_Lungenerkrankung.pdf?blob=publicationFile</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------|---|
| Dr. Nowak | 8-12% der Bevölkerung sind betroffen, somit hohe Relevanz |
| ResMed Germany Inc. | <p>Im Jahr 2017 waren laut dem Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/06 des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) 2,6 Millionen gesetzlich versicherte Patienten im Alter von über 40 Jahren mit einer gesicherten Diagnose der COPD in vertragsärztlicher Behandlung. Datengrundlage war eine Vollausswertung der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V. Für die Auswertung wurden Versicherte ab dem Alter von 40 Jahren berücksichtigt, bei denen die Diagnose nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) J44.- „Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit“ mit der Zusatzbezeichnung „gesichert“ in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres kodiert wurde. Ein Vergleich der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aus den Jahren 2009 bis 2017 zeigte einen konstanten und weitgehend linearen Anstieg der geschlechts- und altersstandardisierten Diagnoseprävalenz der COPD von 5,14 % im Jahr 2009 auf 6,37 % in den Jahren 2016 und 2017, was einer relativen Zunahme von 25 % entspricht. Somit stellt die COPD in der vertragsärztlichen Versorgung ein bedeutsames Krankheitsbild mit einem Trend zur Zunahme der Behandlungszahlen dar [1].</p> <p>Die Prävalenz und Inzidenz der fortgeschrittenen COPD sowie der chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 in der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland kann aufgrund fehlender repräsentativer Daten nicht exakt benannt werden. Da die Erkrankung jedoch häufig erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch und somit erst spät diagnostiziert wird [2], kann angenommen werden, dass es sich bei der Mehrzahl der Fälle mit diagnostizierter und vertragsärztlich behandelter COPD um fortgeschrittene COPD handelt.</p> |
| Spectaris | <p>Laut einer Erhebung des RKIs beträgt die Prävalenz der COPD in Deutschland bei 5,8 %, wobei diese innerhalb der Bundesländer weit auseinanderliegt. So variiert die Spannweite bei Frauen zwischen 3,6% in Sachsen-Anhalt und 7,5% in Bremen und bei Männern zwischen 4,3% in Hessen und 11,2% im Saarland. [1]</p> <p>In Bezug auf die Bedeutung für die gesetzliche Krankenversicherung lässt sich eine Untersuchung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) zugrunde legen. Für das Jahr 2017 weist die Untersuchung, basierend auf bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V aus den Jahren 2009 insgesamt 2,6 Millionen betroffenen GKV-Patienten aus, wobei durch die weiter steigende Lebenserwartung von einer weiter steigenden Fallzahl ausgegangen werden muss. [2]</p> |
| TNI medical AG | <p>In Deutschland darf von 2,27 Millionen COPD-Patienten und rund 17.150 Todesfällen (\cong ca. 5% aller Todesfälle 2015) ausgegangen werden. (Lancet; DOI: 10.1016/S2213-2600(17) 30293-X)</p> <p>COPD (ICD-10 Code J44) wurde 2017 in Deutschland 252.163 Mal (Bezogen auf Standardbevölkerung) im Rahmen stationärer Behandlung diagnostiziert. (http://www.qbe-bund.de)</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Bei Erwachsenen wurde im gleichen Jahr 19.042 Mal der OPS 8-716.00 (Einstellung einer häuslichen maschinellen Beatmung – Neueinstellung) und 51.903 der OPS 8-716.10 (Einstellung einer häuslichen maschinellen Beatmung – Kontrolle oder Optimierung einer früher eingeleiteten häuslichen Beatmung) abgerechnet.</p> <p>Außerdem wurde 25.335 Mal der OPS 8-713.0 (Maschinelle Beatmung und Atemunterstützung bei Erwachsenen - Atemunterstützung durch Anwendung von High-Flow-Nasenkanülen [HFNC-System]) codiert. (GBA: Qualitätsberichte der Krankenhäuser 2017)</p> <p>Die Anwendung erfolgt fast ausschließlich zur Behandlung respiratorischer Insuffizienz.</p> <p>Diese Kombination der hohen Fallzahlen in der stationären Behandlung als auch in der häuslichen Versorgung unterstreicht die Tragweite der Entscheidungen bezüglich der Versorgungs- und Therapieoptionen, welche den betroffenen Patienten offenstehen.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Die COPD stellt mit 2,6 Millionen betroffenen GKV-Patienten im Jahr 2017 ein bedeutsames Krankheitsbild in der ambulanten Versorgung dar. Anzunehmen ist jedoch eine weitere Zunahme der Erkrankungszahlen, nicht zuletzt wegen der generell steigenden Lebenserwartung und alternden Bevölkerung in Deutschland. ⁸³</p> |
| DGP | <p>COPD ist 2020 die dritthäufigste Todesursache weltweit (ca. 6 % aller weltweiten Todesfälle). Damit stellt die COPD eine der wesentlichen Volkskrankheiten weltweit und in Deutschland dar. Sie ist von höchster Relevanz in der hausärztlichen Medizin, der internistischen Praxis und auch in der Versorgung stationärer Patienten. Die Diagnoseprävalenz liegt zwischen 4,6 % in Baden-Württemberg und 8,4 % in Berlin und hat zwischen 2009 und 2016 zugenommen. Die fortgeschrittene COPD macht eine Mehrheit der in der Praxis gesehenen und der stationär aufgenommenen Patienten aus, da COPD-Patienten in weniger fortgeschrittenen Stadien seltener symptomatisch sind. ¹</p> <p>Die chronisch respiratorische Insuffizienz Typ I bezeichnet eine Hypoxämie, die neben einer COPD viele andere Ursachen, auch z. B. eine Herzinsuffizienz oder eine mit der COPD nicht zusammenhängende interstitielle Lungenerkrankung haben kann. Die Zahl der Patienten mit einer Hypoxämie ist daher groß, aber aufgrund der heterogenen Ursachen nicht leicht zu beziffern. Neben der Behandlung der Grunderkrankung kann die Gabe von Sauerstoff (dann in der Regel als Langzeitsauerstofftherapie, LTOT) in dieser Situation eine symptomatische Verbesserung für die Patienten leisten, im Falle der COPD wurde bei hypoxämischen COPD-Patienten sogar eine</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>prognostische Verbesserung durch die Sauerstofflangzeittherapie mit einer täglichen Dauer von 12-16 h nachgewiesen 2.</p> <p>Vorabbemerkung:</p> <p>Die chronisch respiratorische Insuffizienz Typ I ist eine Domäne der Therapie mit konventionellen Sauerstoffsystemen. Dies gilt für die resp. Insuff. Typ I bei der COPD wie bei anderen Erkrankungen mit einer resp. Insuff. Typ I. HFT ist kein Ersatz einer Sauerstoffapplikation und kein alternatives System zur Behandlung der resp. Insuff. Typ I. Es gibt einige Beschreibungen in der Literatur, die eine günstige Anwendung von HFT in unterschiedlichen und bestimmten Situationen einer schweren resp. Insuff. Typ I beschreiben, aber keine klinischen Studien, die das im Rahmen einer Anwendung über lange Zeit (chronisch) und im Rahmen einer Selbstanwendung systematisch untersucht und mit einer LTOT verglichen haben.</p> <p>Daher beschränken wir uns auf die Beantwortung der Teile der Fragen, die sich auf die fortgeschrittene COPD beziehen, die in der Regel mit einer Hypoxämie ± einer Hyperkapnie einhergehen.</p> |

2. Welche Klassifikationen und Stadieneinteilungen sowie sonstige Aspekte der Charakterisierung des Krankheitsgeschehens sind die Grundlage für Behandlungsentscheidungen bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1? Bei welchen Krankheitssymptomen ist hier die Selbstanwendung der HFT angezeigt im Vergleich zur Standardtherapie

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>COPD ist durch eine chronische Einschränkung der Lungenventilation (Airflow) und parenchymale Zerstörung gekennzeichnet. Die chronische Entzündung führt zu einer Verengung der kleinen Atemwege und zur Zerstörung der Lungenbläschen, wodurch die Fähigkeit der Atemwege, sich während der Expiration zu öffnen, eingeschränkt wird. Ein Verlust der kleinen Atemwege trägt ebenfalls zur Einschränkung des Luftstroms bei. Die mukoziliäre Clearance ist beeinträchtigt, was zu einer Anhäufung von Sekreten führt, die schwer zu entfernen sind. Der Gasaustausch ist beeinträchtigt und führt mit fortschreitender Krankheit zu Hypoxämie und Hyperkapnie. Patienten mit COPD erleben Exazerbationen als Folge von Atemwegsinfektionen, Umweltschadstoffen oder anderen Gründen. Chronische und fortschreitende Dyspnoe gibt den Patienten Anlass zu großer Besorgnis und ist das charakteristischste Symptom der COPD. [2]</p> <p>Die HFT wäre am besten für Patienten mit COPD GOLD Stadium II-IV und häufigen Exazerbationen geeignet, wie kürzlich veröffentlichte klinische Studien belegen [3-5]</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| | <p>Bei folgenden Krankheitssymptomen sehen wir die Selbstverabreichung der HFT, nach ärztlicher Verordnung, im Vergleich zur Standardtherapie angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufige Exazerbationen - Beeinträchtigte Sekret-Clearance - Dyspnoe - Erhöhte Atemfrequenz - Ruhehypoxämie |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | <p>Grundsätzlich Nachweis einer chronischen respiratorischen Insuffizienz nach deutscher Leitlinie mit zusätzlich hohen Sauerstoffflussraten größer/ gleich 6 l/min. bzw. trockenen Schleimhäuten und bereits vorbestehender konventioneller LTOT. Eine Hyperkapnie bis 50 mmHg wäre für kein Hinderungsgrund, sondern auch durch HFT günstig zu beeinflussen.</p> |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <p>Aktuelle Review-Artikel geben einen guten Überblick zum Thema Evidenz zur Langzeitanwendung der HFT bei COPD [1, 2, 3]: Bei hyperkapnischer resp. Insuffizienz sowie hypoxämischer resp. Insuffizienz zeigten mehrere Studien eine Wirksamkeit der HFT-Therapie, die derjenigen der Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) überlegen war und im Bereich der Wirksamkeit der nichtinvasiven Beatmung (NIV) lag. Allerdings ist nicht klar, ob für HFT und NIV jeweils optimale Einstellungen gewählt wurden, insbesondere bei NIV scheint dies nicht bei allen Studien der Fall zu sein. Da die Evidenz zum klinischen Nutzen der Langzeitanwendung von HFT noch deutlich geringer ist als die Evidenz zu NIV, kommen bisherige Publikationen mehrheitlich zu dem Schluss, dass HFT als Behandlungsalternative im Falle von NIV-Versagen, z. B. Ablehnung der Maskentherapie durch den Patienten, eingesetzt werden sollte [2, 3, 4].</p> <p>Ebenfalls wird diskutiert, die HFT-Therapie bereits bei früheren Krankheitsstadien einzusetzen, um über eine Verbesserung von Dyspnoe, Sekretbildung etc. die Symptomatik des Patienten zu verbessern und damit eine NIV hinauszuzögern. Die positiven Wirkungen der HFT im Rahmen dieses Verwendungszweckes werden zwar in der Literatur beschrieben, jedoch kaum im Vergleich mit alternativen medikamentösen oder respiratorischen Therapieformen. Außerdem ist nicht klar, ob das Hinauszögern einer NIV nicht letztlich ein Risiko für die Prognose des Patienten darstellt. Bei Patienten mit koprävalenter obstruktiver Schlafapnoe konnte z. B. mit HFT im Vergleich zur NIV kein gleichwertiger Behandlungserfolg erzielt werden [9].</p> <p>Da die HFT-Therapie als mögliche Alternative zu LTOT bzw. NIV betrachtet wird, sollten dieselben Behandlungsentscheidungen getroffen und Krankheitssymptome betrachtet werden wie bei der NIV-Therapie, siehe entsprechende Leitlinien [5, 6], wobei aufgrund der Evidenzlage zunächst eine NIV versucht werden sollte.</p> <p>Durch eine intermittierende Umschaltung von HFT auf NIV konnte zumindest in der Weaning-Phase ein Vorteil gegenüber der reinen HFT-Therapie gezeigt werden [7]. Daher kann ein kombiniertes HFT/NIV-Gerät medizinisch von Vorteil sein, da der Patient hier je nach individueller Toleranz zumindest zeitweise, z. B. in der Nacht, die NIV-Therapie nutzen kann. Gegenüber 2 separaten Therapiegeräten fallen hier nicht nur niedrigere Gerätekosten an, sondern auch</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------|--|
| | niedrigere Kosten für Einweisung, Versorgung, Service etc.. Somit sollte insbesondere für kombinierte HFT-/NIV-Geräte eine Erstattungsmöglichkeit geschaffen werden. |
| Dr. Nowak | HFT ist dem resp. Versagen Typ I vorbehalten und dann indiziert, wenn eine Sauerstoffgabe über Nasensonde nicht mehr ausreicht und der pO ₂ nicht über 55mmHg zu halten ist. |
| ResMed Germany Inc. | <p>Klassifikation und Stadieneinteilung der COPD: Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD [3] folgt bei der Klassifikation und Stadieneinteilung der Erkrankung den Empfehlungen der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) [4]. Nach dem GOLD-System erfolgt die diagnostische Einteilung der COPD in zwei aufeinanderfolgenden Schritten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Lungenfunktionsdiagnostik (GOLD 1-4)</u> Bei symptomatischen Patienten wird zur Diagnosesicherung der COPD neben der Erhebung der Anamnese und der körperlichen Untersuchung eine einfache spirometrische Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. GOLD definiert hierbei ein postbronchodilatatorisch gemessenes Verhältnis von expiratorischer Einsekundenkapazität (FEV₁) zur forcierten Vitalkapazität (FVC) von unter 0,7 als diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer persistierenden Atemwegobstruktion. Im Falle einer spirometrisch bestätigten COPD (FEV₁/FVC <0.7), werden die Patienten in 4 Schweregrade der Atemwegobstruktion mit den folgenden Grenzwerten eingeteilt [4]: GOLD 1 (leicht): FEV₁ ≥ 80% vom Sollwert GOLD 2 (mäßig): 50% ≤ FEV₁ < 80% vom Sollwert GOLD 3 (schwer): 30% ≤ FEV₁ < 50% vom Sollwert GOLD 4 (sehr schwer): FEV₁ < 30% vom Sollwert 2. <u>Bestimmung des Exazerbationsrisikos und der Symptombelastung (GOLD A-D)</u> Da es der Patientencharakterisierung auf der Grundlage des FEV₁-Wertes alleine an Präzision mangelt, um das prognostische Risiko eines Patienten einzuschätzen und Behandlungsentscheidungen angemessen zu lenken, empfiehlt GOLD, COPD-Patienten in einem zweiten Schritt in die vier GOLD-Gruppen A-D einzuteilen, die die Symptombelastung und das Exazerbationsrisiko widerspiegeln [4]. |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Eine besondere Bedeutung kommt hierbei der Exazerbationshäufigkeit zu, da diese einen wesentlichen prognostischen Faktor der COPD sowie des Therapieerfolges und des Befindens der Patienten darstellt. Nicht zuletzt steigt auch die Mortalität der COPD-Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl und Schwere der Exazerbationen [5-9]. Hierfür werden erhoben:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Die Zahl der Exazerbationen in den letzten zwölf Monaten b. Das Ausmaß der Symptome, z.B. mit dem COPD Assessment Test (CAT) [10] oder dem Modifed British Medical Research Council Questionnaire (mMRC) [11] <p>Auf Basis der Ergebnisse werden die Patienten einer der vier GOLD-Gruppen zugewiesen:</p> <p>Gruppe A: Niedriges Exazerbationsrisiko (0 bis 1 Exazerbationen im letzten Jahr, die nicht im Krankenhaus behandelt werden mussten) UND wenige Symptome (CAT < 10; mMRC 0-1)</p> <p>Gruppe B: Niedriges Exazerbationsrisiko (0 bis 1 Exazerbationen im letzten Jahr, die nicht im Krankenhaus behandelt werden mussten) UND mehr Symptome (CAT ≥ 10; mMRC ≥ 2)</p> <p>Gruppe C: Hohes Exazerbationsrisiko (≥ 2 Exazerbationen im letzten Jahr oder ≥ 1 Exazerbationen, die im Krankenhaus behandelt werden mussten) UND wenige Symptome (CAT < 10; mMRC 0-1)</p> <p>Gruppe D: Hohes Exazerbationsrisiko (≥ 2 Exazerbationen im letzten Jahr oder ≥ 1 Exazerbationen, die im Krankenhaus behandelt werden mussten) UND mehr Symptome (CAT ≥ 10; mMRC ≥ 2) [4]</p> <p>Diese Einteilung der COPD-Patienten in die vier GOLD-Gruppen A-D, die seit 2017 von GOLD als die maßgebliche Grundlage für Behandlungsentscheidungen empfohlen werden [12], wurde in Deutschland übernommen und wird in den aktuellen COPD-Leitlinien empfohlen [3].</p> <p>Diagnostik der chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 Eine chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 (chronische Hypoxämie) wird definiert als arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) in Ruhe ≤ 55 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) [3,4].</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Indikation für die Selbstanwendung der HFT Basierend auf der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz (siehe Fragen 4 und 12) ist die Selbstanwendung der HFT insbesondere bei Patienten mit stabiler COPD angezeigt, die die HFT zuhause als Ergänzung zur Standardtherapie einsetzen und die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßige bis schwere Atemwegsobstruktion (GOLD 2-4) UND • Hohes Exazerbationsrisiko (GOLD-Gruppen C und D) UND <p>Vorliegen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1</p> |
| Spectaris | <p>COPD ist durch eine chronische Einschränkung der Lungenventilation (Airflow) und parenchymale Zerstörung gekennzeichnet. Die chronische Entzündung führt zu einer Verengung der kleinen Atemwege und zur Zerstörung der Lungenbläschen, wodurch die Fähigkeit der Atemwege, sich während der Expiration zu öffnen, eingeschränkt wird. Ein Verlust der kleinen Atemwege trägt ebenfalls zur Einschränkung des Luftstroms bei. Die mukoziliäre Clearance ist beeinträchtigt, was zu einer Anhäufung von Sekreten führt, die schwer zu entfernen sind. Der Gasaustausch ist beeinträchtigt und führt mit fortschreitender Krankheit zu Hypoxämie und Hyperkapnie. Patienten mit COPD erleben Exazerbationen als Folge von Atemwegsinfektionen, Umweltschadstoffen oder anderen Gründen. Chronische und fortschreitende Dyspnoe gibt den Patienten Anlass zu großer Besorgnis und ist das charakteristischste Symptom der COPD. [3]</p> <p>Die HFT ist sehr gut für Patienten mit COPD GOLD Stadium II-IV und häufigen Exazerbationen geeignet, wie kürzlich veröffentlichte klinische Studien belegen. [4-6]</p> <p>Bei folgenden Krankheitssymptomen sehen wir die Selbstverabreichung/Selbstanwendung der HFT, nach ärztlicher Verordnung, im Vergleich zu anderen Standardtherapien angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufige Exazerbationen • Beeinträchtigte Sekret-Clearance • Dyspnoe • Erhöhte Atemfrequenz • Ruhehypoxämie |
| TNI medical AG | <p>Häufige Ursachen der respiratorischen Insuffizienz Typ I sind akute Infektionen der Atemwege (z.B. Influenza-Pneumonie) sowie die krankhafte und irreversible Veränderung des Lungeninterstitiums.</p> <p>LetztgenannteILDs (Interstitielle Lungenerkrankungen) werden gemäß der geltenden ERS-Leitlinien in vier Gruppen anhand der jeweiligen bekannten bzw. unbekannt Ursachen eingeteilt.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Zu den bekannten Ursachen zählen die Schädigung des Lungengewebes durch Umweltschadstoffe, sowie Folgen von körpereigenen Entzündungsreaktionen, welche infektiösbezogen oder autoimmunologisch hervorgerufen werden können.</p> <p>Dem gegenüber steht ein nicht unerheblicher Anteil an Patienten, bei welchen die Ursache für den fibrotischen Umbau des Lungengewebes bislang unbekannt ist. Diese sog. Idiopathischen interstitiellen Pneumonien (IIP) stellen rund 40% der Gesamterkrankungen im Feld der ILDs dar. Die verbreitetste Subgruppe dieser IPP wiederum ist mit rund 55% die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF).</p> <p>(vgl. ATS/ERS/JRS/ALAT: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis; in: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; Vol. 198, Iss. 5; https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST)</p> <p>Anerkannte Einteilung der COPD Schweregrade ist die Anwendung des GOLD 1 – 4 Schemas gemäß Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)</p> <p>Bei Behandlung der Respiratorischen Insuffizienz Typ I ist die Nutzung der HFT dann indiziert, wenn die O₂-Gabe über Standardverfahren trotz Ausschöpfung der maximal tolerablen Standard-O₂-Flussmengen zu keiner ausreichenden Oxygenierung des Patienten führt und gleichzeitig keine Indikation zur invasiv-kontrollierten Beatmung vorliegt.</p> <p>Die HFT ermöglicht in diesem Setting die Toleranz auch deutlich höherer O₂-Absolutmengen durch die integrierte Atemgasbefeuchtung und -erwärmung im Vergleich zur üblichen O₂-Gabe ohne aktive Atemgasbefeuchtung.</p> <p>Im stationären und häuslichen Bereich liegt die Grenze, ab der eine solche Aktivbefeuchtung in Betracht gezogen werden sollte, patientenabhängig bei Werten oberhalb von 8 bis 10 L O₂ / min. Die deutliche Steigerung des Therapiekomforts und anderer positiven Nebeneffekte (wie verbessertes Sekretmanagement durch Unterstützung des mucoziliären Clearance) können die Anwendung des HFT auch bereits bei niedrigeren O₂-Gaben rechtfertigen.</p> <p>Die Selbstanwendung der HFT ist zur Behandlung der mit der COPD assoziierten Hyperkapnie zur Reduktion des pCO₂ angezeigt, sofern keine Kontraindikationen (wie u.a. fehlende Spontanatmung, ausgeprägte schlafbezogene Atmungsstörungen) vorliegt und ein angemessener therapeutischer Erfolg der HFT nachgewiesen werden konnte. Dieser kann ggf. auch durch eine Stabilisierung der klinischen Situation oder eine rein subjektive Symptommilderung (insb. Atemnot) und damit gebesserte QoL (quality of life) gegeben sein. Die Indikationsstellung geschieht weitgehend analog zur NIV-Indikation bei pCO₂ Werten ≥ 50mmHg.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Voraussetzung hierfür ist die Nutzung eines HFT Systems, welches technisch in der Lage ist, expiratorische Flusstabilität als die Voraussetzung für effektive CO₂-Auswaschung zu gewährleisten. Die RTC-Studie von Bräunlich et al. 2018 konnte so unter Verwendung des hierfür ausgelegten TNI Systems (Hersteller: TNI medical AG - Würzburg) eine vergleichbare CO₂-Auswaschung (auf durchschnittlich 52,3 mmHg unter NIV und auf 53,7 mmHg unter TNI-HFT) bei chronisch hyperkapnischen COPD Patienten in der häuslichen Versorgung belegen.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>COPD-GOLD Stadien; Schweregrade Lungenfibrose Hyperkapnie (CO₂), Hypoxämie (O₂), Atemfrequenz/ Tachypnoe Erhöhte Atemarbeit (WOB), zähes Bronchialsekret, neurokognitive Einschränkungen, Husten, häufige Exazerbationen, Asthma, Hyperreagibilität der Atemwege, chronische Bronchitis, Atemwegsinfektion, Airtrapping/ dynamische Hyperinsufflation, Gasaustauschstörungen, Pulmonalerterielle Hypertonie ^{1-3, 76}</p> |
| DGP | <p>Bei der COPD wird die Krankheitsschwere anhand des GOLD-Stadiums eingeschätzt. Dabei wird der FEV₁ Wert in % des Sollwertes, das Ausmaß der Belastungsdyspnoe (MRC Dyspnoe-Skala) und die Zahl der Exazerbationen im vergangenen Jahr erfasst. Die Verbesserung der Lungenfunktion und die Reduktion der Exazerbationen als Surrogatparameter für die Prognose der Erkrankung sind wesentliche Kriterien einer Therapie der COPD. Daneben spielt wie bei allen Erkrankungen die Lebensqualität der Betroffenen eine zentrale Rolle. Für die inhalative Therapie der COPD gilt ein an die COPD-Stadien (I-IV/ A-D) angepasstes Inhalations-schema, wobei andere Einflussfaktoren wie z. B. die Zahl der eosinophilen Leukozyten berücksichtigt werden. ³</p> <p>Die Lungenfunktion und als daraus resultierende Parameter die Blutgase sind wichtige Entscheidungskriterien insbesondere für die Frage, ob eine Sauerstofftherapie begonnen und darüber hinaus auch der Vorgang der Atmung unterstützt werden muss.</p> <p>Die Kriterien für die Verordnung von Sauerstoff (LTOT) beziehen sich auf den paO₂, der in der Regel arteriell oder kapillär außerhalb akuter Exazerbationen gemessen wird, und dabei mehrfach unter 55 mmHg liegen sollte.</p> <p>Eine Unterstützung der Atmung (z. B. NIV/ CPAP) wird dann als notwendig angesehen, wenn der Patient auch außerhalb von akuten Exazerbationen z. B. einen erhöhten paCO₂ von > 50 mmHg am Tage aufweist. Dies bedeutet, dass die Elimination von CO₂ nicht ausreichend erfolgt. Eine Atmungsunterstützung hat daher vor allem zum Ziel die Elimination von CO₂ zu verbessern. Symptome einer Hyperkapnie können Kopfschmerzen und Müdigkeit bis hin zur Benommenheit sein. HFT, der wie die NIV vor allem eine Methode der Atmungsunterstützung ist, würde daher bei einer Hyperkapnie zur Selbstanwendung verordnet, klinisch gekennzeichnet z. B. durch Kopfschmerzen, Müdigkeit, Benommenheit, die durch paCO₂ Erhöhungen verursacht sind. Es kommt jedoch auch vor, dass solche Blutgasveränderungen ohne die genannten klinischen Symptome vorliegen, dann bestehen die allgemeinen Symptome der COPD, wie Dyspnoe bei Belastung, teils in Ruhe, Schwäche, Husten, Auswurf, teils gehäufte Exazerbationen. Die Verordnung einer HFT wäre dabei in der gleichen Indikation zu sehen, wie eine bisher schon einsetzbare NIV, die mittels Nasen oder Mund/Nasenmaske</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>appliziert wird, die die Standardtherapie in dieser Situation darstellt. Für die NIV ist gezeigt worden, dass sie die Mortalität und Exazerbationsrate senken kann ^{4,5}. Zusätzlich erhöht sich durch deren Einsatz die Lebensqualität ⁶. Allerdings gelingt es in einem signifikanten Teil der Fälle nicht, den Patienten mit einer NIV zu behandeln ⁷, während eine HFT aufgrund der fehlenden Maske häufig gut toleriert wird. Die TIBICO-Studie, die über ein sechswöchiges Intervall im Sinne einer cross over Studie bei nicht exazerbierten COPD-Patienten die NIV und die HFT verglich, ergab eine vergleichbare Effektivität hinsichtlich der Absenkung der Hyperkapnie und der Verbesserung der Lebensqualität ⁸.</p> |

3. Bei welchen weiteren Krankheitsbildern ist die High-Flow-Therapie (HFT) zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten indiziert?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>Erhöhte Schleimproduktion (Symptom wäre eine reichliche Sekretion) Erhöhte Atemarbeit (Symptom wäre Atemnot)</p> |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | <p>interstitiellen Lungenerkrankungen, pulmonale Hypertonie!</p> |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <p>Im Rahmen von Pilotstudien wurde die häusliche Langzeit-Anwendung der HFT-Therapie bei zahlreichen weiteren oder koprävalent zur COPD auftretenden Krankheitsbildern untersucht und veröffentlicht. Für den klinischen Nutzen bei diesen Krankheitsbildern ist jedoch noch keine hinreichende Evidenz erzielt worden.</p> |
| Dr. Nowak | <p>Interstitielle Lungenerkrankungen</p> |
| ResMed Germany Inc. | <p>Indikationen die außerhalb von fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 liegen müssen von den relevanten medizinischen Fachgesellschaften benannt werden.</p> |
| Spectaris | <p>Weitere Indikationen zur Anwendung der HFT liegen aus unserer Sicht vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei Lungenerkrankungen vor, die mit einer erhöhten Sputumproduktion und/oder Atemnot einhergehen • bei allen Erkrankungen die durch eine respiratorische, insbesondere hypoxämische oder hyperkapnische respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet sind. |
| TNI medical AG | <p>Grundsätzlich ist die HFT geeignet, respiratorische Insuffizienz des Typ I und Typ II verschiedenster Ätiologie zu kompensieren, sofern keine Kontraindikation der Anwendung entgegensteht. Dies kann für Erkrankungen des</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Lungenparenchyms selbst zutreffen (z.B. Fibrose oder COPD), der damit verbundenen Ventilations- und Diffusionsstörungen, für neuronale Einschränkungen der Atemmuskulatur (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ICD-10 G 12.2) oder anatomische Einschränkungen des Atemapparates von vorübergehender (z.B. post-operativ) oder dauerhafter Natur (z.B. Kyphoskoliose). Entscheidungsgrundlage ist hierbei stets der nachgewiesene oder erwartbare patientenindividuelle Nutzen.</p> <p>Weitere Wirkeffekte und Mechanismen der HFT, wie beispielsweise die Erwärmung und Aufsättigung des applizierten Atemgases auf 100% relativer Feuchte bei Temperaturen nahe der Körpertemperatur lassen auch Anwendungen zu, welche auf den Ausgleich von mangelnder oder fehlender physiologischer Atemgaskonditionierung oder aber die aktive Verbesserung des Sekretmanagements abzielen. Beispiele für die genannten Anwendungen sind zystische Fibrose (ICD-10 E84), Emty-Nose-Syndrome (ICD-10 T81.9 bzw. J34.8) oder der Ausgleich des Wegfalls der Funktion der oberen Atemwege bei Bypass selbiger im Rahmen einer Kanülierung nach Tracheotomie.</p> <p>Bei weit fortgeschrittenen Erkrankungen, oftmals auch im palliativen Setting kann die HFT eine niederschwellige und verträgliche Methode zur Reduktion von Atemnot darstellen, wenn kurative Ziele den Aspekten von verbleibender Lebensqualität und Selbstbestimmung hintenangestellt werden.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>COPD, Cystische Fibrose (Mukoviszidose), Interstitielle Lungenerkrankungen, Neuromuskuläre Erkrankungen (MA-Duchenne, Amyotrophe Lateralsklerose etc.), Sekretprobleme bei Atemwegs-STENTs, Spontanatmung über Trachealkanüle</p> <p>Alle Erkrankungen mit erhöhter Atemarbeit, Sekretproblemen und Gasaustauschstörung^{4, 5,60-63 76}</p> |
| DGP | <p>Erste Daten zu einem möglichen Nutzen bei anderen Erkrankungen beinhalten die zystische Fibrose, die Lungenfibrose, den Einsatz bei palliativen Patienten, den Einsatz nach der Extubation, etc. Besonders die Fähigkeit der HFT, auch bei hohen Atemfrequenzen die Oxygenierung auf einem gleichbleibenden Niveau zu garantieren, und die Fähigkeit zu ver-besserten Eliminierung von CO₂, die zu einer Steigerung der Effizienz der Atmung führt und nachfolgend zu einer Abnahme der Atmungsarbeit, wirken zusammen bei einer ganzen Reihe von Situationen, die mit einer Insuffizienz des Atmungssystems einhergehen ⁹⁻¹¹.</p> |

4. Welche Wirkprinzipien liegen der HFT in den jeweiligen Krankheitsbildern zugrunde?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p><u>Befeuchtung</u> Bei der HFT wird der zugeführte Gasfluss typischerweise so befeuchtet, dass er dem Feuchtigkeitsniveau in der Lunge entspricht (37°C voll gesättigt / 44 mg/L)</p> <ul style="list-style-type: none">• Wirkungsmechanismus - Befeuchtung von eingeatmetem Gas <p>Die Befeuchtung von eingeatmetem Gas trägt dazu bei, das Austrocknen der Atemwege zu reduzieren, das durch die Atmung von trockenem eingeatmetem Gas [6] auftreten kann, wie es z.B. bei einer Standard-Sauerstofftherapie gegeben ist.</p> <ul style="list-style-type: none">• Physiologische Wirkung bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen <p>Williams et al. [6] erarbeiteten ein Modell der mukoziliären Funktion vs. Feuchtigkeitswerte auf der Grundlage von Daten aus der Literatur. Das Modell zeigt, dass die Feuchtigkeitswerte von 37°C voll gesättigt (44 mg/L) die beste mukoziliäre Funktion unterstützen. Mit abnehmenden Feuchtigkeitswerten in der Inspiration kommt, es zu einer Austrocknung der Atemwege, was eine Schleimverdickung verursacht, gefolgt von einem reduzierten mukoziliären Transport, dem Aufhören der Zilienbewegung und schließlich zu Zellschäden.</p> <p>Hasani et al. [7] untersuchten den Effekt der Befeuchtung in der häuslichen Umgebung mit HFT auf die mukoziliäre Clearance mittels Radioaerosoltechnik bei Patienten mit Bronchiektasen. In der Studie fanden sie heraus, dass eine 7-tägige Heimbefeuchtung mit HFT die mukoziliäre Clearance, gemessen von der Fläche unter der tracheobronchialen Retentionskurve, verbesserte. Der beobachtete Effekt ist höchstwahrscheinlich bei COPD-Patienten mit Schleimretentions- und Hypersekretionsproblemen anwendbar.</p> <ul style="list-style-type: none">• Klinische Wirkung bei chronischen Atemwegserkrankungen <p>Ein Rückgang der Exazerbationshäufigkeit [3] und des Antibiotikaeinsatzes [5] wurde bei der Anwendung der HFT im Vergleich zur üblichen Behandlung bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen beobachtet. Diese Ergebnisse könnten möglicherweise auf eine geringere Rate von Atemwegsinfektionen aufgrund einer verbesserten Schleimbeseitigung durch die HFT zurückzuführen sein.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p><u>Unterstützung der Atmung</u></p> <p>Die hohen abgegebenen Flussraten der HFT unterstützen die Atmung durch zwei bekannte Wirkungsmechanismen, darunter die Entfernung von CO₂ aus dem anatomischen Totraum und die Erzeugung eines positiven Atemwegsdrucks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirkungsmechanismus – Totraum Clearance / CO₂-Auswaschung <p>Die Reduktion des Totraums (Totraum – Clearance) der HFT wurde experimentell an vier Benchtop-Modellen der oberen Atemwege untersucht [8]-[11]. Diese Modelle haben gezeigt, dass die HFT eine strömungsabhängige Freisetzung von Gas aus den oberen Atemwegen ermöglicht, die der Freisetzung von ausgeatmetem CO₂ aus dem anatomischen Totraum entspricht. Diese Ergebnisse wurden durch zwei Humanstudien [12], [13] validiert, die mit drei verschiedenen Ansätzen zeigten, dass die HFT die Rückatmung von ausgeatmetem CO₂ im anatomischen Totraum bei gesunden [12], [13] und tracheotomierten [13] Teilnehmern verringert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirkungsmechanismus - Erzeugung eines positiven expiratorischen Drucks <p>Drei Benchtop-Studien [14]-[16] und ein Computermodell [16] haben gezeigt, dass die HFT einen strömungsabhängigen Anstieg des Atemwegsdrucks erzeugt. Mundel et al. [16] haben gezeigt, dass die HFT als Reaktion auf normale Atemflussraten größere flussabhängige Druckänderungen erzeugt als bei einer nicht unterstützten Atmung mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck. Diese Ergebnisse wurden in 4 Humanstudien [18]-[21] validiert, die alle einen Druckanstieg mit dem Flow von 0,03 cmH₂O pro L/min bei Atmung mit geöffnetem Mund auf 0,12 cmH₂O pro L/min bei hohen Flussraten (30 bis 100 L/min) zeigten. Parke et al. [19] sahen auch einen Anstieg des Druckwechsels zwischen Inspiration und Expiration. Dieser Effekt wurde als "dynamischer positiver Atemwegsdruck" bezeichnet, da die HFT die intraatmungsbedingten Druckschwankungen zwischen dem expiratorischen Spitzendruck und dem minimalen inspiratorischen Druck erhöht.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physiologische Wirkung bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen <p>Bei COPD-Patienten hat sich in mehreren physiologischen Kurzzeitstudien [12], [22]-[25] gezeigt, dass die HFT das PCO₂, die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen und den intrinsischen PEEP senkt. Klinische Langzeitstudien [3], [4], [26] haben auch die Wirkung der Totraum Clearance gezeigt, die bei COPD-Patienten über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr zu reduzierten CO₂-Konzentrationen [3] führt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Wirkung bei chronischen Atemwegserkrankungen |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>In einer Langzeitstudie bei Patienten mit COPD hatte die HFT-Gruppe im Vergleich zur LTOT (long-term oxygen therapy) -Gruppe (gemessen durch einen 6-Minuten-Gehtest) die Dyspnoe verringert und die Trainingsleistung verbessert [3]. In drei Studien konnte gezeigt werden, dass die HFT die Atemarbeit (WOB) im Vergleich zur Baseline oder Standardsauerstoff verringert [22], [24], [25].</p> <p><u>Ergänzender Sauerstoff</u> Sauerstoff kann mit HFT titriert werden, um eine gewünschte Sauerstoffsättigung zu erreichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirkungsmechanismus- zusätzliche Sauerstoffzufuhr <p>Die HFT kann Flussraten nahe oder oberhalb der inspiratorischen Flussrate des Patienten liefern, während ein Low-Flow-System Flussraten weit unterhalb der inspiratorischen Flussraten liefert. Infolgedessen wird bei der HFT weniger Luft mitgerissen, was zu Schwankungen des abgegebenen FiO₂ führen kann. Daher liefert die HFT ein zuverlässigeres FiO₂ als die Low-Flow-Sauerstofftherapie. Zusätzlicher Sauerstoff kann der HFT zugefügt werden, um für jeden Patienten das erforderliche FiO₂ bereitzustellen. In einer Benchtop Studie [27] wurde die Auswirkung des Atemmusters auf das abgegebene FiO₂ bei verschiedenen Flussraten untersucht. Die Studie ergab, dass das eingestellte FiO₂ eng mit dem inspirierten FiO₂ übereinstimmte, wenn die zugeführten Flussraten größer als der inspiratorische Spitzenfluss waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Physiologische Wirkung bei chronischen Atemwegserkrankungen <p>Pilcher et al. [23] und Fraser et al. [28] zeigten, dass eine ergänzende Sauerstoffzufuhr mit HFT bei COPD-Patienten die gleichen Ziel-Sauerstoffsättigungen erreichen kann wie mit Standard-Nasenprongs mit niedrigeren transkutanen PCO₂-Werten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die HFT zur Aufrechterhaltung der gewünschten Sauerstoffsättigungen verwendet werden kann, ohne die Hyperkapnie zu verschlechtern.</p> <p><u>Compliance</u> Studien, die die Anwendung der HFT zu Hause untersuchten, haben gezeigt, dass die Patienten in der Lage waren, die Therapie zu Hause einzuhalten. In der ersten Heimstudie zur HFT von Rea et al. [4] wurden die Patienten für ein Jahr in die HFT oder die Standardtherapie randomisiert. Die Patienten wandten die HFT im Durchschnitt 1,6 Stunden pro Tag an, und 77% der Patienten wünschten, die Therapie nach Abschluss der Studie täglich weiter anzuwenden. In neueren Studien waren die Patienten bereit, die Therapie über einen längeren Zeitraum von 6-8 Stunden pro Nacht</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| | <p>anzuwenden [3], [4]. Bräunlich et al. [26] verglichen die Anwendung von HFT und NIV zu Hause und stellten fest, dass die Patienten die HFT im Vergleich zur NIV über einen signifikant längeren Zeitraum verwendeten, was auf eine bessere Verträglichkeit hinweist (5,2 Stunden vs. 3,9 Stunden/Tag). Elshof und Duiverman [29] schlagen vor, dass die Langzeitanwendung von HFT bei Patienten mit chronisch hyperkapnischen Atemwegserkrankungen, die NIV nicht vertragen, in Erwägung gezogen werden könnte</p> |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Der Haupteffekt liegt hier in einer besseren Anfeuchtung der Schleimhäute bei hohen Flussraten/ Senkung der Exazerbationsrate |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <ul style="list-style-type: none"> -CO₂-Auswaschung der oberen Atemwege -Abschwellen der oberen Atemwege durch warme und befeuchtete Luft -bessere Oxygenierung, insbesondere bei Beimischung von Sauerstoff -vergrößertes Tidalvolumen durch größere inspiratorische Atemflüsse - geringfügig erhöhter PEEP |
| Dr. Nowak | Höhere O ₂ -Konzentration möglich, allerdings nur wenn ein Hochdruck-O ₂ -Anschluss vorliegt |
| ResMed Germany Inc. | <p>Zur Wirkweise der HFT bei sauerstoffpflichtigen Patienten mit fortgeschrittener COPD liegt inzwischen eine große Anzahl von Studien vor, die physiologisch messbare Effekte und klinische Wirkungen der HFT aufzeigen. Hierzu gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbesserte Oxygenierung durch aktives Einbringen eines Sauerstoff-Luft-Gemisches: Die HFT kann durch ihre hohen Flussraten den benötigten maximalen inspiratorischen Atemstrom (peak inspiratory flow) übernehmen, wodurch weniger sauerstoffarme Raumluft zusätzlich eingeatmet wird [13-20] • Verbesserte mukoziliäre Clearance durch die Bereitstellung von erwärmtem und befeuchtetem Atemgas: Das Austrocknen der Atemwegs-epithelien wird verhindert und die Funktion des mukoziliären Transportsystems zur Selbstreinigung der Bronchien bleibt erhalten bzw. kann verbessert werden [21-25] • Auswaschung des anatomischen Totraums der Atemwege durch hohe Flussraten: Kohlendioxid (CO₂) wird rasch eliminiert und es wird eine verminderte CO₂-Rückatmung erzielt [13,17-20,22,26-36] <p>Erzeugung eines positiven Atemwegsdrucks ("PEEP-Effekt") durch hohe Flussraten: Das Atemzugvolumen wird erhöht, während die Atemfrequenz gleichzeitig sinkt, und die alveoläre Ventilation verbessert werden kann [15,22,32,37-42]</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| Spectaris | <p>Die Wirkprinzipien der HFT sind insbesondere durch folgende Kriterien gekennzeichnet:</p> <p><u>1. Physiologische Wirkung bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen</u></p> <p>Bei COPD-Patienten hat sich in mehreren physiologischen Kurzzeitstudien [24], [33] - [36] gezeigt, dass die HFT das PCO₂, die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen und den intrinsischen PEEP senkt. In einer Langzeitstudie bei Patienten mit COPD hatte die HFT-Gruppe im Vergleich zur LTOT (long-term oxygen therapy)-Gruppe (gemessen durch einen 6-Minuten-Gehtest) die Dyspnoe verringert und die Trainingsleistung verbessert. [3]</p> <p>In drei Studien konnte gezeigt werden, dass die HFT die Atemarbeit (WOB) im Vergleich zur Baseline oder Standardsauerstoff verringert. [33] [35] [36]</p> <p><u>2. Klinische Wirkung bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen</u></p> <p>Ein Rückgang der Exazerbationshäufigkeit [4] und des Antibiotikaeinsatzes [6] wurde bei der Anwendung der HFT im Vergleich zur üblichen Behandlung bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen beobachtet. Diese Ergebnisse könnten möglicherweise auf eine geringere Rate von Atemwegsinfektionen aufgrund einer verbesserten Schleimbeseitigung durch die HFT zurückzuführen sein.</p> <p><u>3. Unterstützung der Atmung</u></p> <p>Die hohen abgegebenen Flussraten der HFT unterstützen die Atmung durch zwei bekannte Wirkungsmechanismen, darunter die Entfernung von CO₂ aus dem anatomischen Totraum und die Erzeugung eines positiven endexpiratorischen Atemwegsdrucks und die damit einhergehende Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes.</p> <p><u>4. Reduktion des Totraums</u></p> <p>Die Reduktion des Totraums (Totraum – Clearance) bei der HFT wurde experimentell an vier Tischmodellen der oberen Atemwege untersucht [21] - [23]. Diese Modelle haben gezeigt, dass die HFT eine strömungsabhängige Freisetzung von Gas aus den oberen Atemwegen ermöglicht, die der Freisetzung von ausgeatmetem CO₂ aus dem anatomischen Totraum entspricht. Diese Ergebnisse wurden durch zwei Humanstudien validiert, die mit drei verschiedenen Ansätzen zeigten, dass die HFT die Rückatmung von ausgeatmetem CO₂ im anatomischen Totraum bei gesunden [24], [25] und tracheotomierten [25] Teilnehmern verringert.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p data-bbox="488 296 1099 328"><u>5. Erzeugung eines positiven Atemwegsdrucks:</u></p> <p data-bbox="488 363 1973 663">Drei Benchtop-Studien [26] - [28] und ein Computermodell [28] haben gezeigt, dass die HFT einen strömungsabhängigen Anstieg des Atemwegsdrucks erzeugt. Mundel et al. [28] haben gezeigt, dass die HFT als Reaktion auf normale Atemflussraten größere flussabhängige Druckänderungen erzeugt als bei einer nicht unterstützten Atmung mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck. Diese Ergebnisse wurden in 4 Humanstudien [29] - [32] validiert, die alle einen Druckanstieg mit dem Flow von 0,03 cmH₂O pro l/min bei Atmung mit geöffnetem Mund auf 0,12 cmH₂O pro l/min bei hohen Flussraten (30 bis 100 l/min) zeigten. Parke et al. [30] sahen auch einen Anstieg des Druckwechsels zwischen Inspiration und Expiration. Dieser Effekt wurde als "dynamischer positiver Atemwegsdruck" bezeichnet, da die HFT die intraatmungsbedingten Druckschwankungen zwischen dem expiratorischen Spitzendruck und dem minimalen inspiratorischen Druck erhöht.</p> <p data-bbox="488 707 792 738"><u>6. Atemgasbefeuchtung</u></p> <p data-bbox="488 774 2018 869">Die Befeuchtung von eingeatmetem Gas trägt dazu bei, das Austrocknen der Atemwege zu reduzieren, dass durch die Atmung von trockenem eingeatmetem Gas [20] auftreten kann, wie es z.B. häufig bei einer Standard-Sauerstofftherapie gegeben ist.</p> <p data-bbox="488 912 1025 944"><u>7. Ergänzende Applikation von Sauerstoff</u></p> <p data-bbox="488 979 1944 1043">Sauerstoff kann bei der Anwendung der HFT hinzugegeben werden, um eine gewünschte Sauerstoffsättigung zu erreichen.</p> <p data-bbox="488 1046 2007 1181">Pilcher et al. [34] und Fraser et al. [37] zeigten, dass eine ergänzende Sauerstoffzufuhr bei der Anwendung der HFT bei COPD-Patienten die gleichen Ziel-Sauerstoffsättigungen erreichen kann wie mit Standard-Nasenprongs mit niedrigeren transkutanen PCO₂-Werten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die HFT zur Aufrechterhaltung der gewünschten Sauerstoffsättigungen verwendet werden kann, ohne die Hyperkapnie zu verschlechtern.</p> <p data-bbox="488 1224 674 1256"><u>8. Compliance</u></p> <p data-bbox="488 1291 1984 1386">Studien, die die Anwendung der HFT im häuslichen Umfeld der Patienten untersuchten, haben gezeigt, dass die Patienten in der Lage waren, die Selbstanwendung der Therapie zu Hause durchzuführen. In der ersten Heimstudie zur HFT von Rea et al. [5] wurden die Patienten für ein Jahr in die HFT oder die Standardtherapie randomisiert. Die</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Patienten wandten die HFT im Durchschnitt 1,6 Stunden pro Tag an, und 77% der Patienten wünschten, die Therapie nach Abschluss der Studie täglich weiter anzuwenden. In neueren Studien waren die Patienten bereit, die Therapie über einen längeren Zeitraum von 6-8 Stunden pro Nacht anzuwenden [4], [5]. Braunlich et al. [38] verglichen die Selbstanwendung von HFT und NIV im häuslichen Bereich und stellten fest, dass die Patienten die HFT im Vergleich zur NIV über einen signifikant längeren Zeitraum verwendeten, was auf eine bessere Verträglichkeit hinweist (5,2 Stunden versus 3,9 Stunden/Tag).</p> <p>Elshof und Duiverman [39] schlagen vor, dass die Langzeitanwendung von HFT bei Patienten mit chronisch hyperkapnischen Atemwegserkrankungen, die NIV nicht vertragen / nicht tolerieren, in Erwägung gezogen werden sollte.</p> |
| TNI medical AG | <p>Bezüglich der respiratorischen Insuffizienz greifen in der HFT eine Vielzahl von physiologischen Aspekten ineinander.</p> <p>Beobachtbar sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Anstieg des pO₂, - eine Abnahme des pCO₂, - eine Verbesserung der dynamischen Compliance, - die Herabsetzung des inspiratorischen Widerstandes - die Verbesserung der Sekretmobilisation bzw. der mucoziliären clearance, - Sowie der gesteigerte Patientenkomfort verglichen mit der jeweiligen Standardtherapie <p>Diese Effekte lassen sich auf folgende Wirkmechanismen zurückführen:</p> <p>Inspiratorisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anstieg des Absolutwertes inspirierten Sauerstoffs - Vollständige Abdeckung des maximalen Einatemungsflusses (PIF; peak inspiratory flow); dadurch eine Vermeidung von ‚Verdünnung‘ des gewünschten FiO₂ durch die ungewollte Beimischung von Raumluft beim Einatmen <p>Expiratorisch:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Auswaschung verbrauchter Atemluft aus den oberen Atemwegen und damit Reduktion der CO₂-Rückatmung |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Erzeugung eines positiven Atemwegsdruck gemessen am Ende der Ausatmung (PEEP – positive end expiratory pressure) mit einhergehendem Anstieg der funktionalen Residualkapazität (FRC – functional residual capacity) - (physiologisch erwünschte) Verlängerung der Ausatemungszeit (T_E) in Verbindung mit einer Abnahme des intrinsischen PEEP (PEEP_i) <p>Ergänzende Effekte</p> <ul style="list-style-type: none"> -Befeuchtung und Erwärmung des applizierten Atemgases -Nutzung von als bequem empfundenen Patienteninterfaces (weiche Silikonnasenkanülen) <p>In Kombination bewirken diese Einzelaspekte eine Veränderung des Atemmusters des Patienten von einer agitierten, flachen und damit ineffizienten Atmung (sog. ‚rapid shallow breathing‘ RSB), hin zu einem physiologisch vorteilhafterem Atemmuster mit einem deutlich reduziertem Bedarf an aufgebrachteter Atemarbeit. Hier zeigt die grundsätzliche Übereinstimmung der Behandlungsziele der HFT mit der NIV in der Verbesserung der Ventilation bei gleichzeitiger Schonung der patienteneigenen respiratorisch-körperlichen Kräfte. (vgl. Bräunlich, J. et al (2019): Basics and modern practice of nasal high-flow therapy; Uni-Med Verlag; Bremen; S. 21ff)</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Supraphysiologische Flows vermeiden inspiratorische Raumluftheimischung und führen zusätzlich zu einem endexpiratorischen Flush (Ausspülen) von abgeatmetem Gas aus dem Naso-Oro-Pharynx. Dies reduziert die Rückatmung von CO₂-reichem und O₂-armen Gas und erhöht dadurch die inspiratorische sowie alveoläre FiO₂ (geringere Dilution durch kleineren anatomischen Totraum)</p> <p>Betrachtet man die Ausatmung wird aufgrund des oropharyngealen Flushs mehr CO₂ abgeatmet. Dies ermöglicht eine Reduktion der Atemarbeit (Ventilation) ohne negativen Einfluss auf die alveoläre Ventilation, welche Hauptfaktor für den Gasaustausch ist.</p> <p>Durch die hohen Flüsse in hoher Geschwindigkeit (Velocity) werden Teile des anatomischen Totraumes in ein Frischgasreservoir umgewandelt. Die Dehnbarkeit des Nasooropharynx hat deutlichen Einfluss auf den Widerstand (Resistance) des Gasflusses durch selbigen. Dies besonders stark bei der Einatmung, weniger bei der Ausatmung. Die Resistance wird durch die supraphysiologischen Flüsse überwunden.</p> <p>Erwärmte und befeuchtete Atemgase verbessern die Leitfähigkeit der Atemwege und die pulmonale Compliance (Dehnbarkeit) verglichen zu kühlen und trockenen Gasen. Erwärmte und befeuchtete Gase reduzieren darüber hinaus die metabolische Arbeit des Patienten.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>High Flow über den Nasooropharynx resultiert darüber hinaus in positiven Atemwegsdrücken die zur Lungenrekrutierung eingesetzt werden können⁶</p> |
| DGP | <p><i>CO₂-Auswaschung</i> Am Ende einer Expiration sind der Nasen-Rachen-Mundraum, die Trachea und die großen Bronchien mit Ausatemluft mit ca. 4 % CO₂ angefüllt, - bei der nachfolgenden Einatmung wird das darin enthaltene Gas (also Expirationsluft) als erstes inspiriert und tief in die Lunge eingeatmet. Das ist die physiologische Totraumventilation, die ca. 150 ml ausmacht, davon ca. 65 ml im Nasen-Rachen-Mundraum. Die HFT-Anwendung spült nach dem Ende der Expiration das in den oberen Atemwegen befindliche Gas mit dem eingestellten Gasgemisch aus (Raumluft oder mit erhöhtem Sauerstoffanteil). Die Auswaschung betrifft möglicherweise nicht nur den Mund-Nasen-Rachenraum, es gibt erste Hinweise auf eine Wirkung auch in der Trachea bis in die großen Bronchien ¹²⁻¹⁵. Somit erhöht sich der Frischgasanteil in der eingeatmeten Luft und es erhöht sich deutlich die Elimination von CO₂ durch fehlende Wiedereinatmung großer Anteile der Ausatemluft (ca. 4 ml reines CO₂ vermehrt eliminiert/ Atemzug). Diese Auswaschung schlägt sich innerhalb von ca. 1 h in einem Absinken des paCO₂ im Blut nieder ^{16,17}.</p> <p><i>Geringe Erhöhung des Atemwegdruckes</i> Grundsätzlich ist die HFT eine offene Methode. Dies heißt, der Atemweg muss nicht wie bei einer NIV abgedichtet werden. Daher wird trotz des hohen Flusses bis 50 l/min kaum ein positiver Druck in den Atemwegen generiert, jedoch liegt der Druck gerade während der Ausatmung etwas (2-6 cm H₂O) über dem sonst in den Atemwegen herrschenden Druck. Auch dieser leichte, vor allem expiratorische Druck könnte die Rekrutierung und das Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion verbessern ^{16,18}.</p> <p><i>Stabilisierung der Oxygenierung bei hohen Atmungsfrequenzen</i> Während der Inspiration mit relativ hohen inspiratorischen Flüssen kommt es bei konventioneller Sauerstofftherapie (mit Beispielsweise 3l/min O₂) zur zusätzlichen Einatmung von Raumluft. Diese Verdünnung der Anreicherung der Inspirationsluft steigt mit der Atemfrequenz stark an ^{19,20}. Durch die großen Flussmengen des eingestellten Luft-Sauerstoff-gemisches kann diese Beimischung bei der HFT weitgehend verhindert und die Oxygenierung stabil gehalten werden.</p> <p><i>Reduktion der Atemarbeit</i> Unter HFT sinkt das Tidalvolumen und zumeist auch die Atmungsfrequenz, sodass das Atemminutenvolumen abfällt. Dennoch wird der paCO₂ bei Hyperkapnie reduziert. Die Atemeffizienz verbessert sich dabei zunehmend. Dies gelingt durch die Reduktion der Totraumventilation und damit der zu leistenden Atemarbeit ^{8,21-24}.</p> |

5. Anhand welcher diagnostischer Parameter kann die Indikation zur Behandlung mit HFT eindeutig festgelegt werden?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>Lungenfunktionstests Blutgasanalyse Exazerbations- und Hospitalisierungsraten Skalen zur Lebensqualität Dyspnoe-Skalen Symptom-Scores (Sputumvolumen, Sputumfarbe, Hustenschwere ... etc.) Gibt es andere Behandlungsmöglichkeiten für diese Gruppe von Patienten, wenn ja, welche?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmazeutische Wirkstoffe - Raucherentwöhnung - Impfung - Pulmonale Rehabilitation - LTOT allein - NIV |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | <p>Eindeutige Parameter existieren meines Wissens nach noch nicht. Mein persönlicher Algorithmus siehe 2. Nein. Es gibt keine anderen Behandlungsoptionen</p> |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <p>Siehe Literatur [1, 2, 3] Alternativen sind sowohl die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT), als auch die nichtinvasive Beatmung (NIV). Dieses therapeutische Spektrum bietet dem Arzt die Möglichkeit, die individuell wirksamste und am besten tolerierte Therapieform auszuwählen. Für eine individuelle Entscheidung, welcher Patient von HFT stärker profitieren wird als von den Alternativen, fehlen bislang evidenzbasierte Leitlinien. Daher empfehlen Veröffentlichungen zu dieser Frage mehrheitlich, zunächst einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen und HFT bei Patienten anzuwenden, die eine NIV ablehnen [2, 3, 4]. Sollte HFT bereits in einem früheren Krankheitsstadium zur Symptomlinderung eingesetzt werden sollen, könnten Sauerstoffsättigung, Lungenfunktion oder Dyspnoe-Skalen als diagnostische Parameter verwendet werden. Unserer Kenntnis nach existiert hierfür keine ausreichende Evidenz zur Festlegung genauer Schwellwerte.</p> |
| Dr. Nowak | <p>pO₂ unter 55mmHg trotz konventioneller O₂-Gabe</p> <p>Nein</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------|---|
| ResMed Germany Inc. | <p>Die Indikation zur Behandlung mit HFT kann für Patienten mit fortgeschrittener COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 wie folgt festgelegt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßige bis schwere Atemwegsobstruktion (GOLD-Grade 2-4) UND • Hohes Exazerbationsrisiko (GOLD-Gruppen C und D) UND • Vorliegen einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 mit Indikation zur Langzeitsauerstofftherapie gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien zur Diagnose und Therapie der COPD [3]: <ul style="list-style-type: none"> ○ PaO₂ in Ruhe ≤ 55mmHg ODER ○ PaO₂ in Ruhe < 60mmHg bei Cor pulmonale/ Polyglobulie ODER ○ PaO₂ unter Belastung ≤ 55mmHg oder Hypoxämie im Schlaf <p>Bei dieser Patientengruppe stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieverfahren einschließlich der Langzeitsauerstofftherapie ergänzend nebeneinander und können sich nicht gegenseitig ersetzen [3,4]. Auch die Behandlung mit HFT stellt in der Regel bei dieser Patientengruppe keine Behandlungsalternative dar, sondern ist in Ergänzung zur Standardbehandlung/ gewohnten Behandlung indiziert.</p> <p>Bei austherapierten Patienten mit fortgeschrittener COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1, d.h. Patienten unter leitliniengerecht eskalierter pharmakologischer Dauertherapie sowie Langzeitsauerstofftherapie sehen wir keine alternativen Behandlungsoptionen.</p> <p>Es wird auch auf die Antwort zur Frage 8 verwiesen</p> |
| Spectaris | <p>Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lungenfunktionstests • Blutgasanalyse • Exazerbations- und Hospitalisierungsraten • Skalen zur Lebensqualität • Dyspnoe-Schuppen • Symptom-Scores (Sputumvolumen, Sputumfarbe, Hustenschwere ... etc.) <p>Alternative Behandlungsmethoden:</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) • nichtinvasive Beatmung (NIV) • Applikation Pharmazeutische Wirkstoffe |
| TNI medical AG | <p>Neben allgemeinen Diagnoseparametern bei respiratorischen Einschränkungen, welche u.a. durch die sog. Lungenfunktion erhoben werden (Atemfrequenz, FEV1, Tidalvolumen, Atemwegswiderstand, uvm.) werden auch krankheits- bzw. symptomsspezifische Werte zur Bewertung der Schwere der Erkrankung erhoben.</p> <p>So kann Respiratorische Insuffizienz des Typ I durch Messung und Auswertung der Absolutwerte der O₂-Versorgung des Patienten als Sauerstoff-Partialdruck im Blut (pO₂) oder der Sauerstoffsättigung des Blutes (SpO₂) beschrieben werden. Es stehen weitere Indizes zur Verfügung, welche den O₂-Mangel zu weiteren physiologischen Parametern in Relation setzt, z.B. Oxygenierungsindex (paO₂/FiO₂) (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099420/) oder ROX-Index (SpO₂/FiO₂/Atemfrequenz). (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30576221/)</p> <p>Bei respiratorischer Insuffizienz Typ II werden neben den o. g. Sauerstoffwerten auch die CO₂-Werte des Blutes selbst betrachtet (i.d.R. pCO₂ in mmHG), sowie die Parameter zur Bewertung der körpereigenen Kompensationsmechanismen (pH-Wert; Bicarbonatgehalt des Blutes (HCO₃) und den daraus resultierenden Basenüberschuss (BE; base excess).</p> |
| Vapotherm Inc | <p>BORG Scala, Atemfrequenz, RSBI (Rapid Shallow Breathing Index), Zeichen erhöhter Atemarbeit, Blutgasanalyse (CO₂, pH, pO₂), Trainingstoleranz (6 Minuten Gehstest)</p> <p>Alternative Behandlungsoptionen: LTOT, nichtinvasive Beatmung, invasive Beatmung</p> |
| DGP | <p>Die Diagnose einer fortgeschrittenen COPD (Stadium III o-der IV, Risikogruppen C oder D) und der Nachweis einer Hyperkapnie von > 50 mmHg gemessen unabhängig von Exazerbationen kann die indizierte Situation identifizieren. In der gleichen Situation ist die NIV mit einer Nasen-/ Mundnasen-/ Vollgesichtsmaske eine Standardtherapie. Die HFT könnte bei Patienten, die eine Maske nicht tolerieren, eingesetzt werden ⁸.</p> <p>Die HFT kann auch in Kombination mit der konventionellen NIV eingesetzt werden, weil sie den Patienten mit der Notwendigkeit einer längeren nicht-invasiven Beatmungsdauer/ Tag ermöglicht zu reden, zu essen und zu trinken und somit am sozialen Leben deutlich besser teilzunehmen.</p> |

6. Wie erfolgt die sachgerechte Durchführung der HFT (beispielsweise mit Blick auf Flussraten, Häufigkeit und Dauer der Anwendung)?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Im Allgemeinen 20-35 l/min, 4-8 Stunden/Tag, tägliche Anwendung zu Hause (kann über Nacht verwendet werden). Zusätzlicher Sauerstoff titriert, um eine angemessene Sauerstoffsättigung zu erreichen. |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Wir kennen HFT gut aus unserer Zeit an der Uniklinik. Wir haben das hier in der Praxis schon eingesetzt. Demo durch die Fa., dann Versuchsversuch, immer gescheitert. Zeiten müssen definiert werden, BGAs auch unter Therapie immer wieder kontrolliert werden. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Hierzu existieren noch keine Leitlinien und auch noch wenig Evidenz. Eine Studie hat jedoch gezeigt, dass die Positionierung des Interfaces und die Wahl der Flussrate einen großen Einfluss auf den Therapieerfolg besitzen [11]. Es sind weitere klinische Studien an COPD-Patienten erforderlich, um systematisch die optimale Anwendung der HFT-Therapie zu verstehen und herausarbeiten zu können. Auch die Wirksamkeit der häuslichen NIV bei COPD war lange Zeit umstritten, bis sie ausschließlich bei der Verwendung von High-Intensity-NIV-Einstellungen belegt werden konnte. |
| Dr. Nowak | Die Flussraten sollten zwischen 40 und 50l/min liegen, das O ₂ -Angebot sollte über 50% liegen. Besteht eine schwere Hypoxie, ist die Therapiedauer 24h. |
| ResMed Germany Inc. | <p>Bei der HFT handelt es sich um ein nicht-invasives Atmungsunterstützungssystem, bei dem über großlumige Nasenkanülen ein erwärmtes und befeuchtetes Luft-Sauerstoff-Gemisch zugeführt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die HFT erlaubt die Generierung eines hohen Gasflusses von >20 Litern pro Minute und eine variabel einstellbare inspiratorische Sauerstofffraktion. • Hierbei können die Flussrate, der Sauerstoffanteil im Inspirationsgas (FiO₂) sowie Temperatur und Befeuchtungsgrad unabhängig voneinander variiert und an den Bedarf des Patienten anpasst werden. <p>Die Ergebnisse zweier Langzeitstudien lassen darauf schließen, dass eine die Standardbehandlung ergänzende Behandlung mit HFT von 1–6 Stunden pro Tag bereits ausreicht, um - im Vergleich mit der gewohnten Behandlung - den klinischen Zustand von chronisch hypoxämischen Patienten mit fortgeschrittener COPD zu stabilisieren und die Häufigkeit von Exazerbationen und stationären Behandlungen bei diesen Patienten zu verringern [43,44].</p> |
| Spectaris | <p>Die therapiegerechten Einstellungen des High-Flow-Gerätes sind immer patientenindividuell vorzunehmen dabei die Flussrate insbesondere vom Körpergewicht des Patienten abhängig.</p> <p>Die Standardeinstellungen für einen erwachsenen Patienten liegen in der Regel bei Flows von 20-35 l/min, bei täglicher Selbstanwendung von 4-8 Stunden/Tag im häuslichen Bereich (kann z.B. über Nacht verwendet werden).</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| TNI medical AG | <p>Die jeweilige Therapieeinleitung muss an jeweiligen Gegebenheiten angepasst erfolgen. So erfordert die notärztliche oder intensivmedizinische Versorgung eines akuten Atmungsversagens ein anderes Vorgehen als die kontrollierte Einleitung einer geplanten Heimversorgung.</p> <p>Nach Indikationsstellung zur Anwendung der HFT bei respiratorischer Insuffizienz Typ I (bei primär hypoxämischen Patienten), gilt es diejenigen Therapieparameter zu ermitteln, welche das erstrebte Gleichgewicht zwischen therapeutischem Effekt und bestmöglicher erwartbarer Therapieadhärenz des Patienten erwarten lässt.</p> <p>Zur Einleitung der HFT mit dem Ziel der häuslichen Versorgung eines Patienten mit respiratorischer Insuffizienz Typ I stellt folgendes Vorgehen eine von mehreren möglichen Herangehensweisen dar:</p> <ul style="list-style-type: none">- Initiierung der HFT mit einem Gesamtfluss von ca. 25 l / min. Die O₂ Beimischung wird mindestens in Höhe bisheriger Standard-O₂-Gabe gewählt.- Die Vorwärmung der Atemgastemperatur wird nach persönlichem Komfortempfinden des Patienten frei zwischen 30°C und 37°C gewählt. Die Feuchtigkeit ist bei den meisten HFT-Systemen an die Temperatur gekoppelt und sollte stets >90% rel. Feuchtigkeit betragen und kondensatfrei appliziert werden.- Ggf. Anpassung der O₂-Beimischung in Abhängigkeit des gemessenen SpO₂ / pO₂- Ggf. Anpassung der Gesamtflussrate zur Überprüfung, ob der Patient von hohem Fluss profitiert (durch z.B. Atelektasenprävention, Geweberekrutierung, Abbau von Überblähung, etc.); durch den höheren Fluss ist ggf. eine Anpassung der O₂-Beimischung zum Erhalt des FiO₂ nötig; <p>Bei hyperkapnischen Patienten (z.B. COPD) muss die Herangehensweise adaptiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Initiierung der HFT bei Gesamtfluss \geq 25 l / min; O₂ Beimischung wird identisch zu vorheriger Standard-O₂-Gabe gewählt; |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Einstellung der Feuchtigkeit analog zur Anwendung bei resp. Insuffizienz Typ I - Rasche Steigerung des Gesamtflusses in 3 – 5 Liter Schritten über mehrere Minuten, um die individuelle Toleranzgrenze des Patienten zu ermitteln; kontinuierlich O₂-Beimischung nach Zielsättigung (z.B. 90% SpO₂) anpassen - bei Erreichen der subjektiven Toleranzgrenze: Gesamtfluss belassen, ggf. um 3 – 5 l / min reduzieren - pO₂ / SpO₂ und pCO₂-Verlauf per BGA beobachten und Einstellwerte ggf. anpassen; weitere Parameter (BE, pH) zur Bewertung des langfristigen Therapieerfolges beachten; - ggf. spätere Erhöhung des Gesamtflusses zur verbesserten CO₂-Auswaschung prüfen - ggf. Reduktion des Ziel-SpO₂ zugunsten des Atemtriebs prüfen und O₂-Beimischung entsprechend anpassen. <p>Die empfohlene Therapiedauer kann patientenindividuell und in Abhängigkeit des jeweiligen Erkrankungsstadiums stark variieren. Bei Patienten mit hohem O₂-Bedarf eine Unterbrechung der Therapie</p> |
| Vapotherm Inc | <p>High Velocity Nasal Insufflation (HVNI) ist eine Weiterentwicklung der High Flow Therapie. Durch kleinere Durchmesser der Nasenkanüle wird der volumetrische Fluss (l/min) auf sehr hohe Flussgeschwindigkeiten (Velocity) beschleunigt, was die kinetische Energie des Gasflusses deutlich erhöht und zu einer schnelleren und effektiveren Auswaschung von endexpiratorischem Gas (CO₂-reich) aus den oberen Atemwegen führt.</p> <p>Flussrate: 25-35(40) l/min wird nach Wirkung und Toleranz titriert FiO₂: wird titriert, um die individuellen Patientenziele zu erreichen Temperatur: Für maximalen Effekt auf 37°C, weniger bei Komfort-Problemen des Patienten</p> <p>Anwendung von 5,2+/-3,3h/Tag waren einer NIV nicht unterlegen^{1,26}</p> |
| DGP | <p>Die HFT wird mittels eines kompakten Schlauchsystemes so angelegt, dass die Luftzufuhr über beide Nasenlöcher des Patienten erfolgt. Es gibt Empfehlungen zur Anfangseinstellung der Flussrate (z. B. 30 l/min), der Sauerstoffanteil sollte titriert werden um eine Sättigung von über 90-92 % zu erreichen.</p> <p>Die Grundlage der Toleranz des hohen Luftflusses bei der HFT ist die nahezu (aber nicht vollends) mit Wasser gesättigte und angewärmte Luft, die auch bis zur nasalen Abgabe auf der gewählten Temperatur gehalten wird.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Die Effekte des HFT steigen mit der Flussrate. Sowohl eine höhere CO₂-Auswaschung als auch eine stärkere Verminderung der Atmungsarbeit lassen sich durch eine Steigerung der Flussrate erzielen ^{8,17}.</p> <p>Auch eine längere Nutzungszeit verbessert die Wirkung der HFT. Somit kann auch bei einer niedrigeren Flussrate (wie es zu Beginn der technischen Entwicklungen der HFT noch der Fall war) und längerer Nutzungsdauer eine ähnliche Absenkung des pCO₂ erreicht werden, wie dies durch eine NIV gelingt ⁸.</p> <p>Die Dauer der möglichen HFT-Anwendung ist zunächst un-begrenzt. Insbesondere treten typische Probleme der NIV</p> |

7. Bitte geben Sie die relevanten nationalen/internationalen Leitlinien und Studien an, die zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 Aussagen machen.

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) [37]</p> <p>Die ERS-Guidelines besagen, dass bei COPD-Patienten nach einer Episode von akutem hyperkapnischen Atemversagen Heimbehandlungen wie HFT in der Lage sind, das PCO₂ bei stabilen hyperkapnischen COPD-Patienten zu reduzieren und sind als Forschungspriorität aufgeführt [30].</p> <p>Die GOLD-Guideline besagt auch, dass weitere Forschung über die Auswirkungen der HFT auf COPD-Patienten notwendig ist [2].</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--------------------------------------|------------------|--|------------------|--------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------------------|--------|--|--------------------|-----------------------------|---------------------------------|--------|--|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|---------|--|-----------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------|---|-------------------------|---------------------|---------------------------|-----|--|-----------------------|----------------------|-------------------|--------|--------------------------------|
| | <p>Summary of published studies on HFT and key outcomes</p> <table border="1" data-bbox="499 296 1391 1129"> <thead> <tr> <th data-bbox="499 296 622 392">Study</th> <th data-bbox="622 296 790 392">Study design</th> <th data-bbox="790 296 1043 392">Population</th> <th data-bbox="1043 296 1155 392">Follow up period</th> <th data-bbox="1155 296 1391 392">Main outcome</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="499 392 622 544">Storgaard et al 2018 [3]</td> <td data-bbox="622 392 790 544">Randomized controlled trial</td> <td data-bbox="790 392 1043 544">200 chronic hypoxemic COPD on LTOT</td> <td data-bbox="1043 392 1155 544">1 year</td> <td data-bbox="1155 392 1391 544">Reduced exacerbation rate, CO₂ levels, dyspnea, improved quality of life, walking distance</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 544 622 695">Rea et al 2010 [5]</td> <td data-bbox="622 544 790 695">Randomized controlled trial</td> <td data-bbox="790 544 1043 695">2018 COPD and/or bronchiectasis</td> <td data-bbox="1043 544 1155 695">1 year</td> <td data-bbox="1155 544 1391 695">Reduced exacerbation days, increased time to first exacerbation, improved quality of life, lung function</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 695 622 815">Braunlich et al 2019 [26]</td> <td data-bbox="622 695 790 815">Randomized crossover trial</td> <td data-bbox="790 695 1043 815">102 chronic hypercapnic COPD on LTOT</td> <td data-bbox="1043 695 1155 815">6 weeks</td> <td data-bbox="1155 695 1391 815">Reduced hypercapnia, improved quality of life, improved compliance</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 815 622 911">Nagata et al 2018 [4]</td> <td data-bbox="622 815 790 911">Randomized crossover trial</td> <td data-bbox="790 815 1043 911">30 Chronic hypercapnic COPD on LTOT</td> <td data-bbox="1043 815 1155 911">6 weeks</td> <td data-bbox="1155 815 1391 911">Improved quality of life, reduced hypercapnia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 911 622 1031">Dolidon et al 2019 [31]</td> <td data-bbox="622 911 790 1031">Retrospective trial</td> <td data-bbox="790 911 1043 1031">71 hypoxemic/tracheostomy</td> <td data-bbox="1043 911 1155 1031">N/A</td> <td data-bbox="1155 911 1391 1031">Reduced CO₂ levels, reduced exacerbation rates in tracheostomy group</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 1031 622 1129">Hasani et al 2008 [7]</td> <td data-bbox="622 1031 790 1129">Non randomized trial</td> <td data-bbox="790 1031 1043 1129">10 bronchiectasis</td> <td data-bbox="1043 1031 1155 1129">1 week</td> <td data-bbox="1155 1031 1391 1129">Improved mucociliary clearance</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="499 1145 1223 1177">Tabelle 1: Summary of published studies on HFT and key outcomes</p> | Study | Study design | Population | Follow up period | Main outcome | Storgaard et al 2018 [3] | Randomized controlled trial | 200 chronic hypoxemic COPD on LTOT | 1 year | Reduced exacerbation rate, CO ₂ levels, dyspnea, improved quality of life, walking distance | Rea et al 2010 [5] | Randomized controlled trial | 2018 COPD and/or bronchiectasis | 1 year | Reduced exacerbation days, increased time to first exacerbation, improved quality of life, lung function | Braunlich et al 2019 [26] | Randomized crossover trial | 102 chronic hypercapnic COPD on LTOT | 6 weeks | Reduced hypercapnia, improved quality of life, improved compliance | Nagata et al 2018 [4] | Randomized crossover trial | 30 Chronic hypercapnic COPD on LTOT | 6 weeks | Improved quality of life, reduced hypercapnia | Dolidon et al 2019 [31] | Retrospective trial | 71 hypoxemic/tracheostomy | N/A | Reduced CO ₂ levels, reduced exacerbation rates in tracheostomy group | Hasani et al 2008 [7] | Non randomized trial | 10 bronchiectasis | 1 week | Improved mucociliary clearance |
| Study | Study design | Population | Follow up period | Main outcome | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Storgaard et al 2018 [3] | Randomized controlled trial | 200 chronic hypoxemic COPD on LTOT | 1 year | Reduced exacerbation rate, CO ₂ levels, dyspnea, improved quality of life, walking distance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rea et al 2010 [5] | Randomized controlled trial | 2018 COPD and/or bronchiectasis | 1 year | Reduced exacerbation days, increased time to first exacerbation, improved quality of life, lung function | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Braunlich et al 2019 [26] | Randomized crossover trial | 102 chronic hypercapnic COPD on LTOT | 6 weeks | Reduced hypercapnia, improved quality of life, improved compliance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nagata et al 2018 [4] | Randomized crossover trial | 30 Chronic hypercapnic COPD on LTOT | 6 weeks | Improved quality of life, reduced hypercapnia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dolidon et al 2019 [31] | Retrospective trial | 71 hypoxemic/tracheostomy | N/A | Reduced CO ₂ levels, reduced exacerbation rates in tracheostomy group | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hasani et al 2008 [7] | Non randomized trial | 10 bronchiectasis | 1 week | Improved mucociliary clearance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | GOLD, Deutsche COPD-Leitlinie von 2018 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Siehe Literatur [5, 6] bezüglich NIV und LTOT; diese könnten sinngemäß auch auf die HFT-Therapie angewandt werden, Details dazu werden bislang in den Leitlinien noch nicht erwähnt. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------|---|
| | <p>Im aktuellen Report der GOLD-Initiative wird die HFT-Therapie bereits erwähnt, jedoch primär für das akute Atemversagen: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf</p> |
| Dr. Nowak | <ul style="list-style-type: none"> • Vogelmeier C et al. Leitlinie zur Diagnostik... Pneumologie 2018; 72: 253–308 • Behr J et al. S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose... Pneumologie 2013; 67: 81–111 |
| ResMed Germany Inc. | <p>Relevante Leitlinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2020 Report) [4] • Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. und der Deutschen Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie (2018) [3] • Leitlinien zur Langzeitsauerstofftherapie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (2008) [45] • National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (NG115) (2018, Update 2019) [46] • British Thoracic Society (BTS) guidelines for home oxygen use in adults (2015) [47] • British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings (2017) [48] • Guide parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive, Haute Autorité de Santé (HAS), France (2014, Update 2019) [49] • Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de Pneumologie de Langue Française (summary) (2017) [50] • Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française (2016) [51] • Spanish COPD Guidelines (GesEPOC). Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2017) [52] • Spanish COPD guidelines (GesEPOC): hospital diagnosis and treatment of COPD exacerbation (2013) [53] • Dansk Lungemedicinsk Selskab: Hjemme high flow behandling (Dänische Lungenmedizinische Gesellschaft: Leitlinien für ausserklinische HFT) (2019) [54] |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Relevante Studien: Für relevante Studien siehe Referenzen im Text (insbesondere Fragen 4 und 10-17) sowie das Literaturverzeichnis.</p> |
| Spectaris | <ul style="list-style-type: none"> • Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (S2k-Leitlinie) [7] • Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz (S2k-Leitlinie) [8] • Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 Report) (GOLD-Guideline) [9] • European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [10] • Nichtinvasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz (S3-Leitlinie) (Gültig bis 09.07.2020, seitdem in Überprüfung) [11] • Nationale Versorgungsleitlinie COPD (Gültigkeit abgelaufen, aktuell in der Überprüfung, Veröffentlichung für 2020 geplant) [12] |
| TNI medical AG | <p><u>Typ I:</u></p> <p>S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 1. Auflage, Langversion, Stand 04.12.2017</p> <p>High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T, Mancebo J, Brochard L, Burns K. Intensive Care Med. 2019 May;45(5):563-572. doi: 10.1007/s00134-019-05590-5. Epub 2019 Mar 19.</p> <p>Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018 Apr 16;13:1195-1205. doi: 10.2147/COPD.S159666.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottureau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Béduneau G, Delétage-Métreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network.N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-96. doi: 10.1056/NEJMoa1503326. Epub 2015 May 17.</p> <p>High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. Peters SG, Holets SR, Gay PC.Respir Care. 2013 Apr;58(4):597-600. doi: 10.4187/respcare.01887.</p> <p>Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath WJ, Bauer T, Geiseler J, Dellweg D, Westhoff M, Windisch W, Schönhofer B, Kluge S, Lepper PM.Respiration. 2020 Jun 19:1-21. doi: 10.1159/000509104. Online ahead of print.</p> <p>High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in patients with dyspnea and hypoxemia before hospitalization. Liu Q, Zhu C, Lan C, Chen R.Expert Rev Respir Med. 2020 Apr;14(4):425-433. doi: 10.1080/17476348.2020.1722642. Epub 2020 Jan 30</p> <p>omniciary high-flow treatment in patients with COPD and chronic hypoxic failure: In whom can we reduce exacerbations and hospitalizations? Weinreich UM.PLoS One. 2019 Dec 30;14(12):e0227221. doi: 10.1371/journal.pone.0227221. eCollection 2019</p> <p>High-flow nasal cannula therapy reduced the respiratory rate and respiratory distress in a standard model simulator and in patients with hypoxemic respiratory failure. Motoyasu A, Moriyama K, Okano H, Yorozu T.Chron Respir Dis. 2019 Jan-Dec;16:1479973119880892. doi: 10.1177/1479973119880892.</p> <p>Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Faverio P, De Giacomo F, Bonaiti G, Stainer A, Sardella L, Pellegrino G, Sferrazza Papa GF, Bini F, Bodini BD, Carone M, Annoni S, Messinesi G, Pesci A. <i>Int J Med Sci.</i> 2019 Jun 10;16(7):967-980. doi: 10.7150/ijms.32752. eCollection 2019</p> <p>Noninvasive Respiratory Support at the End of Life. Davies JD. <i>Respir Care.</i> 2019 Jun;64(6):701-711. doi: 10.4187/respcare.06618.</p> <p>Nasal high flow, but not supplemental O₂, reduces peripheral vascular sympathetic activity during sleep in COPD patients. Fricke K, Schneider H, Biselli P, Hansel NN, Zhang ZG, Sowho MO, Grote L. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.</i> 2018 Nov 2;13:3635-3643. doi: 10.2147/COPD.S166093.</p> <p>Clinical Effectiveness of High-Flow Nasal Cannula in Hypoxaemic Patients during Bronchoscopic Procedures. Chung SM, Choi JW, Lee YS, Choi JH, Oh JY, Min KH, Hur GY, Lee SY, Shim JJ, Kang KH. <i>Tuberc Respir Dis (Seoul).</i> 2019 Jan;82(1):81-85. doi: 10.4046/trd.2017.0104. Epub 2018 Jun 19</p> <p>Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula. Mauri T, Galazzi A, Binda F, Masciopinto L, Corcione N, Carlesso E, Lazzeri M, Spinelli E, Tubiolo D, Volta CA, Adamini I, Pesenti A, Grasselli G. <i>Crit Care.</i> 2018 May 9;22(1):120. doi: 10.1186/s13054-018-2039-4</p> <p>Global and Regional Ventilation during High Flow Nasal Cannula in Patients with Hypoxia. Lee DH, Kim EY, Seo GJ, Suh HJ, Huh JW, Hong SB, Koh Y, Lim CM. <i>Acute Crit Care.</i> 2018 Feb;33(1):7-15. doi: 10.4266/acc.2017.00507. Epub 2018 Jan 22.</p> <p>High-flow nasal cannula oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure in patients with chronic lung disease in terms of hospital outcomes. Seo KW, Ahn JJ, Jegal Y, Ra SW, Bae S, Kim JH, Kang BJ. <i>Intensive Care Med.</i> 2018 Mar;44(3):387-388. doi: 10.1007/s00134-017-5018-3. Epub 2018 Jan 10.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiagli B, Carlesso E, Taccone P, Bottino N, Lissoni A, Spadaro S, Volta CA, Gattinoni L, Pesenti A, Grasselli G. <i>Intensive Care Med.</i> 2017 Oct;43(10):1453-1463. doi: 10.1007/s00134-017-4890-1. Epub 2017 Jul 31.</p> <p>Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, Pesenti A. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2017 May 1;195(9):1207-1215. doi: 10.1164/rccm.201605-0916OC.</p> <p>Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study. Biselli PJ, Kirkness JP, Grote L, Fricke K, Schwartz AR, Smith P, Schneider H. <i>J Appl Physiol (1985).</i> 2017 Jan 1;122(1):82-88. doi: 10.1152/jappphysiol.00279.2016. Epub 2016</p> <p>Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard JD, Masclans JR. <i>J Crit Care.</i> 2016 Oct;35:200-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.05.022. Epub 2016 May 31.</p> <p>Use of High-Flow Nasal Cannula for Acute Dyspnea and Hypoxemia in the Emergency Department. Rittayamai N, Tscheikuna J, Praphruetkit N, Kijpinyochai S. <i>Respir Care.</i> 2015 Oct;60(10):1377-82. doi: 10.4187/respcare.03837. Epub 2015 Jun 9.</p> <p><u>COPD</u></p> <p>S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD); AWMF-Register Nr. 020/006</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive PulmonaryDisease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, Medrinal C, Combret Y, Patout M, Muir JF, Cuvelier A, Gravier FE, Prieur G.COPD. 2019 Dec;16(5-6):368-377. doi: 10.1080/15412555.2019.1672637. Epub 2019 Oct 27.</p> <p>Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic ObstructivePulmonary Disease Patients. Elshof J, Duiverman ML.Respiration. 2020;99(2):140-153. doi: 10.1159/000505583. Epub 2020 Jan 28.</p> <p>Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. Pisani L, Fasano L, Corcione N, Comellini V, Musti MA, Brandao M, Bottone D, Calderini E, Navalesi P, Nava S.Thorax. 2017 Apr;72(4):373-375. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209673. Epub 2017 Jan 19</p> <p>Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronichypercapnic COPD. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, Budweiser S, Randerath W, Triché D, Bachmann M, Kähler C, Bayarassou AH, Mäder I, Geiseler J, Köhler N, Petroff D, Wirtz H.Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Jul 5;14:1411-1421. doi: 10.2147/COPD.S206111</p> <p>Effect of high flow nasal cannula on peripheral muscle oxygenation and hemodynamic during paddling exercise in patients with chronic obstructivepulmonary disease: a randomized controlled trial. Fang TP, Chen YH, Hsiao HF, Cho HY, Tsai YH, Huang CC, Hsieh MJ, Wu HP, Lin HL.Ann Transl Med. 2020 Mar;8(6):280. doi: 10.21037/atm.2020.03.87.</p> <p>Effect of high-flow nasal therapy during early pulmonary rehabilitation in patients with severe AECOPD: a randomized controlled study. Tung LF, Shen SY, Shih HH, Chen YT, Yen CT, Ho SC.Respir Res. 2020 Apr 15;21(1):84. doi: 10.1186/s12931-020-1328-z.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>The ventilatory effect of high velocity nasal insufflation compared to non-invasive positive-pressure ventilation in the treatment of hypercapneic respiratory failure: A subgroup analysis. Doshi PB, Whittle JS, Dungan G 2nd, Volakis LI, Bublewicz M, Kearney J, Miller TL, Dodge D, Harsch MR, DeBellis R, Chambers KA.Heart Lung. 2020 Apr 6:S0147-9563(20)30095-9. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.03.008. Online ahead of print.</p> <p>Effects of high-flow nasal cannula in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation: a prospective pilot study. Pisani L, Betti S, Biglia C, Fasano L, Catalanotti V, Prediletto I, Comellini V, Bacchi-Reggiani L, Fers SN.BMC Pulm Med. 2020 Jan 13;20(1):12. doi: 10.1186/s12890-020-1048-7.</p> <p>Domiciliary high-flow treatment in patients with COPD and chronic hypoxic failure: In whom can we reduce exacerbations and hospitalizations? Weinreich UM.PLoS One. 2019 Dec 30;14(12):e0227221. doi: 10.1371/journal.pone.0227221. eCollection 2019</p> <p>Effects of high-flow nasal cannula and non-invasive ventilation on inspiratory effort in hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. Rittayamai N, Phuangchoei P, Tscheikuna J, Praphruetkit N, Brochard L.Ann Intensive Care. 2019 Oct 22;9(1):122. doi: 10.1186/s13613-019-0597-5.</p> <p>Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, Budweiser S, Randerath W, Triché D, Bachmann M, Kähler C, Bayarassou AH, Mäder I, Geiseler J, Köhler N, Petroff D, Wirtz H.Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Jul 5;14:1411-1421. doi: 10.2147/COPD.S206111</p> <p>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. Jing G, Li J, Hao D, Wang T, Sun Y, Tian H, Fu Z, Zhang Y, Wang X.Res Nurs Health. 2019 Jun;42(3):217-225. doi: 10.1002/nur.21942. Epub 2019 Mar 18.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Nasal high flow reduces minute ventilation during sleep through a decrease of carbon dioxide rebreathing. Pinkham M, Burgess R, Mündel T, Tatkov S. <i>J Appl Physiol</i> (1985). 2019 Apr 1;126(4):863-869. doi: 10.1152/jappphysiol.01063.2018. Epub 2019 Feb 7.</p> <p>Nasal high flow, but not supplemental O₂, reduces peripheral vascular sympathetic activity during sleep in COPD patients. Fricke K, Schneider H, Biselli P, Hansel NN, Zhang ZG, Sowho MO, Grote L. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i>. 2018 Nov 2;13:3635-3643. doi: 10.2147/COPD.S166093.</p> <p>High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Di Mussi R, Spadaro S, Stripoli T, Volta CA, Trerotoli P, Pierucci P, Staffieri F, Bruno F, Camporota L, Grasso S. <i>Crit Care</i>. 2018 Aug 2;22(1):180. doi: 10.1186/s13054-018-2107-9</p> <p>Reductions in dead space ventilation with nasal high flow depend on physiological dead space volume: metabolic hood measurements during sleep in patients with COPD and controls. Biselli P, Fricke K, Grote L, Braun AT, Kirkness J, Smith P, Schwartz A, Schneider H. <i>Eur Respir J</i>. 2018 May 30;51(5):1702251. doi: 10.1183/13993003.02251-2017. Print 2018 May</p> <p>Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. <i>Int J Chron Obstruct Pulmon Dis</i>. 2018 Apr 16;13:1195-1205. doi: 10.2147/COPD.S159666</p> <p>Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. Bräunlich J, Mauersberger F, Wirtz H. <i>BMC Pulm Med</i>. 2018 Jan 24;18(1):14. doi: 10.1186/s12890-018-0576-x.</p> <p>Impact of Heated Humidified High Flow Air via Nasal Cannula on Respiratory Effort in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Atwood CW Jr, Camhi S, Little KC, Paul C, Schweikert H, Macmillan NJ, Miller TL. Chronic Obstr Pulm Dis. 2017 Aug 15;4(4):279-286. doi: 10.15326/jcopdf.4.4.2016.0169</p> <p>Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial.</p> <p>Nagata K, Kikuchi T, Horie T, Shiraki A, Kitajima T, Kadowaki T, Tokioka F, Chohnabayashi N, Watanabe A, Sato S, Tomii K. Ann Am Thorac Soc. 2018 Apr;15(4):432-439. doi: 10.1513/AnnalsATS.201706-425OC.</p> <p>Efficacy and safety of nasal high-flow oxygen in COPD patients.</p> <p>Vogelsinger H, Halank M, Braun S, Wilkens H, Geiser T, Ott S, Stucki A, Kaehler CM. BMC Pulm Med. 2017 Nov 17;17(1):143. doi: 10.1186/s12890-017-0486-3</p> <p>NHF and hypercapnia: How brief can you look?</p> <p>Bräunlich J, Wirtz H. Respirology. 2017 Aug;22(6):1049-1050. doi: 10.1111/resp.13092. Epub 2017 Jun 7</p> <p>Use of Nasal High Flow in Stable COPD: Rationale and Physiology.</p> <p>Pisani L, Vega ML. COPD. 2017 Jun;14(3):346-350. doi: 10.1080/15412555.2017.1315715. Epub 2017 May 1. PMID: 28459282 Review</p> <p>Nasal high flow reduces hypercapnia by clearance of anatomical dead space in a COPD patient.</p> <p>Fricke K, Tatkov S, Domanski U, Franke KJ, Nilius G, Schneider H. Respir Med Case Rep. 2016 Aug 26;19:115-7. doi: 10.1016/j.rmcr.2016.08.010. eCollection 2016.</p> <p>Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation.</p> <p>Cirio S, Piran M, Vitacca M, Piaggi G, Ceriana P, Prazzoli M, Paneroni M, Carlucci A. Respir Med. 2016 Sep;118:128-132. doi: 10.1016/j.rmed.2016.08.004. Epub 2016 Aug 8.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016 May 25;11:1077-85. doi: 10.2147/COPD.S104616. eCollection 2016.</p> <p>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. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Thorax. 2016 Aug;71(8):759-61. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207962. Epub 2016 Mar 25.</p> <p>Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. Pisani L, Fasano L, Corcione N, Comellini V, Musti MA, Brandao M, Bottone D, Calderini E, Navalesi P, Nava S. Thorax. 2017 Apr;72(4):373-375. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209673. Epub 2017 Jan 19</p> <p>Nasal High-flow versus non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a preliminary report. Bräunlich J, Seyfarth HJ, Wirtz H. Multidiscip Respir Med. 2015 Sep 3;10(1):27. doi: 10.1186/s40248-015-0019-y. eCollection 2015.</p> <p>Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Respiration. 2013;85(4):319-25. doi: 10.1159/000342027. Epub 2012 Nov 1</p> <p>Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula. Mauri T, Galazzi A, Binda F, Masciopinto L, Corcione N, Carlesso E, Lazzeri M, Spinelli E, Tubiolo D, Volta CA, Adamini I, Pesenti A, Grasselli G. Crit Care. 2018 May 9;22(1):120. doi: 10.1186/s13054-018-2039-4</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society²⁷</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Reports</p> <p>VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease²⁸</p> <p>S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) 2018⁷⁷</p> <p>S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz AWMF 2018⁷⁸</p> <p>S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz AWMF 2019⁷⁹</p> |
| DGP | s. Fn.3,25-28 |

8. Bitte benennen Sie Standardverfahren zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD sowie bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) [37] GOLD-Guideline [1] |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Karenz vom Tabakrauchen, inhalative Therapie, Atemphysiotherapie/ Reha, konventionelle LTOT, ggf. Lungenvolumenreduktion bei ausgewählten Patienten |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Siehe Frage 7. |
| Dr. Nowak | COPD: Typ 1 Versagen: O2-Therapie bis zu HFT, Typ 2 Versagen NIV |
| ResMed Germany Inc. | <p>Gemäß GOLD sind die Hauptziele der COPD-Behandlung die Reduktion der Symptome und die Reduktion des zukünftigen Exazerbationsrisikos, wobei der Behandlungsplan am individuellen Beschwerdebild (allgemeiner Gesundheitszustand und Komorbiditäten) orientiert sein sollte [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zur pharmakologischen Langzeittherapie der fortgeschrittenen COPD werden langwirksame Bronchodilatoren (Anticholinergika = LAMA und/oderr Beta-2-Agonisten = LABA) sowie inhalative Kortikosteroide (ICS) bzw. Fixkombinationen dieser Medikamente eingesetzt. Hierbei ist die Medikation durch eine schrittweise Steigerung |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>(Eskalation) der Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Symptome und dem Exazerbationsrisiko der Erkrankung (auf Basis der Zuordnung zu den GOLD-Gruppen) gekennzeichnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die medikamentöse Behandlung der fortgeschrittenen COPD wird regelhaft mit nicht-medikamentösen Therapieverfahren wie Raucherentwöhnung, Grippe- und Pneumokokken-Impfungen, Rehabilitation, etc. ergänzt. • Bei Patienten mit fortgeschrittener COPD mit einer zusätzlich vorliegenden chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1 kann eine Langzeitsauerstofftherapie indiziert sein (zu den Indikationskriterien, siehe Text zu Frage 5) [3,4] <p>Bei der Behandlung der COPD mit chronischer Hypoxämie stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieverfahren einschließlich der Langzeitsauerstofftherapie ergänzend nebeneinander [3,4].</p> |
| Spectaris | <p>Standardverfahren zur Behandlung von fortgeschrittener COPD in häuslichen Bereich sind insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) • nichtinvasive Beatmung (NIV) • invasive Beatmung (IV) • Applikation Pharmazeutische Wirkstoffe • Kombinationen von nichtinvasiver oder invasiver Beatmung mit zusätzlicher Applikation von Sauerstoff |
| TNI medical AG | <p>Respiratorische Insuffizienz Typ I</p> <p>Aufgrund der Breite der möglichen ursächlichen Faktoren der respiratorischen Insuffizienz Typ I, richten sich die Standardverfahren zur Behandlung, insbesondere die medikamentösen und operativen Therapieansätze, naheliegender Weise nach den spezifischen Anforderungen der jeweiligen Grunderkrankung.</p> <p>Kommt im Zuge dessen eine Beatmungsform zum Einsatz, greifen die Empfehlungen der einschlägigen S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung und dem Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), welche in Abstimmung mit den einschlägig befassten Fachgesellschaften erstellt wurde.</p> <p>Die dort empfohlenen Verfahren umfassen ein breites Spektrum an invasiven wie nicht-invasiven Methoden zur Atmungsunterstützung und Beatmung wie die Anwendung von CPAP oder Bi-Level-Systemen, Oszillationsventilationssysteme volumen-, druck- oder tidalvolumenkontrollierten Beatmungsverfahren,</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Unterdrucksystemen („Eiserne Lunge“) oder extrakorporale Gasaustauschverfahren (ECMO) und als Teil der Behandlung der akute-hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz und ARDS die HFT als bevorzugtes Mittel der Wahl.</p> <p>Vgl. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 1. Auflage, Langversion, Stand 04.12.2017</p> <p><u>COPD</u></p> <p>Zur leitliniengerechten Therapie der COPD gehören der Einsatz von Medikamenten wie Bronchodilatoren, antiinflammatorisch wirksame Substanzen wie beispielsweise inhalative Kortikosteroide (ICS), auch in Kombination mit langwirksamen Anticholinergika (LAMA) und / oder langwirksamen Beta-2-Antagonisten (LABA), systemische Kortikosteroide und Phosphodiesterase-4-Inhibitoren, der Einsatz von Antibiotika als Dauertherapie, die Substitution bei Alpha-1-Protease-Inhibitormangel, Mukopharmaka, Antitussiva und Vasodilatoren.</p> <p>Nichtmedikamentös wird neben den verfügbaren Präventionsmaßnahmen (wie Raucherentwöhnung, Prophylaxe von Schadstoffexpositionen und Schutzimpfungen) ein breites Spektrum an Maßnahmen therapeutisch eingesetzt. Zu diesen gehören pneumologische Rehabilitation, angeleitetes körperliches Training, Vibrationstraining, krankheitsbezogene Patientenschulungen, physiotherapeutisch begleitete Atemtherapie, der Einsatz von Hilfsmitteln zur Sekretelimination, Ernährungsumstellung, symptombezogene Behandlung der akuten und schweren Dyspnoe, die Behandlung von Angst- und Depressionszuständen und die palliative Begleittherapie.</p> <p>Zu den apparativen bzw. operativen Behandlungsverfahren werden Bullektomie, gezielte Lungenvolumen, Lungentransplantationen und die Kompensation der respiratorischen Insuffizienz durch die Anwendung von Sauerstoffgabe oder invasiven, bzw. nicht-invasiven Beatmungsverfahren incl. HFT gezählt.</p> <p>Vgl. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD); AWMF-Register Nr. 020/006</p> |
| Vapotherm Inc | <ul style="list-style-type: none"> • LTOT mit verschiedenen Applikatoren und Dosierungen.²⁹ |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • High Flow Oxygen Therapy (HFO/HFT) erwärmte und befeuchtete Atemgase mit einem Fluss von bis zu 40 L/min (Vapotherm) und bis zu 60 L/min mit herkömmlichen Low Velocity Systemen • Nichtinvasive Beatmung 80-85%.³⁵⁻³⁹ • Invasive Beatmung bei hohem Schweregrad oder NIV-Versagen bzw. NIV-Intoleranz ^{37,40} • Medikamentöse Therapie ^{76,77} • Adjuvante Maßnahmen wie Mobilisation, Training Ernährung, Rauchentwöhnung ^{76,77,78,79} |
| DGP | <p>Standardverfahren zur Behandlung der respiratorischen Insuffizienz bei der fortgeschrittenen COPD ist die Langzeitsauerstofftherapie (Resp. Insuff Typ I und Typ II, dort in Kombination mit einer NIV) und die nicht-invasive Beatmung (resp. Insuff Typ II) neben der inhalativen Therapie, ausreichender Bewegung, Raucherentwöhnung, ausgewogener Ernährung und Impfungen gegen Influenza und Pneumokokken.</p> |

B. Medizinische Notwendigkeit/Methode

9. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der HFT in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Morbidität und Lebensqualität).

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <ul style="list-style-type: none"> - Lebensqualität verbessern - Weniger Krankenhausaufenthalte und Exazerbationen - Dyspnoe/Kurzatmigkeit reduzieren - Verbesserte Trainingsleistung |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Lebensqualität, Vermeidung von Exazerbationen |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Für den Einsatz als Alternative zur NIV, z. B. für NIV-Abbrecher, gelten dieselben Behandlungsziele: Senkung der Exazerbationsrate, der Hospitalisierung und der Mortalität; als früh messbarer Surrogatparameter dient die CO ₂ -Senkung. Für die Anwendung bei früheren Krankheitsstadien und rein hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz fehlen derart eindeutige Behandlungsziele. |
| Dr. Nowak | Zur Linderung der Atemnot sind höhere O ₂ -Gaben möglich, bei der COPD im Besonderen mit geringerem Risiko der Hyperkapnie. |
| ResMed Germany Inc. | <p>Basierend auf den positiven Effekten der HFT auf die Atmungsphysiologie (siehe Text zu Frage 4, primäre Wirkmechanismen der HFT) und den primären COPD-Behandlungszielen gemäß GOLD (Reduktion von Symptomlast und Exazerbationsrisiko [4]) sind die wichtigsten Behandlungsziele der HFT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prävention von Exazerbationen • Prävention der (pharmakologischen) Therapie-Eskalation • Prävention von Krankenhauseinweisungen • Prävention der Entwicklung einer chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 <p>Und damit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prävention der Symptom-Verschlechterung • Erhaltung und Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit • Verbesserung der Lebensqualität |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| Spectaris | <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität im häuslichen Umfeld verbessern • Reduzierung von Exazerbationen und dadurch bedingte Krankenhausaufenthalte • Dyspnoe/Atemlosigkeit reduzieren • Trainingsleistung verbessern • Compliance/ Akzeptanz erhöhen • Sekret systematisch verflüssigen, sodass das Abhusten zu erleichtert und damit die Notwendigkeit für ein maschinelles Absaugen zu reduzieren • Nasale und Pharynx Resistance reduzieren • Intrinsischen PEEP-Effekt erhöhen • O₂-Gehalt des inhalierten Atemgases festlegen • Mukoziliäre Clearance verbessern • Alveolares Recruitment verbessern • Reduzierung der Häufigkeit von Nasenblutungen • Hinauszögerung einer NIV bzw. IV Beatmung |
| TNI medical AG | <p>Bei der Therapie der COPD sind Mortalität und Lebensqualität der behandelten Patienten stets grundsätzliche Behandlungsziele. Diese sind jedoch in der Regel nur unter großem finanziellem und zeitlichem Aufwand zu ermitteln. Selbst für die bereits langjährig etablierte NIV-Therapie konnten die Fragen nach Mortalität bei Anwendung COPD erst vor wenigen Jahren zufriedenstellend und zugunsten der NIV beantwortet werden. (vgl. Köhnlein, T. et al. (2014): Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial; in: Lancet Respir Med. 2014; 2: 698-705). Zu beachten ist deshalb auch die Tatsache, dass die genannte Studie auf die besondere Bedeutung des Parameters der pCO₂-Werte als Prädiktor für den weiteren Krankheitsverlauf bzw. die Mortalität verweist.</p> <p>Wie dargestellt zielt auch die HFT auf die Verbesserung der grundsätzlich gleichen Parameter (pO₂, SpO₂, pH-Veränderung, Atemfrequenz, Atemarbeit, Atemmuster, Atemnot, QoL, ...) wie die Anwendung der NIV, wenn auch über eine abweichende physiologische Herangehensweise.</p> <p>In einer randomisiert-kontrollierten Studie jedoch konnte belegt werden, dass die HFT eine vergleichbare Effektivität bezüglich Reduktion von pCO₂ aufweist, wie die in der o.g. Köhnlein-Studie betrachteten NIV Therapie. (vgl. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronichypercapnic COPD.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, Budweiser S, Randerath W, Triché D, Bachmann M, Kähler C, Bayarassou AH, Mäder I, Geiseler J, Köhler N, Petroff D, Wirtz H. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 Jul 5;14:1411-1421. doi: 10.2147/COPD.S206111) |
| Vapotherm Inc | Patientenkomfort ⁴¹ ; Reduziert Beschwerden assoziiert mit der Atmung von trockenem und kaltem Sauerstoff ⁴² ; HFNC verbessert Komfort der Patienten nach Extubation ⁴³ ; Alternative zu CPAP bei obstruktiver Schlafapnoe ^{44,45} ; Bequemer als nichtinvasive Beatmung ⁴⁶⁻⁵⁰ ; verbesserte mukoziliäre clearance bei Bronchiektasen und verbesserte Lebensqualität (QoL) über 3 und 12 Monate ¹⁶ ; Palliativversorgung ^{49,51-53} ; Anwendung von Inhalationstherapie ^{54,55} ; Mobilisation von Patienten mit Dyspnoe ⁵⁶ ; Reduziert Nebenwirkungen und Unbequemlichkeit der NIV wie z.B. Augenreizung, Hautschäden, Platzangst, Beklemmungen, Hustenbehinderung, Behinderung beim Essen und Trinken ⁵⁷ ; Reduktion der Exazerbationshäufigkeit ⁵⁸ ; Atemnot reduzieren ⁵⁹ ; Verbesserung/ Bewahrung von Lebensqualität ⁵⁹ ; Verbesserung der Belastbarkeit (6 Minuten Gehstest) ⁵⁹ ; Verbesserte Schlafqualität ⁵⁸ ; verbesserte Aktivität im täglichen Leben ⁵⁹ ; erhöhtes Sicherheitsgefühl ⁵⁹ ; Erhöht die Trainierbarkeit bei COPD ²¹ |
| DGP | Zielgrößen: <ul style="list-style-type: none"> • Normaler Sauerstoffpartialdruck in der BGA ^{19,20} • Normaler, allenfalls gering erhöhter CO₂-Partialdruck in der BGA ^{8,29} • Reduktion der Atmungsarbeit ^{21,22} • Reduktion von Exazerbationen inklusive KH Aufenthalten ²⁹ • Verbesserung der Lebensqualität ^{8,29,30} • Verminderte Dyspnoe (10)¹¹ |

10. Bestehen Unterschiede zwischen dem Einsatz der HFT in der stationären oder ambulanten Versorgung inklusive der Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten (hinsichtlich Nutzen und Risiken)?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Vergleich zwischen Krankenhaus- und Heimgebrauch von HFT |

| Einschätzende(r) | Antwort | | |
|------------------|-------------------|--------------------------------|---|
| | | Krankenhaus | Ambulant |
| | Patientengruppe | Acute | Stable, chronic |
| | Typische Flowrate | 30-60 L/min | 20-35 L/min |
| | Typisches FiO2 | 21-100% | 21-29% |
| | Monitoring | Erweitertes Monitoring | Minimales Monitoring |
| | Nutzungsdauer | Bis zu 24 Stunden/Tag | ~2-8 Stunden/Tag |
| | Ziel | Entlassung aus dem Krankenhaus | Symptomkontrolle, Verbesserung der Lebensqualität |

Tabelle 2: Vergleich zwischen Krankenhaus- und Heimgebrauch von HFT

Im Gegensatz zur nasalen High-Flow-Anwendung im Krankenhaus sind die FiO₂- und Flussraten, die zu Hause verwendet werden, typischerweise viel niedriger, da diese Patienten stabiler sind und normalerweise keine kontinuierliche Überwachung benötigen. Typische Flussraten liegen zwischen 20 und 35 L/min, was die Compliance langfristig erhöht. Die maximale Sauerstoffflussrate zu Hause ist im Regelfall auf 15 L/min begrenzt, während sie im Krankenhaus bis zu 60 L/min beträgt. Studien berichten von 1,6 bis 8 Stunden täglicher Anwendung in der häuslichen Umgebung [3], [4], [26], [31]. Obwohl in der häuslichen Umgebung weniger Überwachung erforderlich ist, besteht das Risiko, dass die Patienten eine Verschlechterung der Symptome nicht zeitgerecht wahrnehmen und die Behandlung der Symptome hinauszögern. In der häuslichen Umgebung müssen Laien das Gerät aufstellen und reinigen, aber dies wurde von Patienten in den erwähnten klinischen Studien erfolgreich durchgeführt.

Nutzungsübersicht in der Häuslichkeit

| Einschätzende(r) | Antwort | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------|-------------------------|----------|-------------------------|--------------------------|-------------|----------|-----------|--------------------|-----------------|-------------|------|---------------------------|---------------|----------|---------|-----------------------|---------------|----------|---------------|-------------------------|--------------|-------------|-----------------|
| | <table border="1" data-bbox="499 260 1400 555"> <thead> <tr> <th data-bbox="499 260 797 331">Studie</th> <th data-bbox="797 260 1003 331">Tägliche Nutzung</th> <th data-bbox="1003 260 1173 331">Flowrate</th> <th data-bbox="1173 260 1400 331">Zusätzlicher Sauerstoff</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="499 331 797 379">Storgaard et al 2018 [3]</td> <td data-bbox="797 331 1003 379">6 hours/day</td> <td data-bbox="1003 331 1173 379">20 L/min</td> <td data-bbox="1173 331 1400 379">1.7 L/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 379 797 427">Rea et al 2010 [5]</td> <td data-bbox="797 379 1003 427">> 1.6 hours/day</td> <td data-bbox="1003 379 1173 427">20-25 L/min</td> <td data-bbox="1173 379 1400 427">None</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 427 797 475">Braunlich et al 2019 [26]</td> <td data-bbox="797 427 1003 475">> 5 hours/day</td> <td data-bbox="1003 427 1173 475">20 L/min</td> <td data-bbox="1173 427 1400 475">2 L/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 475 797 523">Nagata et al 2018 [4]</td> <td data-bbox="797 475 1003 523">> 7 hours/day</td> <td data-bbox="1003 475 1173 523">30 L/min</td> <td data-bbox="1173 475 1400 523">1.2-1.4 L/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="499 523 797 555">Dolidon et al 2019 [31]</td> <td data-bbox="797 523 1003 555">Not reported</td> <td data-bbox="1003 523 1173 555">25-32 L/min</td> <td data-bbox="1173 523 1400 555">2.3-12.9* L/min</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="499 560 1368 611">* gesteigerter zusätzlicher Sauerstoffverbrauch bei Patienten, die palliativ nach Hause entlassen wurden</p> <p data-bbox="499 632 1016 659">Tabelle 3: Nutzungsübersicht in der Häuslichkeit</p> | Studie | Tägliche Nutzung | Flowrate | Zusätzlicher Sauerstoff | Storgaard et al 2018 [3] | 6 hours/day | 20 L/min | 1.7 L/min | Rea et al 2010 [5] | > 1.6 hours/day | 20-25 L/min | None | Braunlich et al 2019 [26] | > 5 hours/day | 20 L/min | 2 L/min | Nagata et al 2018 [4] | > 7 hours/day | 30 L/min | 1.2-1.4 L/min | Dolidon et al 2019 [31] | Not reported | 25-32 L/min | 2.3-12.9* L/min |
| Studie | Tägliche Nutzung | Flowrate | Zusätzlicher Sauerstoff | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Storgaard et al 2018 [3] | 6 hours/day | 20 L/min | 1.7 L/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rea et al 2010 [5] | > 1.6 hours/day | 20-25 L/min | None | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Braunlich et al 2019 [26] | > 5 hours/day | 20 L/min | 2 L/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nagata et al 2018 [4] | > 7 hours/day | 30 L/min | 1.2-1.4 L/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dolidon et al 2019 [31] | Not reported | 25-32 L/min | 2.3-12.9* L/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Eigentlich nicht, wenn der Pat. entsprechend geschult wurde. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | In der stationären Versorgung bei akutem Atemversagen werden höhere Flussraten und höhere beigemischte Sauerstoffraten verwendet. Außerdem erfolgt in der Regel ein Monitoring der Vitalparameter. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dr. Nowak | Die stationären Systeme können ein deutlich höheres O ₂ -Angebot liefern, da in den Kliniken ein O ₂ -Hochdruckanschluss vorhanden ist. So können O ₂ -Anreicherungen bis nahezu 100% erfolgen. Die ambulanten Systeme erreichen da gut die Hälfte. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ResMed Germany Inc. | <p data-bbox="477 1045 2051 1189">Während die HFT im ambulanten und stationären Bereich bei verschiedenen Formen des akuten hypoxämischen Atemversagens als neue Form der Sauerstofftherapie und als Alternative zur konventionellen Sauerstofftherapie und der nicht-invasiven Beatmung Anwendung findet, wird sie bei der Selbstanwendung in der außerklinischen Versorgung in der Regel als Ergänzungsbehandlung zur konventionellen Sauerstofftherapie eingesetzt.</p> <p data-bbox="477 1220 1447 1252">Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz (zumeist stationär):</p> <p data-bbox="477 1257 2051 1394">Bei der Behandlung akuter Exazerbationen mit akuter respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ist die Standardbehandlung eine Sauerstoffgabe über eine Nasensonde bzw. Atemmaske. Ziel der Sauerstofftherapie ist eine adäquate Oxygenierung mit arteriellen PaO₂-Werten von mehr als 60mmHg bzw. einer Sauerstoffsättigung von mehr als 90 %.[3,4]</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Eine aktuelle Studie konnte die Überlegenheit der HFT gegenüber der konventionellen Sauerstoffgabe und auch gegenüber der nicht-invasiven Beatmung (NIV) bei Patienten mit schwerer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz darlegen. Die multizentrische Studie untersuchte die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung der HFT bei 310 Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz. Hierbei zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit schwerer Oxygenierungsstörung, dass diese Patienten eine signifikant geringere 28-Tage-Intubationsrate unter HFT aufwiesen: Während unter HFT nur 35 % der Patienten intubiert werden mussten, waren es unter der herkömmlichen Sauerstofftherapie 53 % und unter NIV 58 %. Zusätzlich waren die mit HFT behandelten Patienten signifikant kürzer auf der Intensivstation und hatten mit 12 % eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate innerhalb der folgenden 90 Tage als Patienten unter konventioneller Sauerstofftherapie (23 %) und unter NIV (28 %) [55].</p> <p>Auf Basis dieser Ergebnisse kann bei Patienten mit schwerer akuter respiratorischer Insuffizienz Typ 1 der Nutzen der HFT gegenüber den potentiellen Risiken als belegt angesehen werden. Entsprechend wird die HFT von den aktuellen deutschen COPD-Leitlinien als First-Line-Therapie in dieser Indikation empfohlen [3].</p> <p>Langzeittherapie durch Selbstanwendung im außerklinischen Bereich:</p> <p>Die Ergebnisse zweier Langzeitstudien [43,44] lassen darauf schließen, dass eine die Standardbehandlung ergänzende Behandlung mit HFT von 1–6 Stunden pro Tag bereits ausreicht, um - im Vergleich mit der herkömmlichen Behandlung - den klinischen Zustand von chronisch hypoxämischen Patienten mit fortgeschrittener COPD zu stabilisieren und die Häufigkeit von Exazerbationen und stationären Behandlungen bei diesen Patienten substantiell zu verringern (eine detailliertere Darstellung dieser und weiterer Ergebnisse zum Nutzen der HFT bei der Selbstanwendung kann dem Text zu Frage 12 in dieser Stellungnahme entnommen werden).</p> <p>Dem Nutzen der HFT bei der Selbstanwendung stehen bisher keine bekannten unerwünschten Wirkungen gegenüber [43,44,56,57]</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------------------------------|---------------|---------|----------|----------------------------|-------------------|------------|---|-----------------------------------|-----------------|---------|--------|-------------------------------|----------------|---------|--------------|---------------------------------|--------------|------------|---------------|
| Spectaris | <p data-bbox="495 260 1070 293">Nutzungsübersicht in der Häuslichkeit</p> <table border="1" data-bbox="501 336 1359 632"> <thead> <tr> <th data-bbox="501 336 786 421">Studie</th> <th data-bbox="786 336 1037 421">Tägliche Nutzung</th> <th data-bbox="1037 336 1178 421">Flowrate</th> <th data-bbox="1178 336 1359 421">Zusätzlicher Sauerstoff</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="501 421 786 464"><u>Storgaard et al. 2018 [4]</u></td> <td data-bbox="786 421 1037 464">6 Stunden/Tag</td> <td data-bbox="1037 421 1178 464">20l/min</td> <td data-bbox="1178 421 1359 464">1,7l/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 464 786 507"><u>Rea et al. 2010 [6]</u></td> <td data-bbox="786 464 1037 507">➤ 1,6 Stunden/Tag</td> <td data-bbox="1037 464 1178 507">20-25l/min</td> <td data-bbox="1178 464 1359 507">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 507 786 550"><u>Braunlich et al. 2019 [38]</u></td> <td data-bbox="786 507 1037 550">➤ 5 Stunden/Tag</td> <td data-bbox="1037 507 1178 550">20l/min</td> <td data-bbox="1178 507 1359 550">2l/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 550 786 593"><u>Nagata et al. 2018 [5]</u></td> <td data-bbox="786 550 1037 593">➤ 7Stunden/Tag</td> <td data-bbox="1037 550 1178 593">30l/min</td> <td data-bbox="1178 550 1359 593">1.2-1.4l/min</td> </tr> <tr> <td data-bbox="501 593 786 632"><u>Dolidon et al. 2019 [14]</u></td> <td data-bbox="786 593 1037 632">Keine Angabe</td> <td data-bbox="1037 593 1178 632">25-32l/min</td> <td data-bbox="1178 593 1359 632">2.3-12.9*/min</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="510 639 1339 707">*erhöhter zusätzlicher Sauerstoffverbrauch bei Patienten, die palliativ nach Hause entlassen wurden.</p> <p data-bbox="495 743 1252 770">Tab. 1: Nutzungsübersicht in der Häuslichkeit (eigene Darstellung)</p> | Studie | Tägliche Nutzung | Flowrate | Zusätzlicher Sauerstoff | <u>Storgaard et al. 2018 [4]</u> | 6 Stunden/Tag | 20l/min | 1,7l/min | <u>Rea et al. 2010 [6]</u> | ➤ 1,6 Stunden/Tag | 20-25l/min | - | <u>Braunlich et al. 2019 [38]</u> | ➤ 5 Stunden/Tag | 20l/min | 2l/min | <u>Nagata et al. 2018 [5]</u> | ➤ 7Stunden/Tag | 30l/min | 1.2-1.4l/min | <u>Dolidon et al. 2019 [14]</u> | Keine Angabe | 25-32l/min | 2.3-12.9*/min |
| Studie | Tägliche Nutzung | Flowrate | Zusätzlicher Sauerstoff | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Storgaard et al. 2018 [4]</u> | 6 Stunden/Tag | 20l/min | 1,7l/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Rea et al. 2010 [6]</u> | ➤ 1,6 Stunden/Tag | 20-25l/min | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Braunlich et al. 2019 [38]</u> | ➤ 5 Stunden/Tag | 20l/min | 2l/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Nagata et al. 2018 [5]</u> | ➤ 7Stunden/Tag | 30l/min | 1.2-1.4l/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <u>Dolidon et al. 2019 [14]</u> | Keine Angabe | 25-32l/min | 2.3-12.9*/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Einschätzende(r) | Antwort | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|---|-------------|----------|-----------------|-------|-----------------|-------------------|-------------|-------------|----------------|---------|--------|------------|------------------------|----------------------|---------------|-----------------------|------------------|------|--------------------------------|---|
| | <p>Vergleich zwischen Krankenhaus- und Selbstanwendung von HFT im häuslichen Bereich</p> <table border="1" data-bbox="488 363 1361 804"> <thead> <tr> <th></th> <th>Krankenhaus</th> <th>Ambulant</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patientengruppe</td> <td>Acute</td> <td>Stable, chronic</td> </tr> <tr> <td>Typische Flowrate</td> <td>30-60 L/min</td> <td>20-35 L/min</td> </tr> <tr> <td>Typisches FiO2</td> <td>21-100%</td> <td>21-29%</td> </tr> <tr> <td>Monitoring</td> <td>Erweitertes Monitoring</td> <td>Minimales Monitoring</td> </tr> <tr> <td>Nutzungsdauer</td> <td>Bis zu 24 Stunden/Tag</td> <td>~2-8 Stunden/Tag</td> </tr> <tr> <td>Ziel</td> <td>Entlassung aus dem Krankenhaus</td> <td>Symptomkontrolle, Verbesserung der Lebensqualität</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tab 2: Vergleich zwischen Krankenhaus- und Heimgebrauch von HFT (eigene Darstellung auf Grundlage der Tabellen 1 und 3)</p> <p>Im Gegensatz zur nasalen High-Flow-Anwendung im Krankenhaus sind die FiO₂- und Flussraten, die zu Hause verwendet werden, typischerweise viel niedriger, da diese Patienten stabiler sind und normalerweise keine kontinuierliche Überwachung benötigen. Typische Flussraten liegen zwischen 20 und 35 l/min, was die Compliance langfristig erhöht. Die maximale Sauerstoffflussrate zu Hause ist im Regelfall auf 15 l/min begrenzt, während sie im Krankenhaus bis zu 60 l/min beträgt. Studien berichten von 1,6 bis 8 Stunden täglicher Anwendung in der häuslichen Umgebung. [4] [5] [13] [14] Obwohl in der häuslichen Umgebung weniger Überwachung erforderlich ist, besteht das Risiko, dass die Patienten eine Verschlechterung der Symptome nicht zeitnah wahrnehmen und die Behandlung der Symptome hinauszögern. In der häuslichen Umgebung müssen Laien das Gerät aufstellen und reinigen, aber dies wurde von Patienten in den erwähnten klinischen Studien erfolgreich durchgeführt.</p> | | Krankenhaus | Ambulant | Patientengruppe | Acute | Stable, chronic | Typische Flowrate | 30-60 L/min | 20-35 L/min | Typisches FiO2 | 21-100% | 21-29% | Monitoring | Erweitertes Monitoring | Minimales Monitoring | Nutzungsdauer | Bis zu 24 Stunden/Tag | ~2-8 Stunden/Tag | Ziel | Entlassung aus dem Krankenhaus | Symptomkontrolle, Verbesserung der Lebensqualität |
| | Krankenhaus | Ambulant | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Patientengruppe | Acute | Stable, chronic | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Typische Flowrate | 30-60 L/min | 20-35 L/min | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Typisches FiO2 | 21-100% | 21-29% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Monitoring | Erweitertes Monitoring | Minimales Monitoring | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nutzungsdauer | Bis zu 24 Stunden/Tag | ~2-8 Stunden/Tag | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ziel | Entlassung aus dem Krankenhaus | Symptomkontrolle, Verbesserung der Lebensqualität | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TNI medical AG | Ziele der stationären Behandlung sind die Therapie akuter Exazerbationszustände sowie die Stabilisierung des Gesundheitszustandes des Patienten auf einem Niveau, welches eine Entlassung in periphere Pflegebereiche oder nach Hause ermöglicht. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Naturgemäß sind diese beiden Ziele nur mit stark unterschiedlichem Ressourceneinsatz zu realisieren. Insbesondere die Akuttherapie stellt höhere Ansprüche an therapeutische Maßnahmen, Überwachung und Pflege des Patienten.</p> <p>Nach erfolgreicher Stabilisierung und ggf. Rekonvaleszenz tritt die langfristige Sicherstellung des Gesundheitszustandes des Patienten in den Vordergrund. Zu diesem Zweck kann die Einleitung einer Dauertherapie mit HFT je nach Krankheitsbild und -schweregrad die absehbar höchste Erfolgswahrscheinlichkeit versprechen. Während die initiale Ermittlung der dafür notwendigen Therapieparameter oftmals (aber nicht ausschließlich) bereits auf ICU/IMC Stationen erfolgt, werden diese Werte auf peripheren Stationen in der Regel nur noch validiert und geringfügig angepasst.</p> <p>Es bestehen somit keine grundsätzlichen Unterschiede in der Anwendung der HFT in der ambulanten Versorgung und der peripheren stationären Anwendung.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Insgesamt wenig Unterschiede</p> <p>Nutzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrem einfach anzuwenden, aufzubauen, einzustellen und zu tolerieren - Ähnlich einfach und bequem wie LTOT aber in Effektivität eher mit NIV zu vergleichen <p>Risiken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sauerstoffverfügbarkeit (bei hohen Flüssen wird auch viel Sauerstoff benötigt, um die FiO₂ aufrecht erhalten zu können) |
| DGP | <p>Keine prinzipiellen Unterschiede, jedoch kommen in der stationären Versorgung auch Geräte zum Einsatz, die ohne Turbine und mit Pressluft / Sauerstoff aus der „Wandversorgung“ im KH betrieben werden.</p> |

11. Wie werden die therapeutischen Effekte bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen COPD oder mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemessen (z.B. durch Scores, Untersuchungstechniken, Apparate,

Lebensqualitätsskalen)? Bitte beschreiben Sie bezüglich der Messinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>Lungenfunktionstest</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein Rückgang gegenüber dem Vorjahr - 5-10% Veränderung <p>Blutgasanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - pCO₂ 2-4mmHG <p>Sauerstoffsättigung (SpO₂)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Im Allgemeinen größer als 88-90% <p>Exazerbations- und Hospitalisierungsraten</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Erhöhung gegenüber dem Vorjahr <p>Skalen zur Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - St.-Georges-Fragebogen - 4 Punkte <p>Dyspnoe Skalen</p> <ul style="list-style-type: none"> - mMRC-Skala - 1 Punkt |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | <p>Fragebögen, BGA</p> <p>Minimale klinische Differenz: schwer zu erfassen. Die Angaben des Pat. zur besseren Toleranz sind das Wichtigste. Mir ist allerdings nicht bekannt, dass ein Fragebogen das bis dato gut abdeckt.</p> |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <p>Da die HFT-Therapie als mögliche Alternative zu LTOT bzw. NIV betrachtet wird, sollten identische Outcome-Parameter und Messmethoden zur Anwendung kommen, siehe entsprechende Leitlinien [5, 6]. Siehe auch Frage 9.</p> |
| Dr. Nowak | <p>Verringerung der Tagesmüdigkeit, Steigerung der Leistungsfähigkeit, Linderung der Atemnot.</p> |
| ResMed Germany Inc. | <p>Bei der Messung der therapeutischen Effekte bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener COPD kommt der Erhebung der Exazerbationshäufigkeit in den zurückliegenden 12 Monaten eine besondere Bedeutung zu, da die</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Anzahl der Exazerbationen einen wesentlichen prognostischen Faktor der Erkrankung sowie des Therapieerfolges und des Befindens der Patienten darstellt [3,4]. Weitere Messinstrumente zur Beurteilung des Therapieerfolges sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulsoxymetrie: Kontrolle der Oxygenierung und der Langzeitsauerstofftherapie (angestrebt: Sauerstoffsättigung $\geq 90\%$) [3,4] • Blutgasanalyse: Erhebung der Oxygenierung und Kontrolle der Langzeitsauerstofftherapie (angestrebt: $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHG) sowie Erhebung der Kohlendioxid-Retention (angestrebter arterieller Kohlendioxidpartialdruck: $\text{PaCO}_2 \leq 45$ mmHg) [4] • Symptom-Scores: Erhebung des Ausmaßes der Kurzatmigkeit/Dyspnoe mit dem Modified British Medical Research Council Questionnaire [11] (mMRC; Skala von 0-4, höhere Werte stehen für stärkere Kurzatmigkeit) oder umfassendere Symptom-Erhebung mit dem COPD Assessment Test [10] (CAT; Skala von 0-40, höhere Werte stehen für einen schlechteren Gesundheitsstatus) • Lebensqualität-Skalen: Erhebung der Lebensqualität z. B. mit dem St. George's Respiratory Questionnaire for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [58] (SGRQ; Skala von 0-100, höhere Werte stehen für schlechtere Lebensqualität, 5-8 Punkte werden als minimale klinische Differenz betrachtet [59]) • Spirometrie: Erhebung der Lungenfunktion auf Basis von FEV_1 und FVC (für eine detaillierte Beschreibung, siehe Text zu Frage 2, Punkt 1: Lungenfunktionsdiagnostik) • 6-Minuten-Gehtest: Erhebung der körperlichen Belastbarkeit [4] |
| Spectaris | <p>Da die HFT-Therapie als mögliche Alternative zu LTOT bzw. NIV betrachtet wird, sollten identische Outcome-Parameter und Messmethoden zur Anwendung kommen. →Vgl. Frage 7, insbesondere Studie [10] Hierzu zählen u.a.:</p> <p><u>1. Lungenfunktionstest</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Rückgang gegenüber dem Vorjahr • 5-10% Veränderung <p><u>2. Blutgasanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pCO_2 2-4mmHG <p><u>3. Sauerstoffsättigung (SpO_2)</u></p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Im Allgemeinen größer als 88-90% <p><u>4. Exazerbations- und Hospitalisierungsraten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Erhöhung gegenüber dem Vorjahr <p><u>5. Skalen zur Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • St.-Georges-Fragebogen - 4 Punkte [15] <p><u>6. Dyspnoe Skalen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mMRC-Skala - 1 Punkt |
| TNI medical AG | <p>Symptomzentriert ist zur Bewertung des therapeutischen Verlaufs der respiratorischen Insuffizienz die Erhebung eines breiten Spektrums an Parametern nötig. Diese weisen Überschneidungen mit der jeweiligen krankheitsspezifischen Diagnostik auf. Die Übergänge der respiratorischen Insuffizienz Typ I (Störung der Oxygenierung) und des Typs II (Erschöpfung der Atemmuskelpumpe mit Hyperkapnie als Folge) sind dabei fließend.</p> <p>Effekte der HFT bilden sich dabei in der Blutgasanalyse primär in der Betrachtung von pO₂, SaO₂, pCO₂, pH, BE und HCO₃ ab. Darüber hinaus sind Steigerungen der Leistungsfähigkeit z.B. durch 6-Minuten Gehstest (6MWT) abbildbar, Veränderungen in den Krankheitswirkungen auf den Patienten können durch geeignete krankheits- und symptomzentrierte Fragebögen (z.B. Borg-Skala für Atemnot, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) für COPD und diverse Quality of Life (QoL)-Fragebögen.)</p> <p>Darüber hinaus sind auch weitere Bewertungsparameter denkbar, welche nicht unmittelbar medizinisch, sondern statistisch erhoben werden können wie die Anzahl exazerbationsbedingter Krankenhauseinweisungen sowie damit verbundene stationäre Liegezeiten.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>BORG Scala, Atemfrequenz, RSBI (Rapid Shallow Breathing Index), Zeichen erhöhter Atemarbeit, Blutgasanalyse (CO₂, pH, pO₂), Trainingstoleranz (6 Minuten Gehstest); Lungenfunktionsmessung; Exazerbationshäufigkeit, Lebensqualität; Infekthäufigkeit; Bronchialsekretmenge & -konsistenz; 3, 68-74</p> |
| DGP | <p>Blutgasanalyse, Atemfrequenz: MCID nicht definiert, konti-nuierliche Parameter. Bei Hyperkapnie ist eine Reduktion um 5 mmHg sicher eine relevante Reduktion. Atemfrequenz, Borg-Test (MCID 1), 6-Minuten-Gehtest (COPD 26+-2m), SGRQ (MCID total 4)</p> |

12. Wie bewerten Sie den Nutzen der HFT? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | HFT wurde in mehreren Langzeitstudien verwendet. Diese Studien haben eine Verbesserung der Patientenergebnisse gezeigt, die in der obigen Tabelle 1 zusammengefasst sind. |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Hoch. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Siehe Review-Artikel [1, 2, 3] |
| Dr. Nowak | Wie in der genannten Leitlinie beschrieben, können höhere O ₂ -Gaben mit geringerem Risiko des CO ₂ -Anstieges gegeben werden. Patienten mit interstitiellen Erkrankungen könne oft nicht entlassen werden, weil der O ₂ -Bedarf zu hoch ist und mit konventioneller O ₂ -Gabe nicht abgedeckt werden kann. |
| ResMed Germany Inc. | <p>Die Ergebnisse zweier randomisierter kontrollierter Langzeitstudien (RCTs) [43,44], die den Nutzen der HFT als Ergänzungsbehandlung zur Langzeitsauerstofftherapie untersuchten, deuten auf einen erheblichen Zusatznutzen der HFT für COPD-Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 hin. Die in den beiden Publikationen aufgezeigten wichtigsten Nutzenaspekte der HFT sind hierbei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Exazerbationen [43,44] • Reduktion von Krankenhauseinweisungen (Trend) [43,44] • Reduzierte Kurzatmigkeit [43] • Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Standardbehandlung [43,44] • Senkung der Kohlendioxid-Retention [43] • Verbesserung der Lungenfunktion [43,44] • Erhaltung der Mobilität [43,44] <p>Studie 1: Storgaard et al., 2018 [43] Storgaard et al. untersuchten die ergänzende Anwendung der HFT bei 200 Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1, die mit einer Langzeitsauerstofftherapie behandelt wurden. Primärer Endpunkt war die</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>akute Exazerbationsrate der COPD. Die Patienten sollten die HFT 1 Jahr lang für täglich mindestens 8 Stunden mit einer Flussrate von 20 Liter pro Minute anwenden; die tatsächliche Nutzung betrug ca. 6 Stunden pro Tag. Über den Beobachtungszeitraum waren die Exazerbationsraten bei den Patienten in der HFT Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (3,12 gegenüber 4,95 Ereignissen pro Patient und Jahr, $p < 0,001$).</p> <p>Insgesamt stabilisierte die ergänzende Anwendung der HFT den klinischen Zustand von Patienten mit fortgeschrittener COPD, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der stationären Aufnahmen (HFT: 1,08 pro Patient und Jahr, Kontrolle: 1,22 pro Patient und Jahr, $p = 0,373$) • Reduktion der Kurzatmigkeit (Dyspnoe) nach 3 Monaten ($p < 0,05$) und ab dem 3. Monat signifikant weniger Kurzatmigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$; gemessen mit dem mMRC) • Gesteigerte Lebensqualität, die nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher war (6 Monate: $p = 0,002$, 12 Monate: $p = 0,033$; gemessen mit dem SGRQ) • Verminderte Kohlendioxid-Retention im Vergleich zur Baseline und im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer signifikanten Differenz zwischen den Gruppen nach 12 Monaten ($p = 0,005$) • Gesteigerte Mobilität nach 12 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,005$; gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest) <p>Studie 2: Rea et al., 2010 [43]</p> <p>Rea et al. untersuchten die ergänzende außerklinische Anwendung der HFT bei einer gemischten Population von 108 Patienten, die entweder unter chronischer COPD (mit und ohne chronische Hypoxämie) oder Bronchiektasen litten. Die Autoren konnten zeigen, dass eine zusätzliche Behandlung mit 1 bis 2 Stunden HFT pro Tag bereits die Zahl der Tage mit Exazerbationen signifikant reduzieren und die Zeit bis zur ersten Exazerbation im Vergleich zur Standardbehandlung verlängern kann. Eine Exazerbation wurde definiert als Verschlechterung von 2 oder mehr Atemwegssymptomen für 2 oder mehr Tage, die einer Behandlung bedürfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Median wurde die Zeit bis zur ersten Exazerbation durch die ergänzende HFT-Anwendung von 27 Tagen auf 52 Tage verlängert, was fast einer Verdoppelung der Zeitdauer entspricht ($p = 0,0495$) • Die Exazerbationshäufigkeit war 2,97 pro Patient und Jahr in der HFT-Gruppe und 3,63 pro Patient und Jahr in der Kontrollgruppe, was einer Reduktion von 81,8 % im Vergleich zur Kontrollgruppe entspricht (Trend, $p = 0,067$) • Der Anteil der Patienten ohne Exazerbation innerhalb des Beobachtungszeitraums von 1 Jahr war in der HFT-Gruppe ($12/60 = 20,0\%$) deutlich höher als in der Kontrollgruppe ($4/48 = 8,3\%$; $p = 0,043$) • Die Anzahl der Exazerbationstage pro Patient war 33,5 in der Kontrollgruppe und 18,2 in der HFT-Gruppe, was einer Reduktion von 54,3% im Vergleich zur Kontrollgruppe entspricht ($p = 0,045$) |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Auch in dieser Studie stabilisierte die ergänzende Anwendung der HFT den klinischen Zustand der Patienten, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bessere Lebensqualität, mit einer signifikanten Differenz von 6,8 Punkten im SGRQ-Gesamtscore im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 12 Monaten • Signifikante Verbesserung des FEV₁-Wertes im Vergleich zur Kontrollgruppe • Trend zu einer Verminderung der stationären Aufnahmen (HFT: 0,39 pro Patient und Jahr, Kontrolle: 0,47 pro Patient und Jahr, p=0,439) <p>Trend zu einer erhöhten Mobilität nach 12 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe (p=0.485; gemessen mit dem 6-Minuten-Gehtest)</p> |
| Spectaris | <p>HFT wurde in mehreren Langzeitstudien verwendet. Folgende Studien haben eine Verbesserung der Patientenergebnisse gezeigt:</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|--|---|--------------------|--|--------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------------|---|--------|---|---------------------|-----------------------------------|---|--------|--|------------------------|--------------------------------|--|----------|---|--------------------------|----------------------|---|--------------|---|-------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------|------------------------|
| | <table border="1" data-bbox="465 256 1267 919"> <thead> <tr> <th data-bbox="465 256 584 308">Studie</th> <th data-bbox="584 256 741 308">Studiendesign</th> <th data-bbox="741 256 887 308">Population</th> <th data-bbox="887 256 994 308">Follow-Up-Zeitraum</th> <th data-bbox="994 256 1267 308">Wichtigste Ergebnisse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="465 308 584 504">Storgaard et al. 2018 [4]</td> <td data-bbox="584 308 741 504">Randomisiert-kontrollierte Studie</td> <td data-bbox="741 308 887 504">200 Patienten mit COPD (mit chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz) und mind. 3-monatiger LTOT</td> <td data-bbox="887 308 994 504">1 Jahr</td> <td data-bbox="994 308 1267 504">↓akute Exazerbation ↓ Fortschreiten der Krankheit ↓ Krankenhausaufenthalte ↓Dyspnoewerte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 504 584 639">Rea et al. 2010 [6]</td> <td data-bbox="584 504 741 639">Randomisiert-kontrollierte Studie</td> <td data-bbox="741 504 887 639">108 Patienten mit COPD oder Bronchiektasien</td> <td data-bbox="887 504 994 639">1 Jahr</td> <td data-bbox="994 504 1267 639">↓Exazerbationshäufigkeit ↓ Exazerbationstage ↑Zeit bis zur ersten Exazerbation ↑Lebensqualität ↑Lungenfunktion</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 639 584 743">Nagata et al. 2018 [5]</td> <td data-bbox="584 639 741 743">randomisierte CrossOver-Studie</td> <td data-bbox="741 639 887 743">32 Patienten mit stabiler hyperkapnischer COPD</td> <td data-bbox="887 639 994 743">6 Wochen</td> <td data-bbox="994 639 1267 743">↓Hyperknäpie ↑mittleren Gesamt-George-George-Fragebogen ↑Lebensqualität</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 743 584 863">Dolidon et al. 2019 [14]</td> <td data-bbox="584 743 741 863">Retrospektive Studie</td> <td data-bbox="741 743 887 863">71 Patienten mit schwerer Hypoxämie/ tracheostomierte Patienten</td> <td data-bbox="887 743 994 863">Keine Angabe</td> <td data-bbox="994 743 1267 863">↓ Infektionen der unteren Atemwege ↓ Exazerbationsrate Tracheostomierte Patienten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 863 584 919">Hasani et al. 2008 [45]</td> <td data-bbox="584 863 741 919">Nicht-randomisierte Studie</td> <td data-bbox="741 863 887 919">10 bronchiektatische Patienten</td> <td data-bbox="887 863 994 919">1 Woche</td> <td data-bbox="994 863 1267 919">↑mukoziliäre Clearance</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="488 943 1261 1007">Tab. 3 Zusammenfassung veröffentlichter Studien über HFT und deren wichtigsten Ergebnisse (eigene Darstellung)</p> <p data-bbox="465 1015 1223 1078">Weitergehend sind folgende Review-Artikel von Relevanz: [16, 17, 18]</p> | Studie | Studiendesign | Population | Follow-Up-Zeitraum | Wichtigste Ergebnisse | Storgaard et al. 2018 [4] | Randomisiert-kontrollierte Studie | 200 Patienten mit COPD (mit chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz) und mind. 3-monatiger LTOT | 1 Jahr | ↓akute Exazerbation ↓ Fortschreiten der Krankheit ↓ Krankenhausaufenthalte ↓Dyspnoewerte | Rea et al. 2010 [6] | Randomisiert-kontrollierte Studie | 108 Patienten mit COPD oder Bronchiektasien | 1 Jahr | ↓Exazerbationshäufigkeit ↓ Exazerbationstage ↑Zeit bis zur ersten Exazerbation ↑Lebensqualität ↑Lungenfunktion | Nagata et al. 2018 [5] | randomisierte CrossOver-Studie | 32 Patienten mit stabiler hyperkapnischer COPD | 6 Wochen | ↓Hyperknäpie ↑mittleren Gesamt-George-George-Fragebogen ↑Lebensqualität | Dolidon et al. 2019 [14] | Retrospektive Studie | 71 Patienten mit schwerer Hypoxämie/ tracheostomierte Patienten | Keine Angabe | ↓ Infektionen der unteren Atemwege ↓ Exazerbationsrate Tracheostomierte Patienten | Hasani et al. 2008 [45] | Nicht-randomisierte Studie | 10 bronchiektatische Patienten | 1 Woche | ↑mukoziliäre Clearance |
| Studie | Studiendesign | Population | Follow-Up-Zeitraum | Wichtigste Ergebnisse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Storgaard et al. 2018 [4] | Randomisiert-kontrollierte Studie | 200 Patienten mit COPD (mit chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz) und mind. 3-monatiger LTOT | 1 Jahr | ↓akute Exazerbation ↓ Fortschreiten der Krankheit ↓ Krankenhausaufenthalte ↓Dyspnoewerte | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rea et al. 2010 [6] | Randomisiert-kontrollierte Studie | 108 Patienten mit COPD oder Bronchiektasien | 1 Jahr | ↓Exazerbationshäufigkeit ↓ Exazerbationstage ↑Zeit bis zur ersten Exazerbation ↑Lebensqualität ↑Lungenfunktion | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nagata et al. 2018 [5] | randomisierte CrossOver-Studie | 32 Patienten mit stabiler hyperkapnischer COPD | 6 Wochen | ↓Hyperknäpie ↑mittleren Gesamt-George-George-Fragebogen ↑Lebensqualität | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dolidon et al. 2019 [14] | Retrospektive Studie | 71 Patienten mit schwerer Hypoxämie/ tracheostomierte Patienten | Keine Angabe | ↓ Infektionen der unteren Atemwege ↓ Exazerbationsrate Tracheostomierte Patienten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hasani et al. 2008 [45] | Nicht-randomisierte Studie | 10 bronchiektatische Patienten | 1 Woche | ↑mukoziliäre Clearance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TNI medical AG | <p data-bbox="465 1107 2022 1375">In Anbetracht des weitweiten Forschungsinteresses bezüglich der HFT, ihrer Aufnahme in weltweite Leitlinien zur Behandlung des akuten Atmungsversagens sowie der breiten Akzeptanz in allen befassten Fachrichtungen und deren Einrichtungen, zeichnet sich das enorme Potenzial des HFT ab. Der Einfachheit der Anwendung kommt hier ebenso Bedeutung zu, wie der Effektivität der Therapieform oder der großen Überschneidung mit klassischen, aber ungleich aufwändigeren Methoden der etablierten Atmungsunterstützung. Folgerichtig wurde die HFT in den jüngsten Leitlinien zur Behandlung des akuten hypoxämischen Atmungsversagen zum First-Line-Treatment erhoben. (vgl. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD); AWMF-Register Nr. 020/006). Bestätigt wurde dies kürzlich durch eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) auch und besonders mit Blick auf die Behandlung der respiratorischen Insuffizienz infolge einer Covid-19 Erkrankung. (Vgl. DGP: Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19).</p> <p>Erste Hinweise legen nahe, dass die Effektivität von technisch hochwertigen HFT Systemen auch in der Lage sind, in der Behandlung der akuten Exazerbation der COPD eine Alternativbehandlung zur bisher vorherrschenden NIV-Maskenbeatmung bezüglich pCO₂ und pH darzustellen. (vgl. J. Bräunlich; H. Wirtz; (2018): Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD in: International Journal of COPD 2018:13 3895–3897). Breite Akzeptanz kann diese Anwendung insbesondere auch deshalb finden, weil die Verwendung von HFT Systemen weitaus geringere Anforderungen an personelle Ressourcen stellt.</p> <p>Aus Sicht des Patienten erweist sich die HFT als erste effektive und derzeit einzige echte Alternative zur NIV. Dabei kann der bisherige Missstand, dass eine fehlende NIV-Effektivität oder -Akzeptanz durch den Patienten de facto eine eklatante Mangelversorgung bedeutete, kaum überbetont werden. Mit HFT steht hier der Ärzteschaft erstmals ein Werkzeug zur Verfügung, welche diese bedeutende Lücke in den verfügbaren Behandlungsoptionen und -alternativen schließt.</p> <p>Weltweit zeigt sich überdies hinaus derzeit, dass einfache, aber wirksame Atmungsunterstützung, welche allenfalls moderate Anforderungen an technische Infrastruktur, personelle Ressourcen oder Qualifikationsniveaus stellen, dringen benötigt sind und ausgebaut werden müssen.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>HFT kann bei vielen Patienten zu Hause die NIV ersetzen, Lebensqualität erhöhen, Dyspnoe reduzieren sowie Infekte und Hospitalisationen vermeiden</p> <p>HF reduziert die Atemarbeit, verbessert die Sekretclearance und liefert eine Erhöhung des Atemwegsdruckes. HF wird von Patienten, die Masken nicht mögen oder sehr viel NIV benötigen, besser toleriert als NIV. HF bietet höhere Sauerstoffflüsse als LTOT und kann darüber hinaus durch die hohen Flüsse CO₂ eliminieren.</p> <p>In beiden Fällen (COPD und Typ I) ist das Hauptmerkmal der HF Therapie eine Reduktion von Atemnot. ^{1,6,25}</p> |
| DGP | <p>Die HFT ist bei der fortgeschrittenen COPD in der Lage bei Vorliegen einer Hyperkapnie den paCO₂ zu senken und die Atempumpe zu entlasten, dabei gleichzeitig den paO₂ auf ein gewünschtes Niveau zu bringen oder dort zu halten. Über viele Jahre waren diese Ziele auch die Kriterien, nach welchen die NIV bewertet wurde und eine Indikation zur NIV in der Selbstanwendung gesehen wurde ²⁶.</p> <p>Inzwischen gibt es Studien, die einen weiteren Nutzen in der über einen längeren Zeitraum beobachteten Mortalität bei der COPD beschreiben ⁵. Dieser Zusatznutzen wurde bisher für die HFT noch nicht untersucht. Allerdings sind die Aus-</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>wirkungen der HFT denen einer NIV sehr ähnlich, wie in ei-ner über 6 Wochen im intraindividuellen cross over Verfah-ren durchgeführten Studie gezeigt wurde ⁸. Dabei wurde eine vergleichbare paCO₂ Senkung gesehen, die bei der HFT im Mittel nur etwas geringer lag als bei der NIV. Die Nutzungs-zeiten waren für die HFT besser als die NIV ⁸. Wenn die prognostisch günstige Wirkung der NIV sich am Absinken des paCO₂ festmacht, dann wäre eine solche Wirkung auch möglich durch den HFT. Erste Beobachtungen zeigen auch, dass die Zahl der Exazerbationen der COPD-Patienten sich durch die HFT-Anwendung reduzieren lässt ^{29,31}</p> |

13. Welche methodenspezifischen Risiken sehen Sie, wenn Patientinnen und Patienten die HFT im häuslichen Umfeld selbst anwenden? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>Sauerstoffsicherheit [32] (d.h. Brand aufgrund von Zündquellen, die in unmittelbarer Nähe von zusätzlichem Sauerstoff verwendet werden). Nicht rechtzeitig medizinischen Rat einzuholen.</p> |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | <p>Fehlende Hygiene</p> |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <p>Im Falle der Zumischung von Sauerstoff gelten die aus der LTOT bekannten Risiken im Umgang mit Sauerstoff. Bei unzureichender konditioniertem Atemgas (Temperatur, Feuchte) kann es durch die hohen Flussraten zur Austrocknung und Schädigung der Schleimhäute in den oberen Atemwegen kommen. HFT-Geräte bieten im Vergleich zu NIV-Geräten typischerweise deutlich weniger Monitoring-Parameter an, z. B. über den korrekten Sitz des Interfaces, die Atemfrequenz, den AHI, das Tidalvolumen etc. Dadurch ist die Bewertung der Wirksamkeit durch den Arzt höchstens indirekt über zusätzliche diagnostische Geräte möglich. Die HFT-Therapie erzeugt im Vergleich zur NIV einen deutlich geringeren end-expiratorischen Druck in den oberen Atemwegen (PEEP) von maximal 3-5 hPa [8]. Sollte ein höherer PEEP erkrankungsspezifisch erforderlich sein, z. B. zur Schienung der Atemwege oder zum Ausgleich eines intrinsischen PEEP, so ist die NIV der HFT-Therapie vorzuziehen. So wurde gezeigt, dass die HFT-Therapie bei Patienten mit Overlap Syndrom (COPD mit koprävalenter Obstruktiver Schlafapnoe) nicht wirksam ist [9]. Bei neuromuskulären Patienten wurde ebenfalls gezeigt, dass eine koprävalente Schlafapnoe einen klinischen Nutzen der HFT-Therapie verhindert [12]. Entsprechend höhere Flussraten, die möglicherweise einen ausreichenden PEEP in den oberen Atemwegen erzeugt hätten, wurden von den Patienten nicht toleriert.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------|--|
| | <p>Das Beispiel zeigt, dass die Toleranz einer HFT-Therapie nicht grundsätzlich besser ist als die der NIV. Zwar treten weniger Interface-Probleme im Sinne von Druckstellen durch NIV-Masken auf, und die HFT greift weniger stark in die Spontanatmung des Patienten ein. Höhere permanente Luftflüsse sind allerdings ähnlich wie die Leckagen bei NIV ebenfalls unangenehm. Zusätzlich ist die Geräuschentwicklung bei der HFT-Therapie in der Regel deutlich höher als bei NIV, was zu Akzeptanz- und auch zu Schlafproblemen führen könnte. Deshalb ist es bei der Wahl der Therapieform wichtig, Patienten-individuell die Akzeptanz beider Methoden zu vergleichen.</p> <p>Außerdem kann bei progredientem Krankheitsverlauf der Umstieg von der HFT-Therapie auf die NIV therapeutisch erforderlich sein. Auch hier bieten Kombinationsgeräte, die beide Therapieformen anbieten, medizinische und logistische Vorteile. Für Kombinationsgeräte sollte eine eigenständige Erstattungs-Möglichkeit geschaffen werden. Andernfalls besteht das Risiko, dass aufgrund einer bestehenden HFT-Therapie der Umstieg auf NIV im Krankheitsverlauf des Patienten zu spät oder gar nicht erfolgt, was für die Prognose des Patienten ein Risiko darstellen kann.</p> |
| Dr. Nowak | CO ₂ -Anstieg unbemerkt durch Senkung des Atemantriebes bei Patienten mit COPD. |
| ResMed Germany Inc. | Dem Nutzen der HFT bei der Selbstanwendung durch die Patientinnen und Patienten im häuslichen Umfeld stehen bisher keine Risiken oder bekannten unerwünschten Wirkungen gegenüber [43,44,56,57]. |
| Spectaris | <p>Wie bei allen Therapieoption, die in der häuslichen Umgebung mit der O₂-Zuführung einhergehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brandgefahr durch erhöhte Sauerstoffkonzentration im Raum [19] • Ärztliche Konsultation erfolgt ggf. nicht rechtzeitig <p>Zusätzlich erhöhtes Risiko durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendungsfehler durch den Patienten, insbesondere bei fehlender oder falscher Atemgasbefeuchtung |
| TNI medical AG | <p>Mit der Anwendung der HFT zur Behandlung der respiratorischen Insuffizienz Typ I oder der COPD sind keine gesonderten methodenspezifischen Risiken im häuslichen Umfeld assoziiert, welche über die allgemeinen Risiken der Standard-Sauerstofftherapie (LTOT) oder nicht invasiven Beatmung (NIV) bei genannten Krankheitsbildern hinausgehen.</p> <p>Im Gegenteil ist erwartbar, dass die positiven Effekte der HFT auf die Lungenfunktionsparameter (vgl. Vogelsinger, H. et al. (2017): Efficacy and safety of nasal high-flow oxygen in COPD patients; in: Pulm Med. 2017 Nov 17;17(1):143. doi: 10.1186/s12890-017-0486-3) sowie der gesteigerten Compliance und damit verbundene Therapieadhärenz der Patienten zu einer Kompensation der bestehenden Risiken (insb. infolge eines patienteninitiierten, unkontrollierten Therapieabbruch) beitragen kann.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Diesem Aspekt kommt in Anbetracht der hohen Therapieabbruchraten der NIV im ambulanten Bereich bei der Behandlung der COPD von 34% eminente Bedeutung zu.</p> <p>(Vgl. Tissot A, Jaffre S, Gagnadoux F, Levaillant M, Corne F, Chollet S, et al. (2015) Home Non-Invasive Ventilation Fails to Improve Quality of Life in the Elderly: Results from a Multicenter Cohort Study. PLoS ONE 10(10): e0141156. doi:10.1371/journal.pone.0141156)</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Ineffektive Sauerstoffversorgung, wenn es zu Schwierigkeiten mit der Versorgung von Flüssigsauerstoff oder Konzentratoren kommt.</p> <p>Gerätepflege und -aufbereitung (Hygiene)</p> <p>Verwendung von adäquatem Wasser zur Befeuchtung</p> <p>Geräteschäden durch Sturz etc.</p> <p>Eingeschränkte Mobilität unter der Therapie (Stromabhängig) ⁶²</p> |
| DGP | <p>Die technische Anwendung ist relativ einfach und schwere Anwendungsfehler kommen nicht vor. Gelegentlich klagen Patienten über Epistaxis, die auch schon bei stationären Patienten in Einzelfällen beobachtet wurde. Das Strömungsgeräusch der HFT wird von manchen Patienten als störend empfunden. Patienten berichten zudem an heißen Sommertagen von der als störend empfundenen Wärme. Systematische Untersuchungen zu diesen Beschwerden gibt es nicht.</p> |

14. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, Versorgung spezifischer Patientengruppen, relevante Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen), welche den Einsatz der HFT zur Selbstanwendung begründen können.

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>COPD ist eine fortschreitende Krankheit, für die es keine Heilung gibt.</p> <p>Symptome, die sich verschlimmern, sind Lungenfunktion, Exazerbation und Lebensqualität.</p> <p>Es hat sich gezeigt, dass die HFT die Patientenergebnisse in Bezug auf die oben genannten Punkte verbessert</p> |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | <p>Die Patientengruppe habe ich bereits charakterisiert. Es ist sicher keine Therapie für die breite Masse.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Siehe Frage 2. |
| Dr. Nowak | <ol style="list-style-type: none"> 1. Einsatz bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen und resp. Typ 1 versagen 2. COPD-Patienten mit NIV, die die Beatmungspausen mit HFT überbrücken. |
| ResMed Germany Inc. | <p>Gemäß dem GOLD-Strategiepapier handelt es sich bei der COPD um eine häufige, durch persistierende Atemwegssymptome sowie Einschränkungen der Lungenfunktion charakterisierte Erkrankung. Im Verlauf entwickelt sich eine langsame, aber stetige Verschlechterung der Lungenfunktion. Die COPD manifestiert sich morphologisch in einer Engstellung und entzündlichen Verlegung der kleinen Atemwege sowie durch einen Abbau von Lungengewebe. Die Fähigkeit der Atemwege für den Atemfluss ausreichend weit zu bleiben, wird auf Basis verschiedener pathophysiologischer Mechanismen zunehmend eingeschränkt, insbesondere während der Ausatmung. Es kommt zur sogenannten „Überblähung“ der Lunge mit Verminderung der Vitalkapazität. Klinisch manifestiert sie sich durch einen chronischen Husten mit Auswurf und zunehmender Atemnot, bedingt durch die Engstellung der Atemwege. Der Krankheitsverlauf der COPD wird vom Patienten als eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität wahrgenommen. Mit Fortschreiten der Erkrankung können die betroffenen Patienten ihren Alltag immer weniger selbstständig bewältigen [4].</p> <p>Im Verlauf der chronischen Erkrankung leiden ein beträchtlicher Anteil der COPD-Patienten auch unter akuten Exazerbationen, die als Phasen der akuten Verschlechterung der Atemwegssymptome definiert sind [4]. Akute Exazerbationen erfordern häufig eine dringliche ärztliche Versorgung und/oder eine pharmakologische Therapie-Eskalation und/oder eine Krankenhausbehandlung [60]. Exazerbationen stellen ein bedeutendes medizinisches und gesundheitliches Problem dar, da sie sowohl die Morbidität als auch das Mortalitätsrisiko erhöhen und die Lebensqualität vermindern [8,9,61]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Exazerbationen führen zu einer starken Beeinträchtigung des Gesundheitszustands und gelten als eine der wichtigsten Determinanten des Krankheitsverlaufs mit direkt assoziierter, irreversibler Abnahme der Lungenfunktion [62] • Eine erhöhte Exazerbationshäufigkeit gilt als ein Risikofaktor für zukünftige Exazerbationsereignisse und wird als stabiles Merkmal betrachtet (Frequent Exacerbator Phenotype) [5-7] • Obwohl es sich nach Schätzungen nur bei 10 % der COPD-Exazerbationen um schwere Exazerbationen handelt, die einen Krankenhausaufenthalt erforderlich machen [63], führen diese zu einem hohen Mortalitätsrisiko für die Patienten: Eine internationale Untersuchung der European Respiratory Society, die COPD-Patienten aus 13 europäischen |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Ländern einschloss, ergab, dass 11 % der mit einer COPD-Exazerbation im Krankenhaus behandelten Patienten innerhalb von 90 Tagen verstarben [61]</p> <p>Mit der Verschlechterung der Lungenfunktion und dem Fortschreiten der COPD steigt das Risiko, eine respiratorische Insuffizienz Typ 1 (Hypoxämie) zu entwickeln [64]. Die Hypoxämie ist durch einen Sauerstoffmangel mit einem suboptimalen Sauerstoffpartialdruck charakterisiert. Die chronische Hypoxämie ist eine bedeutende Komplikation der COPD und ist durch folgende Symptome und Begleiterkrankungen gekennzeichnet [61,62,65-68]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • verminderte körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität, • erhöhtes Risiko bzgl. der Entwicklung multipler unerwünschter Folge-/Begleiterkrankungen, • erhöhtes Risiko für akute Exazerbationen und damit einhergehend erhöhtes Risiko für Hospitalisierung, Fortschreiten der Erkrankung/Verlust von Lungenfunktion sowie erhöhte Mortalität. <p>Die optimale Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ist von entscheidender Bedeutung. Somit kommt der HFT als Selbstanwendungsmethode eine entscheidende Rolle als Ergänzung zur Standardbehandlung dieser Patientengruppe zu. Basis hierzu sind die hierzu im Text zur Frage 12 beschriebenen Studienergebnisse.</p> |
| Spectaris | <p>Progredienter Verlauf der Erkrankung, woraus zunehmend Einschränkungen im täglichen Leben resultieren. Durch das offene System kann eine hohe Therapie-Compliance erreicht werden. Dies kann die Schnelligkeit des Krankheitsverlaufes reduzieren und damit einhergehend eine Beatmung hinauszögern.</p> <p>→Vgl. Frage 7 und 12</p> |
| TNI medical AG | <p>Den Krankheiten, welche üblicher Weise im ambulanten Bereich mit Hilfe der HFT therapiert werden, liegt eine regelhaft progrediente und unheilbare Ursache der respiratorischen Insuffizienz zugrunde. Somit kann jegliche Therapie der COPD oder Fibrose bestenfalls auf eine zeitweise Stabilisierung und einen verlangsamten Krankheitsverlauf abzielen.</p> <p>Die Kombination aus der Unumkehrbarkeit des Krankheitsverlaufes, der massiven Einschränkung der Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und verbleibenden Lebenserwartung nach Diagnosestellung des Patienten unterstreicht die Notwendigkeit passgenauer Versorgung mit adäquaten Hilfsmitteln, welche therapeutische Wirksamkeit und hohe Toleranz durch den Patienten aufweisen. Die HFT muss hier folgerichtig als Erweiterung des hilfsmittelbasierten Therapiespektrums verstanden werden, welche einerseits die Grenzen der maximal möglichen O₂-Gabe erweitert und andererseits erstmals eine effektive therapeutische Alternative zur etablierten NIV Therapie bei chronischer respiratorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie darstellt.</p> |
| Vapotherm Inc | Respiratorische Insuffizienz ^{Z7-14} |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | Therapielimitierung/ keine Erweiterung der Invasivität ^{10,11} Tachypnoe, Reduktion der Atemfrequenz ^{5,15} Zähes Sekret ^{16,17} Reduktion erhöhter Atemarbeit ^{8-11, 15, 18} CO ₂ -Reduktion, Reduktion der Hyperkapnie, Unterstützung der Ventilation ^{10,11} Atemnot ^{11,19,20} Hypoxämie ^{11,19} RI durch Herzinsuffizienz ^{13,14} Kontraindikation zur NIV wie z.B. Aspirationsgefahr ²³ |
| DGP | Patienten mit fortgeschrittener COPD leiden unter einer fort-schreitenden Reduktion der Lebensqualität, zunehmend stärker werdender Einschränkung der Belastbarkeit, Luftnot und unter einer gewissen Perspektivlosigkeit hinsichtlich des Verlaufes der Erkrankung. Hier kann der Einsatz der HFT wie unter 9. dargestellt symptomatische Verbesserungen erreichen. Objektive Verbesserungen können hinsichtlich der Hyperkapnie und der Überlastung der Atempumpe geleistet werden. Möglicherweise wird auch die Reinigungsfunktion des Flimmerepithels der Atemwege durch die kontinuierliche angefeuchtete warme Atemluft verbessert. Hierzu gibt es erste Untersuchungen, die sich aber noch nicht anhand eines klinisch messbaren Parameters darstellen lassen. Eine Verbesserung der Reinigungsfunktion des Atemweg-sepithels könnte zu einer Verringerung von COPD typischen Exazerbationen führen. |

15. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte (z. B. therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen, Einfluss der Erkrankungsschwere und der Begleiterkrankungen sowie notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der HFT zur Selbstanwendung begründen können.

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | In der häuslichen Umgebung haben zwei randomisierte Studien bei Patienten mit COPD und chronischer hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz eine Verringerung der Exazerbationen, eine Verbesserung der respiratorischen Symptome und der Lebensqualität im Zusammenhang mit der Anwendung von HFT im Vergleich zur üblichen Behandlung gezeigt [14,15]. Aktuelle ERS-Leitlinien empfehlen die Anwendung der Heim-NIV bei Patienten mit stabiler hyperkapnischer COPD und bei Patienten mit COPD nach einer COPD-Exazerbation, die eine akute NIV erfordert [26]. In einem RCT zum Vergleich der HFT bei Patienten mit stabiler hyperkapnischer COPD wurde kein Unterschied in der Reduktion des PCO ₂ zwischen den Therapien festgestellt. Sowohl die HFT als auch die NIV verringerten das pCO ₂ gegenüber dem Ausgangswert und hatten |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| | positive Auswirkungen auf die Lebensqualität und die respiratorischen Scores. Mehrere laborgestützte Studien haben auch eine Senkung des pCO ₂ als Reaktion auf die HFT bei stabiler COPD mit chronisch kompensierter Hyperkapnie gezeigt. |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Die Patientengruppe habe ich bereits charakterisiert. Es ist sicher keine Therapie für die breite Masse. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Die Nicht-Akzeptanz der NIV-Therapie durch den Patienten, siehe [2, 3, 4] |
| Dr. Nowak | s.o. |
| ResMed Germany Inc. | <p>Die derzeitige außerklinische Standardbehandlung für Patienten mit fortgeschrittener COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ist die Langzeitsauerstofftherapie [3,4]. Dennoch weisen Studiendaten darauf hin, dass die Compliance bei Langzeitsauerstofftherapie mit 45 - 70 % niedrig ist [69]. Dies ist von Bedeutung, da eine suboptimale Compliance bei der Anwendung der Langzeitsauerstofftherapie als unabhängiger Risikofaktor für häufige akute COPD-Exazerbationen mit Krankenhauseinweisungen dokumentiert wurde [70]. Ein möglicher Grund für die niedrige Compliance kann darin gesehen werden, dass die Standard-Langzeittherapie kaltes und trockenes Gas liefert, was bei Patienten mit COPD Bronchospasmen auslösen kann [71], sowie die Mukoziliarfunktion beeinträchtigen, zu Entzündungen der Atemwege führen und den Atemwegswiderstand erhöhen kann [24]. Darüber hinaus wird von den Betroffenen eine beträchtliche Menge an Energie aufgewendet, um während der normalen Atmung das gelieferte Gas aufzuwärmen und zu befeuchten [25]. Typische unerwünschte Nebenwirkungen der Langzeitsauerstofftherapie sind Austrocknung der Nasenschleimhaut, Mundtrockenheit, Augenreizung, häufiges Nasenbluten und trockener Hals, die zu einer suboptimalen Verträglichkeit und eher niedriger Adhärenz bei der Anwendung der konventionellen Sauerstofftherapie beitragen können [72].</p> <p>Bei der Anwendung der HFT wird der eingeatmete Sauerstoff auf das Kerntemperaturniveau (37°C) erwärmt, was bei hohen Flussraten besonders effektiv ist [73]. Erhöhte Befeuchtung führt zu einem erhöhten Wassergehalt in der Schleimhaut und verbessert die mukoziliäre Clearance [21].</p> <p>Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass erwärmter und befeuchteter Sauerstoff, der durch die HFT zugeführt wird, die Entzündung der Atemwege verringert, die Atemarbeit verbessert, die Austrocknung der Atemwege und Epithelverletzungen verhindert [22-25] und den Patientenkomfort und die Adhärenz verbessert [22,29,74].</p> |
| Spectaris | Durch die Aufnahme der ambulanten High Flow Therapie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen erweitert sich das therapeutische Angebot für diese Patientengruppe, sodass eine individuelle Therapie für den Patienten |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | möglich ist. Im Sinne einer notwendigen Versorgung des Patienten, kann der Arzt eine weitere Option wählen, die insbesondere bei nicht ausreichender Toleranz/Akzeptanz für andere Therapieoptionen (NIV und andere Beatmungsformen) fehlt. |
| TNI medical AG | Für die beschriebenen Krankheitsbilder stellten bislang die Nutzung von O2 (LTOT) und NIV die letzten Hilfsmitteloptionen zur respiratorischen Unterstützung dar. Stellten sich diese Methoden als nicht länger suffizient (Standard-O2-Gabe bei respiratorischer Insuffizienz Typ I) oder als nicht tolerabel (NIV bei hyperkapnischer COPD) dar, bedeutete dies für die betroffenen Patienten in der Regel eine unmittelbar lebensbedrohliche Situation, welche allenfalls durch eine massive Eskalation (invasive Beatmung, Lungentransplantation) kompensiert werden können und in einer Palliativsituation und letztlich im Ableben des Patienten münden. Somit stellt die HFT hier erstmals eine effektive und nachweislich gut zu tolerierende Therapiealternative dar. Die nachgewiesene höhere Therapieakzeptanz reduziert damit auch die Abbruchrate und ermöglicht so eine Reduktion der derzeit beobachtbaren Versorgungslücke. |
| Vapotherm Inc | NIV-/Maskenintoleranz bei Patienten, die ventilatorisch unterstützt werden müssen Sauerstoffgabe bei Patienten, die Nebenwirkungen der LTOT (trockenes, kaltes Gas) haben |
| DGP | Eines der wichtigsten Merkmale der HFT ist eine hohe Compliance der Patienten für diese Methode. Gerade im Vergleich zur NIV ist eine längere Nutzungszeit dokumentiert. Die Lebensqualität während der Nutzungszeit ist durch die erhaltene Fähigkeit zur Kommunikation etc. verbessert. Die Alternative ist immer der Einsatz der NIV, die von manchen Patienten sehr gut, von manchen Patienten jedoch gar nicht toleriert wird, weil sie immer beinhaltet, dass ein möglichst dicht sitzendes Interface (Maske) direkt mit der Nase oder Mund/Nase verbunden ist |

16. Wie schätzen sie die Relevanz der HFT in der stationären und in der ambulanten Versorgung ein?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Wir schreiben der HFT eine hohe Relevanz in der klinischen Versorgung zu. Die HFT hat einen festen Stellenwert in der klinischen Versorgung bei akuten/chronischen Lungenerkrankungen. Die HFT wird OPS System (Operationen- und Prozeduren Schlüssel) abgebildet [33]. Relevante Codes für den Bereich der stationären Patienten sind (eingeführt 2016): 8-713 - Maschinelle Beatmung und Atemunterstützung bei Erwachsenen 8-713.0 - Atemunterstützung durch Anwendung von High-Flow-Nasenkanülen [HFNC-System] Zusätzlich wurden 2020 folgende Codes eingeführt: 8-718 - Beatmungsentwöhnung (Weaning) bei maschineller Beatmung und |

| Einschätzende(r) | Antwort | | | | | | | | |
|---|--|------|------------------|------|--------|------|--------|------|--------|
| | <p>8-716 - Einstellung einer häuslichen Beatmung Die OPS Version 2020 enthält Hinweise zu den Mindestmerkmalen des Codes 8-716.</p> <p>Ebenfalls gibt es weitere OPS-Codes für die Atmungsunterstützung bei Neugeborenen und Säuglingen. 8-711.4 - Atemunterstützung durch Anwendung von High-Flow-Nasenkanülen [HFNC-System] 8-711.40 - Bei Neugeborenen (1. bis 28. Lebenstag) 8-711.41 - Bei Säuglingen (29. bis 365. Lebenstag)</p> <p>Im Bereich der Erwachsenen wurden folgende Codierung im klinischen Bereich durchgeführt [34]:</p> <table border="1" data-bbox="465 571 1173 770"> <thead> <tr> <th data-bbox="465 571 817 624">Jahr</th> <th data-bbox="817 571 1173 624">OPS Code 8-713.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="465 624 817 675">2016</td> <td data-bbox="817 624 1173 675">12.641</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 675 817 726">2017</td> <td data-bbox="817 675 1173 726">21.715</td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 726 817 770">2018</td> <td data-bbox="817 726 1173 770">30.336</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten aus 2019 liegen zum jetzigen Zeitpunkt (Juli 2020) nicht vor.</p> | Jahr | OPS Code 8-713.0 | 2016 | 12.641 | 2017 | 21.715 | 2018 | 30.336 |
| Jahr | OPS Code 8-713.0 | | | | | | | | |
| 2016 | 12.641 | | | | | | | | |
| 2017 | 21.715 | | | | | | | | |
| 2018 | 30.336 | | | | | | | | |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Stationär: ILD/ PH-Patienten in erster Linie, COPD selten. Im ambulanten Bereich kleine Gruppe (hier: über 2000 Patienten im Quartal, Praxis seit 2016, 5 Patienten insgesamt mit HFT!) | | | | | | | | |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | <p>In der stationären Versorgung bietet mittlerweile annähernd jedes Beatmungsgerät auch einen HFT-Modus an. Die Kurzzeit-Effekte der HFT während der stationären Versorgung sind daher aktuell deutlich besser erforscht als die Langzeiteffekte im häuslichen Umfeld.</p> <p>Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Relevanz auf die stationäre Versorgung beschränkt ist. Es ist davon auszugehen, dass die HFT sich auch als relevante therapeutische Option im häuslichen Umfeld etablieren wird, in reinen HFT-Geräten oder bevorzugt in kombinierten HFT- / NIV-Geräten. Kombinierte Geräte reduzieren den logistischen Aufwand, sowie Aufwände für doppelte Versorgung, Service und Einweisung. Sie erlauben den Einsatz beider Therapieformen entweder im Wechsel oder je nach Akzeptanz bzw. Krankheitsstadium. Daher sollte primär für Kombinationsgeräte eine Erstattung möglich sein, ggfs auch für rein HFT-Geräte.</p> | | | | | | | | |
| Dr. Nowak | Bei genanntem Patientengut besteht eine hohe Relevanz | | | | | | | | |
| ResMed Germany Inc. | Der klinische Einsatz der HFT zur Behandlung einer akuten respiratorischen Insuffizienz hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Im stationären Bereich stellt ein wichtiges Einsatzgebiet die akute hypoxämische | | | | | | | | |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>respiratorische Insuffizienz dar; insbesondere bei schwerer respiratorischer Insuffizienz wird die HFT bereits jetzt der konventionellen Sauerstofftherapie vorgezogen [75].</p> <p>Entsprechend empfehlen deutsche [3] und britische [48] Leitlinien sowie das GOLD-Dokument [4] den Einsatz der HFT zur klinischen Behandlung von COPD-Exazerbationen mit (schwerem) akuten hypoxämischen Atemversagen.</p> <p>Wir schätzen die Relevanz im außerklinischen Bereich sehr hoch ein aufgrund der in Frage 12 genannten Studienlage und verweisen zusätzlich auf die potentielle ökonomische Relevanz, die in den Fragen 18 bis 21 diskutiert wird.</p> <p>Ein weiteres aktuelles Einsatzgebiet der HFT stellt die Behandlung von COVID-19-Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz Typ 1 dar [76,77], und wird für diese Patienten bereits vom Robert-Koch-Institut [78] und internationalen COVID-19-Behandlungsleitlinien [79,80] empfohlen.</p> |
| Spectaris | <p>In der stationären Versorgung bietet mittlerweile annähernd jedes Beatmungsgerät auch einen HFT-Modus an. Die Kurzzeit-Effekte der HFT während der stationären Versorgung sind daher aktuell deutlich besser untersucht als die Langzeiteffekte im häuslichen Umfeld. Es gibt jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Relevanz auf die stationäre Versorgung beschränkt ist. Auf der Basis von Erfahrungswerten aus anderen Ländern ist davon auszugehen, dass die HFT sich auch in Deutschland als klinisch notwendige therapeutische Option im häuslichen Umfeld etablieren wird. HFT-Geräten oder bevorzugt kombinierte HFT- / NIV-Geräte kommen dazu zum Einsatz. Kombinierte Geräte reduzieren den logistischen Aufwand sowie Aufwände für doppelte Versorgung, Service und Einweisung. Sie erlauben den Einsatz beider Therapieformen entweder im Wechsel oder je nach Akzeptanz bzw. Krankheitsstadium.</p> <p>An dieser Stelle muss auf die aktuelle internationale Normungsaktivität bezüglich der Medizinprodukte, welche zur HFT eingesetzt werden können, hingewiesen werden.</p> <p>Wegen des weltweit drastischen Anstieges der Anwendung der High-Flow-Therapie und des daraus resultierenden Bedarfs an Medizinprodukten, mit denen diese Therapie im klinischen und häuslichen Bereich zur Anwendung gebracht werden kann, ist von Medizinern, Überwachungsbehörden und Herstellern der dringende Bedarf für einen weltweiten Standard, welcher die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen festlegt, entstanden. Diese Aufgabe hat die zuständige Joint Working Group von ISO /TC 121 / SC 3 & IEC / 62 D - Home Respiratory Equipment, übernommen. Wegen der von den Mitgliedern dieser Arbeitsgruppe * festgestellten sehr hohen Dringlichkeit, insbesondere für Produkte welche im häuslichen Bereich eingesetzt werden, ist das Projekt ISO 80601-2-90 Medical Electrical Equipment — Part 2-90: Particular requirements for basic safety and essential performance of respiratory high-flow therapy equipment, welches erst im März gestartet wurde soweit fortgeschritten, dass in Kürze die Veröffentlichung als „Draft International Standard“ erwartet wird. Die Abschlussberatung und Veröffentlichung dieses ISO Standards wird für Anfang 2021 erwartet.[42]</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>*Mitglieder der Arbeitsgruppe sind: Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, China, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Israel, Italy, Japan, Korea Republic of, Netherlands, New Zealand, Norway, Portugal, Saudi Arabia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom, United States, Argentina, Czech Republic, India, Kuwait, Philippines, Poland, Romania, Russian Federation, Slovakia, South Africa</p> <p>Der Scope dieses Dokumentes ist wie folgt definiert: This document applies to the basic safety and essential performance of respiratory high-flow therapy equipment, as defined in 201.3.219, hereafter also referred to as ME equipment, in combination with its accessories:</p> <ul style="list-style-type: none"> • intended for use with patients who can breathe spontaneously; and • intended for patients who would benefit from improved alveolar gas exchange; and who would benefit from receiving high-flow humidified respiratory gases, including a patient whose upper airway is bypassed. <p>EXAMPLE 1 Patients with Type 1 Respiratory Failure who exhibit a reduction in arterial blood oxygenation or patients who would benefit from reduced work of breathing, as needed in Type 2 Respiratory Failure, where arterial carbon dioxide is high. Respiratory high-flow therapy equipment can be intended for use in the home healthcare environment or intended for use in professional healthcare facilities.</p> <p>NOTE 1 In the home healthcare environment, the supply mains is often not reliable. Respiratory high-flow therapy equipment can be transit-operable. This document is also applicable to those accessories intended by their manufacturer to be connected to the respiratory high-flow therapy equipment, where the characteristics of those accessories can affect the basic safety or essential performance of the respiratory high-flow therapy equipment.</p> |
| TNI medical AG | <p>Die HFT stellt inzwischen die unhinterfragte first line treatment für die stationäre Behandlung des akuten hypoxämisch-respiratorischen Atmungsversagens gemäß geltender Leitlinien dar. Diese fachrichtungsübergreifenden Handlungsanweisungen verweisen überdies auf den Anstieg der Effektivität der HFT mit Anwachsen der Oxygenierungsstörung gemessen am Oxygenerierungsindex (PaO₂/FiO₂). Diese Anerkennung in der Leitlinie fand die HFT insbesondere durch den Nachweis signifikanter Reduktion der Mortalität und der Intubationsrate, welche wiederum mit komplexen Beatmungsfällen einhergeht und mit ungünstiger Verlaufsprognose assoziiert ist.</p> <p>(Vgl Frat, J.P. et al (2015): High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure; in: N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-96. doi: 10.1056/NEJMoa1503326. Epub 2015 May 17.)</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Mit rund 25.000facher Codierung des OPS 8-713.0 (Maschinelle Beatmung und Atemunterstützung bei Erwachsenen - Atemunterstützung durch Anwendung von High-Flow-Nasenkanülen [HFNC-System]) im Jahr 2017 stellt die HFT inzwischen einen integralen Bestandteil eines jeden umfassenden Beatmungs- und Beatmungsentwöhnungskonzeptes dar. (GBA: Qualitätsberichte der Krankenhäuser 2017)</p> <p>Bereits zum jetzigen Zeitpunkt werden regelmäßig und wiederkehrend eine vierstellige Zahl von Patienten hauptsächlich wegen respiratorischer Insuffizienz Typ I & II (i.d.R. wg. Fibrose, respektive COPD) in der häuslichen Situation ambulant mit HFT versorgt.</p> <p>Die Tatsache, dass diese HFT Versorgungen zu einem nicht unerheblichen Teil bereits heute durch die Kostenübernahmen der Krankenkassen finanziert werden, konterkariert eindrücklich die prinzipiell ablehnende Haltung einzelner Krankenkasse und die Abwesenheit einer effizienten Verfahrensgrundlage. In der Praxis zeigt sich derzeit bedauerlicherweise derzeit häufig das Muster, wonach nicht die relevanten medizinischen Faktoren Therapieeffektivität (z.B. bzgl. CO₂-Auswaschung), der Therapie-Compliance des Patienten und damit des allgemeinen Patientenoutcomes Grundlage der Entscheidung über die Genehmigung des Hilfsmittels sind, sondern die Frage über die Listung im Hilfsmittelkatalogs der Krankenkassen. Diese Argumentation über den Verweis auf eine fehlende Listung verlor in letzter Zeit zunehmend ihre Nachvollziehbarkeit. Und zwar in dem Maße, in dem eine grundsätzliche Äquivalenz der HFT zur NIV (bei korrekter Patientenauswahl und Nutzung qualitativ hochwertiger HFT Systeme) nachgewiesen werden konnte. (vgl. J. Bräunlich; H. Wirtz; (2018): Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD in: International Journal of COPD 2018:13 3895–3897)</p> <p>Die Erteilung einer HMV Nummer, bzw. einer Nummernkategorie zur angemessenen Repräsentation der HFT im Hilfsmittelverzeichnis der gesetzlichen Krankenkassen würde somit nicht nur dem aktuellen Stand medizinischer Erkenntnis Rechnung tragen, sondern auch die stark ressourcenbindende regelhafte Einbeziehung des MDK auf ein angemessen notwendiges Maß reduzieren und nicht zuletzt der herrschenden Versorgungsrealität Rechnung tragen.</p> <p>Die bisher übliche Prüfung durch den MDK dagegen verzögert die Genehmigung der durch den Arzt verordnete HFT um mehrere Wochen. Der Patient bleibt in dieser Zeit im Ungewissen, ob die Krankenkasse die Therapie genehmigen wird, obwohl der behandelnde Arzt die medizinische Notwendigkeit bereits mit der Ausstellung der Verordnung als gegeben festgestellt hat und selbst eine zeitweilige Mangelversorgung ein erhebliches medizinisches Risiko für den Patienten darstellt oder die Entlassung des Patienten aus der stationären Betreuung unmöglich macht. Die Versorgungssicherheit</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | für den genannten Zeitraum ist somit nicht gegeben und stark von dem Engagement und der Bereitschaft zur Vorleistung durch die Versorger abhängig. |
| Vapotherm Inc | Der High Flow Therapie konnte in einer Vielzahl von Patientengruppen und Indikationen Effektivität und Effizienz nachgewiesen werden. Sie ist sehr einfach und schnell einzustellen und zu dosieren, wird von den allermeisten Patienten gut toleriert und kann von Patienten sehr einfach selbst angewendet werden. Die methodenspezifische Auswirkung auf die Lebensqualität ist niedriger als bei anderen in der Effektivität vergleichbaren Therapieformen (z.B. NIV) ⁶² |
| DGP | Die HFT ist ein neueres Prinzip der Atmungsunterstützung und gleichzeitig ein sehr gutes Mittel um eine konstante, angepasste Sauerstoffversorgung durchzuführen. In der stationären Versorgung hat die HFT in der Behandlung der akut aufgetretenen hypoxämischen Insuffizienz und in der Postextubationsphase einen hohen Stellenwert erlangt. Andere Indikationen werden derzeit noch untersucht. In der ambulanten Versorgung profitieren Patienten mit einer fortgeschrittenen COPD mit vermehrter Atemarbeit ± der Notwendigkeit einer stabilen Sauerstoffversorgung. Die HFT steht hier in Konkurrenz zur schon länger etablierten NIV, kommt aber dann zum Einsatz, wenn die Toleranz gegenüber der NIV nicht oder kaum besteht. |

17. Inwieweit könnte die HFT die Langzeitsauerstofftherapie ersetzen? Bedarf es bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 grundsätzlich der zusätzlichen Sauerstoff-Gabe oder führen allein die hohen Flussraten der HFT zu einer ausreichenden Sauerstoffaufnahme?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | HFT ist eine komplementäre Therapie zur LTOT, aber wahrscheinlich nicht geeignet, sie zu ersetzen. Möglicherweise gibt es einen Teil der Patienten mit niedrigem LTOT-Fluss, der allein mit HFT behandelt werden kann, aber es liegen keine veröffentlichten Studien vor. |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | In der Regel ist eine zusätzliche O ₂ -Gabe erforderlich, da ich die Therapie nur Pat. mit sehr hohen Flussrate verordnen würde. Dann reicht die HFT in aller Regel alleine nicht aus, um eine ausreichende Oxygenierung zu erzielen. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Die HFT-Therapie beinhaltet meist auch die Beimischung von reinem Sauerstoff, also eine Kombination mit der LTOT. Die reine LTOT sollte als therapeutische Option erhalten bleiben. Die Evidenz zu den Vorteilen der HFT-Therapie gegenüber der LTOT ist noch nicht eindeutig gegeben und bezieht sich auf Durchschnittswerte von Studien-Kollektiven. Dies muss nicht für jeden Patienten individuell gelten. |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------|---|
| | |
| Dr. Nowak | Die LTOT kann nicht ersetzt werden, die HFT ist ein zusätzlicher Baustein, der ebenfalls eine O ₂ -Anbindung benötigt. |
| ResMed Germany Inc. | <p>In deutschen [3,45] und internationalen Leitlinien [4,47,49,52] wird übereinstimmend für COPD-Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 ab bestimmten PaO₂-Grenzwerten grundsätzlich die Sauerstoffgabe empfohlen (für eine detailliertere Beschreibung, siehe Text zu Frage 5).</p> <p>In den bisher veröffentlichten Langzeitstudien in der Indikation COPD mit chronischer Hypoxämie wurde HFT zusätzlich zur Langzeitsauerstofftherapie eingesetzt. D.h. den Patienten wurde während der täglichen HFT Nutzung ein Sauerstoff-Raumluft Gemisch mittels HFT angeboten. Dazu bieten die derzeit am Markt erhältlichen HFT Geräte die Möglichkeit Flüssiggas bzw. Sauerstoffkonzentratoren direkt an das HFT Gerät anzuschließen. Darüber hinaus sollten Patienten ihre Langzeitsauerstofftherapie leitliniengerecht nutzen, so dass die empfohlene Dauer von mindestens 16 Stunden pro Tag erreicht wird (Summe aus HFT plus Sauerstoff und Sauerstoff allein). Daher kann die HFT die Sauerstoff-Langzeittherapie derzeit nicht ersetzen, sondern stellt eine Ergänzungsbehandlung zur Langzeitsauerstofftherapie dar.</p> |
| Spectaris | <p>Insbesondere Patienten, deren Krankheitsbeginn von dyspnoeischen Phasen geprägt ist, profitieren in der nicht-mobilen Phase stark von der HFT. Dabei ist die HFT als vorgelagerte Therapie zu verstehen, um den Einsatz der LTOT längst möglich hinauszuzögern.</p> <p>Es ist vernünftigerweise voraussehbar, dass ein Teil der Patienten die aktuell mit niedrigem O₂-Fluss therapiert werden, dauerhaft allein mit HFT mit Umgebungsluft behandelt werden können, aber es liegen keine veröffentlichten Studien vor.</p> |
| TNI medical AG | <p>Nach aktuellem Kenntnisstand ist es nicht plausibel, dass die HFT die Langzeitsauerstofftherapie dauerhaft und vollständig ersetzen können wird. Auch wenn die Nutzung des nasalen High Flows die Effizienz der O₂-Aufnahme durchaus positiv beeinflusst, so würde dies nur in einer kleinen Teilpopulation der Patienten dazu führen, dass auf weitere externe O₂-Beimischung vollständig verzichtet werden könnte. Dies würde allenfalls für jene Patienten in Frage kommen, die ohnehin nur geringe Mengen an zusätzlichem O₂ benötigen (mutmaßlich ≤ 2 l / min O₂).</p> <p>Aufgrund der i.d.R. progredienten Natur der vorliegenden Grunderkrankungen, würde im weiteren Verlauf dann dennoch eine zusätzliche O₂-Supplementierung notwendig werden, um adäquate Sättigungswerte des Patienten aufrecht zu erhalten.</p> <p>Im genannten Setting der chronisch hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz könnte jedoch die zu beobachtende Häufigkeit an Exazerbationen und daraus resultierenden Krankenhauseinweisungen von Bedeutung sein. Denn in einer RTC-Studie konnte der Nachweis erbracht werden, dass konsequente Nutzung der HFT in der Homecare die Exazerbationsrate und die Krankenhauseinweisungen bei genannten Patientengruppen signifikant von 1,39 auf 0,79 p.a. senken konnte.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>(Vgl. Storgaard, L. H. et al (2018): Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure; in: International Journal of COPD 2018:13 1195–1205)</p> <p>Die frühzeitige und konsequente ergänzende Versorgung der Patienten mit HFT zusätzlich zur konventionellen O₂-Gabe, könnte somit einen relevanten Beitrag zur Reduktion der stationären exazerbationsbedingten COPD Krankenhausaufnahmen leisten. Die Annahme, dass dieser Effekt auch bei respiratorischer Insuffizienz abweichender Ätiologie beobachtbar ist, erscheint plausibel, bedarf aber weiterer Nachweise.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Für COPD und chronische respiratorische Insuffizienz Typ II liegen keine Daten vor, ob HF/HVNI den zusätzlichen Einsatz von LTOT vermeiden kann. Berücksichtigt man die Wirkmechanismen sowie die pathophysiologische Indikation für LTOT ist es jedoch vorstellbar.</p> <p>Bei chronisch RI Typ I kann HF LTOT vermutlich nicht ersetzen. In der Tat erhöht HF die alveoläre O₂-Konzentration im Vergleich zu normaler Atmung, dies wird jedoch in Fällen, die einen Schweregrad aufweisen der HF-Therapie indiziert, vermutlich nicht ausreichen.</p> |
| DGP | <p>Die HFT ist keine Alternative zur Sauerstofflangzeittherapie, wie oben auch ausgeführt wurde. Die HFT ist bei der reinen resp. Insuff. Typ I nicht indiziert, dort ist die LTOT zur symptomatischen Verbesserung Standard. In der Regel wird bei einer HFT eine ambulante Therapie nur mit einer relativ niedrigen FiO₂ möglich sein, da sonst mehrere Sauerstoffquellen zusammengeschaltet werden müssten, um den Fluss abzudecken. Eine kleinere Zumischung von Sauerstoff zum größeren Luftfluss bei der HFT ist gut möglich.</p> |

C. Wirtschaftlichkeit

18. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1.

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | <p>Respiratorische Erkrankungen haben in Deutschland und weltweit eine hohe wirtschaftliche und gesellschaftliche Bedeutung. Ein Review [35] zeigt die erhebliche Bedeutung der COPD aus gesundheitsökonomischer Perspektive auf. In diesem Review wird auf die Studie von Menn et. al. [36] verwiesen, welche von jährlichen Krankheitskosten von 3.119€ bzw. 2.034€ pro Patient ausgeht, je nach Schweregrad der Erkrankung, Datengrundlage und Perspektive. Der größte Anteil der Kosten wird durch die stationäre Behandlung verursacht.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie COPD [37] enthält im Epidemiologischen Abschnitt ebenfalls Angaben zur Hospitalisierungsrate bei COPD. In der Leitlinie wird eine Einweisungsrate von 200 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Deutschland und Österreich gehören zu den Ländern mit den höchsten Raten.</p> <p>Die Leitlinie führt weiterhin aus, dass bei den respiratorischen Erkrankungen die COPD mit dem größten Verlust an Arbeitstagen assoziiert ist. Folgende Kosten werden für die EU ausgewiesen: Verlust an Produktivität 28,5 Milliarden €, ambulante Behandlung der COPD 4,7 Milliarden €, stationäre Versorgung 2,9 Milliarden €, Medikamente 2,7 Milliarden €</p> |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Das weiß ich leider nicht ... Durch O2-Therapie, Medikamente und vor allen Dingen auch rez. Krankenhausbehandlungen hoch. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Im Vergleich zur NIV-Therapie sind keine signifikanten Einsparungen zu erwarten. Im Vergleich zur Situation ohne respiratorische Therapie könnte bei korrekter Anwendung und einem funktionierenden Versorgungs- und Nachsorgeprozess eine Einsparung über geringere Krankenhauskosten entstehen. |
| Dr. Nowak | <ol style="list-style-type: none"> 1. Med. Kosten 2. Beatmungsmaschinen 3. O2-Verbrauch 4. Re-Hospitalisierungen |
| ResMed Germany Inc. | Eine aktuelle Studie (Kirsch et al., 2019 [81]) analysierte die Kostendaten von 39.307 Patienten, die am deutschen Disease Management Programm COPD teilnahmen: |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Die Forschergruppe fand einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem höheren COPD-Schweregrad und einer höheren Inanspruchnahme des Gesundheitswesens, einem höheren Arbeitsausfall und einer vorzeitigen Pensionierung. • Die bereinigten jährlichen direkten Kosten für die GOLD-Grade 1 bis 4 betragen 3.809 € (3.661-3.935 €), 4.284 € (4.176-4.394€), 5.548 € (5.328-5.774 €) und 8.309 € (7.583-9.065 €) • Die bereinigten jährlichen indirekten Kosten für die GOLD-Grade 1 bis 4 betragen 11.784 € (11.257-12.318 €), 12.985 € (12.531-13.443 €), 15.805 € (15.034-16.584 €) und 19.402 € (17.853-21.017 €) • Komorbiditäten hatten signifikante zusätzliche Auswirkungen auf die direkten und indirekten Kosten mit Faktoren von 1,19 (Arthritis) bis 1,51 (Myokardinfarkt) bei den direkten und von 1,16 (Myokardinfarkt) bis 1,27 (Krebs) bei den indirekten Kosten • In dieser Studie wurden als Hauptkostentreiber die Kostenkategorien „Krankenhausaufenthalt“ (direkte Kosten) und „Vorzeitige Pensionierung“ (indirekte Kosten) identifiziert <p>Es ist zu beachten, dass die Kostendaten nur für das DMP COPD repräsentativ sind. Die durchschnittlichen Kosten im gesamten Patientenkollektiv können durchaus signifikant über den hier zitierten Kosten liegen. Uns ist keine publizierte systematische Aufarbeitung der Kosten im deutschen COPD Gesamtkollektiv bekannt.</p> |
| Spectaris | <p>Respiratorische Erkrankungen haben in Deutschland und weltweit eine hohe wirtschaftliche und gesellschaftliche Bedeutung. Ein Review [40] zeigt die erhebliche Bedeutung der COPD aus gesundheitsökonomischer Perspektive auf. In diesem Review wird auf die Studie von Menn et. al. [41] verwiesen, welche im Jahr 2012 von jährlichen Krankheitskosten von 3.119 € bzw. 2.034 € pro Patient ausgeht, je nach Schweregrad der Erkrankung, Datengrundlage und Perspektive. Der größte Anteil der Kosten wird durch die stationäre Behandlung verursacht.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie COPD [7] enthält im epidemiologischen Abschnitt ebenfalls Angaben zur Hospitalisierungsrate bei COPD. In der Leitlinie wird eine Einweisungsrate von 200 pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben. Deutschland und Österreich gehören zu den Ländern mit den höchsten Raten.</p> <p>Die Leitlinie führt weiterhin aus, dass bei den respiratorischen Erkrankungen die COPD mit dem größten Verlust an Arbeitstagen assoziiert ist.</p> <p>Folgende Kosten werden für die EU ausgewiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlust an Produktivität 28,5 Mrd.€, • ambulante Behandlung der COPD 4,7 Mrd. €, • stationäre Versorgung 2,9 Mrd. €, • Medikamente 2,7 Mrd. € |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| TNI medical AG | <p>Stationäre Klinikaufenthalte aufgrund akuter Exazerbation der COPD stellen massive Belastungen für die Solidargemeinschaft dar.</p> <p>Beispielhaft seien hier zwei typisch Szenarien bezüglich der entstehenden Kosten im Rahmen einer stationären Behandlung nach Exazerbation genannt:</p> <p>Fallbeispiel A: Patient mit akuter Exazerbation der COPD, mit hypoxämischer sowie hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz; 30 Stunden NIV-Therapie mit intensivmedizinischer Behandlung</p> <p>Typische Verweildauer im Krankenhaus: ca. 10 Tage</p> <p>Personalkosten: ca. 4.335 €</p> <p>Sachkosten: ca. 875 €</p> <p>Infrastrukturkosten: ca. 1.815 €</p> <p>Summe: ca. 7.025 €</p> <p>Abrechnung mit der Krankenkasse über DRG E40C; Erstattungsbetrag: 8.350 €</p> <p>Fallbeispiel B: Patient mit akuter Exazerbation der COPD, mit hypoxämischer sowie hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz; NIV-Therapie über 50 - 70 Stunden mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung ab 369 Aufwandspunkten (OPS 8-98f.11)</p> <p>Typische Verweildauer im Krankenhaus: ca. 16 Tage</p> <p>Personalkosten: ca. 9.185 €</p> <p>Sachkosten: ca. 2.220 €</p> <p>Infrastrukturkosten: ca. 4.110 €</p> <p>Summe: 15.515 €</p> <p>Abrechnung mit der Krankenkasse über DRG E40A; Erstattungsbetrag: 17.870 €</p> <p>Aus beiden Beispielen wird offensichtlich, dass in der adäquaten Versorgung der Patienten enormes Kosteneinsparpotential liegt. In Anbetracht der Tatsache, dass die Schweregrade der COPD in den Gruppen C und D danach definiert sind, dass diese Patienten zwei oder mehr Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt pro Jahr aufweisen, wird die allgemeine finanzielle Belastung unmittelbar offensichtlich.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Bekannt ist außerdem, dass eine COPD Erkrankung, nicht zuletzt wegen krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit und Frühverrentung mit enormen indirekten Kosten verbunden ist. Diese indirekten Kosten, welche abhängig vom Schweregrad der Erkrankung zwischen 8.621 € (pro Jahr, COPD Grad I) und 27.658 € (COPD Grad IV) liegen, übertreffen die direkten Kosten (2.595 € (Grad I) bis 8.924 € (Grad IV) um ein Vielfaches.</p> <p>(Wacker, M. E. et al. (2016): Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study; in: Respir Med. 2016 Feb;111:39-46. doi: 10.1016/j.rmed.2015.12.001)</p> <p>In Anbetracht der guten Therapieverträglichkeit und der hohen Akzeptanz der HFT Therapie ist somit plausibel, dass die damit erwartbar einhergehende Reduktion der Exazerbationsrate die Kosten für eine HFT Versorgung in kürzester Zeit und um ein Vielfaches kompensieren kann.</p> <p>Dies deckt sich mit den Zielen der Bundessozialversicherung, welche über den morbiditätsorientierten Risiko-Strukturausgleich (Morbi-RSA), welche für 2020 gleich fünf von insgesamt 80 Krankheiten auflistet (Pneumonie und andere infektiöse Lungenerkrankungen; Mukoviszidose; Emphysem / Chronische obstruktive Bronchitis (COPD); Akutes Lungenödem und respiratorische Insuffizienz; Postinflammatorische und interstitielle Lungenfibrose) welche grundsätzlich mit der HFT behandelt werden können. (vgl. https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/faq/).</p> <p>Auch die Einrichtung der flächendeckenden Disease-Management-Programme (DMP) für chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale und COPD) belegt die Notwendigkeit, allen genannten Krankheitsbildern mit den jeweils besten und effektivsten Behandlungsmethoden zu begegnen. Hält man sich vor Augen, dass 2019 rund eine Million Versicherte an diesem Problem teilnahmen, wird offensichtlich dass jegliche Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten, wie sie die HFT darstellt, hochskaliert auf die Fallzahlen immense Einsparungen für die Solidargemeinschaft und unschätzbare Verbesserungen in den Leben hunderttausender Menschen bedeutet.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Aus der COSYCONET Studie aus 2015⁸⁰:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD wird maßgeblich mit einer übermäßigen Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, Arbeitsausfall und vorzeitiger Berentung in Verbindung gebracht. • Geschätzte jährliche direkte und indirekte Kosten für die verschiedenen GOLD-Stufen folgen. Haupttreiber der direkten Kosten waren die stationären Kosten, und der Haupttreiber der indirekten Kosten war der vorzeitige Ruhestand. |

| Einschätzende(r) | Antwort | | |
|------------------|--|------------------------|-------------------------|
| | | Direkte Kosten | Indirekte Kosten |
| | GOLD Grad 1 | 2.595€ (1.770–3.678) | 8.621€ (4.104-13.857) |
| | GOLD Grad 2 | 3.475€ (2.966 – 4.102) | 9.871€ (7.692–12.777) |
| | GOLD Grad 3 | 5.955€ (5.191-6.843) | 16.550€ (13.743-20.457) |
| | GOLD Grad 4 | 8.924€ (7.190-10.853) | 27.658€ (22.275–35.777) |
| | <p>Im Folgenden die Ergebnisse aus einem 2019 erschienenen Artikel der LQ-DMP Studie über die direkten und indirekten Kosten von Patienten, die in das Deutsche Disease Management Program für COPD aufgenommen wurden.⁸¹ Auch hier war der Haupttreiber der direkten Kosten der Krankenhausaufenthalt und der Haupttreiber der indirekten Kosten der vorzeitige Ruhezustand.</p> | | |
| | | Direkte Kosten | Indirekte Kosten |
| | GOLD Grad 1 | 3.809€ (3.691-3.925) | 11.257€ (11.257–12.318) |
| | GOLD Grad 2 | 4.284€ (4.176–4.394) | 12.985€ (12.531–13.443) |
| | GOLD Grad 3 | 5.548€ (5.328-5.774) | 15.805€ (15.034–16.584) |
| | GOLD Grad 4 | 8.309€ (7.583–9.065) | 19.402€ (17.853–21.017) |
| DGP | <ul style="list-style-type: none"> • Kosten des Therapiegerätes • Kosten für ein z. B. Flüssigsauerstoffsystem, alternativ ein Sauerstoffkonzentrator mit relativ hoher Flussleistung. Ser-vice, Wartung etc. • Kosten für Einmalartikel (beheizbarer Zuführungsschlauch) | | |

19. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der HFT vermieden werden?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Reduzierung oder Verminderung der Kosten durch: |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - wiederholte Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Exazerbation - ambulante Behandlung von COPD Patienten - Verlust von Arbeitstagen |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Die Krankenhauskosten durch Minimierung von Exazerbationen. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Bei Patienten, die eine NIV ablehnen und keinen erhöhten PEEP benötigen, kann die HFT durch eine ähnliche Wirksamkeit Folgekosten durch Exazerbationen / Hospitalisierungen reduzieren [10]. |
| Dr. Nowak | Zur Beurteilung fehlen letztendlich Studien, ob z.B. der Einsatz der NIV verzögert werden kann. |
| ResMed Germany Inc. | <p><u>Vermeidung von pharmakologischer Therapieeskalation:</u> Die pharmakologische Dauertherapie bei COPD wird insbesondere durch das Exazerbationsrisiko und tatsächliche Exazerbationen geleitet. Für eine ausführliche Diskussion verweisen wir auf die einschlägigen Leitlinien [3,4]. Prinzipiell wird die pharmakologische Therapie so lange in Stufen eskaliert, bis ein stabiler Zustand erreicht ist (keine schweren und höchstens eine mittelgradige Exazerbation pro Jahr) oder bis das pharmakologische Therapiespektrum ausgeschöpft ist. Die typische Eskalation erfolgt von LABA oder LAMA Monotherapie zu LABA/LAMA Kombinationstherapie und weiter zu LABA/ICS oder LABA/LAMA/ICS Kombinationstherapie. In bestimmten Patientengruppen kann darüber hinaus eine zusätzliche Therapie mit Roflumilast oder Macroliden erwogen werden. Analog kann bei stabilen Patienten eine Deeskalation der Dauertherapie erwogen werden.[3,4,82]</p> <p>Unter HFT wurde eine Verringerung der Exazerbationsfrequenz in der Population der Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz beobachtet [43]. Daher ist zu erwarten, dass die pharmakologische Dauertherapie bei diesen Patienten unter HFT weniger stark eskaliert werden muss bzw. sogar deeskaliert werden kann. Uns ist derzeit keine publizierte ökonomische Modellrechnung zum Einsparpotential von HFT bzgl. pharmakologischer Dauertherapie bekannt.</p> <p><u>Vermeidung von Kosten für Hospitalisierungen:</u> Hauptkostentreiber in der Indikation COPD sind Kosten für Krankenhausaufenthalte [81]. Eine interne Analyse der Daten aus der stationären Vollerhebung nach §21 KHEntgG hat ergeben, dass im Jahr 2017 insgesamt ca. 185.000 Krankhausfälle mit Hauptdiagnose J44.0 „sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit, akute Infektion“ und J44.1 „sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit, akute Exazerbation“ berichtet wurden. Dies sehen wir als Näherungswert für schwere Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt in Deutschland.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Nicht berücksichtigt wurden Fälle mit HD J96.00 und J96.01 (akutes respiratorisches Atemversagen Typ 1 bzw. 2). Diese könnten (teilweise) ebenfalls schwere Exazerbationen einer COPD kodieren und haben insbesondere an den Beatmungs-DRGs einen signifikanten Anteil. Aufgrund der Beschaffenheit des Datensatzes ist dieser Schluss jedoch derzeit nicht zweifelsfrei möglich.</p> <p>Innerhalb der DRGs mit HD J44.0 und J44.1 wurde über die Nebendiagnose J96.10 „chronisches respiratorisches Atemversagen, Typ 1“ eine obere Grenze der Zahl der Fälle mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 geschätzt. Die so identifizierten Fälle belaufen sich auf 40.140 Krankenhausespisoden. Ein Teil der Fälle wird ggf. nicht auf die HDs J44.0 und J44.1 entfallen, sondern z.B. auf die HDs J96.00 und J96.01 (akutes respiratorisches Atemversagen Typ 1 bzw. Typ 2). Dieser Schluss ist anhand des vorliegenden Datensatzes allerdings nicht möglich, ebenso welcher Anteil der Fälle mit HDs J96.00 J96.01 als COPD Exazerbationen aufzufassen wäre (siehe auch oben). Die gesamten schweren akuten Exazerbationen einer COPD mit Hospitalisierung wie oben dargestellt belaufen sich auf ca. 185 Tausend stationäre Fälle im Jahr mit geschätzten Gesamtkosten bezogen auf das Systemjahr 2019 von ca. 675 Millionen Euro (jeweils ohne HD J96.00 und J96.01). Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 scheinen einen überproportional hohen Anteil an diesen schweren Exazerbationen zu haben, insbesondere an den sehr schweren Fällen, die stationär beatmet werden und somit über Beatmungs-DRGs vergütet werden.</p> <p>Die beiden unter Frage 12 genannten Studien [43,44] zeigten deutliche Trends hinsichtlich geringerer Hospitalisierungsraten, erreichten allerdings keine statistische Signifikanz in den jeweiligen Hospitalisierungs-Endpunkten. Es liegt nahe, dass die Studien nicht ausreichend gepowert waren für die genannten sekundären Endpunkte. Insbesondere wenn man die zu erwartende Häufigkeit von Hospitalisierungs-Ereignissen der eingeschlossenen Patientenpopulationen näher betrachtet.</p> <p>Storgaard und Kollegen schlossen ein nicht weiter nach Exazerbationsrisiko selektiertes Patientenkollektiv in Ihre Studie ein [43]. Rea und Kollegen schlossen Patienten ein, die im Jahr vor Studienbeginn mindestens zwei nicht näher bezeichnete Exazerbationen erlitten [44]. Epidemiologische Studien zur Rate an Exazerbationen bezogen auf die Häufigkeit in einem Indexzeitraum (Stratifikation der Population nach beobachteten Exazerbationen) legen den Schluss nahe, dass die eingeschlossenen Patientenkollektive ein relativ niedriges Risiko für schwere Exazerbationen und Krankenhausaufenthalte hatten (siehe z.B. [5]).</p> <p>Wir vermuten, dass in ausreichend gepowerten Studien in Patientenkollektiven mit erhöhtem Risiko für schwere Exazerbationen, ein statistisch signifikanter Effekt von HFT auf die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen gezeigt werden kann. Aussichtsreiche Patientenpopulationen scheinen die GOLD Gruppen C und D [4], Patienten vom Frequent Exacerbator Phenotype [83] und sogenannte Frequent Flyer [84,85].</p> <p>Insofern vermuten wir, dass bei fortgeschrittener COPD mit erhöhtem Exazerbationsrisiko und chronischer respiratorischer Insuffizienz durch den Einsatz von HFT Kosten für Krankenhausaufenthalte in relevanter Höhe vermieden werden könnten.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Bisher gibt es allerdings nur Anhaltspunkte für die Verringerung von Hospitalisierungen [3,4,86] und uns sind keine publizierten ökonomischen Modellrechnungen zur Abschätzung des Einsparpotenzials bekannt.</p> |
| Spectaris | <p>COPD ist eine der häufigsten Ursachen für Mortalität und Morbidität. Insbesondere die Einschränkung der Arbeitsfähigkeit des Patienten geht mit hohen wirtschaftlichen Belastungen für den Einzelnen und die Gesellschaft einher.</p> <p>Eine systematische Literaturrecherche ermittelte für Deutschland jährliche direkte Kosten je Patient von 7.847 €. Zusätzlich konnte ein jährlicher Arbeitsproduktivitätsverlust von 5.735 € nachgewiesen werden. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine Minimierung der Exazerbationen und eine Kontrolle der Symptomverschlimmerungen, welche mit COPD einhergehen, Kosten potenziell reduzieren. [43] Beides ist durch die HFT gegeben.</p> <p>Eine randomisiert kontrollierte Studie, welche Patienten einschloss, die aufgrund einer Exazerbation in die Notaufnahme eingeliefert wurden, kam zu dem Ergebnis, dass sich die durchschnittlichen direkten Kosten je Patient um etwa 810 € reduzieren lassen, wenn diese, statt im Krankenhaus, in der Häuslichkeit therapiert wurden. Die Höhe der monetären Einsparungen, die der ambulanten Therapie zugeschrieben wurden, stieg mit dem Schweregrad der Patienten, die für die Intervention in Frage kamen. [44]</p> <p>Weitere erste Hinweise auf eine höhere Kosteneffektivität der HFT zeigt die Studie von Dolidon et al. [14] auf.</p> |
| TNI medical AG | <p>Eine patientenwohlorientierte Versorgungspraxis mit HFT kann durch die Reduktion der exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalte, welche mit der Schwere der Erkrankung in Ihrer Anzahl zunehmen, die direkten Krankheitskosten stark positiv beeinflussen.</p> <p>Auch in der frühen Phase der COPD, in welcher die Medikamentöse Behandlung noch den größten Teil der direkten Krankheitskosten bedingt, kann die HFT durch den positiven Einfluss auf den progredienten Krankheitsverlauf durch das Einsparen von Medikation oder die Verzögerung nötiger Therapieeskalation kostendämpfend wirken.</p> <p>(vgl. Wacker, M. E. et al. (2016): Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study; in: Respir Med. 2016 Feb;111:39-46. doi: 10.1016/j.rmed.2015.12.001)</p> <p>Des Weiteren entstehen durch Fehl- und Mangelversorgungen weitere erhebliche Folgekosten.</p> <p>Die hohe NIV-Abbruchrate von 34% verweist in diesem Zusammenhang auch auf den hohen damit verbundenen Aufwand.</p> <p>(Vgl. Tissot A, Jaffre S, Gagnadoux F, LevailantM, Corne F, Chollet S, et al. (2015) Home Non-Invasive Ventilation Fails to Improve Quality of Life inthe Elderly: Results from a Multicenter Cohort Study.PLoS ONE 10(10): e0141156. doi:10.1371/journal.pone.0141156)</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <p>Dies rührt daher, dass aufgrund der bisherigen Alternativlosigkeit, der Aufrechterhaltung der NIV Therapie ein hoher Stellenwert beigemessen wurde und musste. So geht jedem Therapieabbruch in der Regel eine Reihe von Maßnahmen voraus, um die erwartbar resultierenden negativen Konsequenzen dieses Therapieabbruchs möglichst abzuwenden. Zu den ergriffenen Maßnahmen gehören: Erneute Schulungen des Patienten durch Provider, die Bereitstellung von alternativen NIV-Masken, die aufwändige Anfertigung von Individualmasken und erneute ambulante und stationäre Kontrolltermine im Krankenhaus zur Optimierung der Therapiewerte.</p> <p>Während diese Optimierungs- und Schulungsmaßnahmen bisher immer nur innerhalb der zur Verfügung stehenden NIV ergriffen wurden, muss nun der Blick patientenwohlorientiert auch auf andere technische Lösungen gerichtet werden, welche die gleichen therapeutischen Ziele und ein gleichwertiges Patientenoutcome gewährleisten können. Wirtschaftliche Einsparpotenziale können also dadurch gehoben werden, dass nicht ineffizienter Weise eine im Individualfall schlecht tolerierte NIV Therapie aufwändig und kostenintensiv optimiert werden müsste, sondern dass eine effektive und gut verträgliche HFT als Alternative herangezogen wird oder bereits bei der initialen Versorgung im Sinne des Patienten und der Solidargemeinschaft frühzeitig mitgedacht wird. (vgl. J. Bränlich; H. Wirtz; (2018): Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD in: International Journal of COPD 2018:13 3895–3897)</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Direkte Kosten- primär durch Reduktion von Hospitalisationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit von akut exazerbierten COPD-Ereignissen war in der HFNC-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (3,12 vs. 4,95/Patient/Jahr, $p=0,001$)⁵⁸ • Bei Behandlungen von COPD oder Bronchiektasen mittels angewärmter und befeuchteter High-Flow-Therapie waren deutlich weniger Exazerbationstage (18,2 vs. 33,5 Tage, $p=0,045$), erhöhte Zeit bis zur ersten Exazerbation (Median 52 vs. 27 Tage; $p=0,0495$) und reduzierte Exazerbationshäufigkeit (2,97/Patient/Jahr gegenüber 3,63 Patienten/Jahr; $p=0,067$) im Vergleich zur üblichen Behandlung zu beobachten.¹⁷ <p>Indirekte Kosten – Potenzielle Einsparungen stehen im Zusammenhang mit der Verlangsamung des Krankheitsprozesses, um die Arbeitsfähigkeit des Einzelnen zu erhalten, die Anzahl der Krankheitstage zu reduzieren und den vorzeitigen Ruhestand zu vermeiden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach 3 Monaten hatten HFT-behandelte Patienten zu Hause verbesserte mMRC-Werte (Dyspnoe) ($p=0,05$), und ab 3 Monaten hatten sie niedrigere mMRC-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p=0,001$)⁵⁹ • Die Veränderungen im SGRQ-Score der mit HFT behandelten Patienten waren stabil, während die Kontrollgruppe eine klinisch signifikante Verschlechterung von 4,38 über 12 Monate aufwies. Als solche hatten HFNC-behandelte Patienten sowohl nach 6 ($p=0,002$) als auch nach 12 Monaten ($p=0,033$) bessere SGRQ-Ergebnisse als die Kontrollgruppe.⁵⁹ |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten in ihrem häuslichen Umfeld wurde unter HFT ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen des 6-Minuten Gehtests nach 12 Monaten ($p=0,005$) beobachtet. ⁵⁹ • Erhöhte Aktivitäten des täglichen Lebens⁵⁹ • Erhöhte Belastungstoleranz^{21, 82} • Die Ergebnisse von Messungen der Lebensqualität und Lungenfunktion verbesserten sich unter befeuchteter Therapie im Vergleich zur üblichen Behandlung nach 3 und 12 Monaten signifikant.¹⁷ |
| DGP | Bei einer Senkung der Exazerbationsrate und der Krankenhausaufnahmen können diese Kosten vermieden werden ²⁹ . |

20. Welcher zusätzliche Aufwand entsteht für die angemessene Überwachung von Patientinnen und Patienten, die die HFT selbst anwenden?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Patienten, welche die HFT selbst anwenden, sind im Regelfall bereits in einer kontinuierlichen ärztlichen Behandlung aufgrund Ihrer Grunderkrankung mit entsprechenden Lungenfunktionstests und Score Erhebungen. Zusätzliche Maßnahmen für eine angemessene Überwachung, welche Kosten verursachen könnte sehen wir im Bereich evtl. notwendiger Blutgasanalysen zur Kontrolle und/oder Einstellung der HFT und eine eventuell notwendige Selbstkontrolle der Sättigung (bei zusätzlichem Sauerstoff) durch ein Pulsoxymeter. |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Aus meiner Sicht ist vor allen Dingen eine gute Einweisung erforderlich. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Die Versorgung, Betreuung und Überwachung sollte analog zu den NIV-Leitlinien [5, 6] erfolgen. Es entstehen also ebenfalls Versorgungskosten und zusätzliche Kosten durch Verbrauchsmaterial ähnlich der NIV. |
| Dr. Nowak | Ambulant nur SpO2-Messung sinnvoll. |
| ResMed Germany Inc. | Es entstehen nach unserer Einschätzung keine zusätzlichen Aufwände für die Überwachung, da die physiologischen Parameter ohnehin regelmäßig im Rahmen der Langzeitsauerstofftherapie überprüft werden. Weitere Aspekte sollten ggf. von den relevanten medizinischen Fachgesellschaften benannt werden. |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | Wir verweisen dazu auf die Leitlinien zur Langzeitsauerstofftherapie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [45] sowie ergänzend auf die internationale COPD Leitlinien der GOLD Arbeitsgruppe [4] und die deutsche COPD Leitlinie von Vogelmeier und Kollegen [3]. |
| Spectaris | Patienten, welche die HFT selbst anwenden, sind im Regelfall bereits in einer kontinuierlichen ärztlichen Behandlung aufgrund Ihrer Grunderkrankung mit entsprechenden Lungenfunktionstests und Score Erhebungen. Zusätzliche Kosten, welche explizit durch den Einsatz von HFT entstehen, sind nicht zu erwarten. |
| TNI medical AG | <p>Die Überwachung der Patienten sowie die Therapiekontrolle bei HFT in der Selbstanwendung stellen keine zusätzlichen Anforderungen, die über die üblichen krankheitsbezogenen Folgeuntersuchungen hinausgehen. Wie bei der Standard-O2 Therapie steht dem Patienten optional die Möglichkeit zur Verfügung, die eigenen Blut-O2-Sättigungswerte mit einfachsten Mitteln nicht-invasiv mittels Pulsoxymetrie selbst zu überwachen und nachhaltige Abweichungen mit dem jeweiligen Facharzt abzusprechen.</p> <p>Wird die HFT als Ersatz oder Ergänzung zu einer indizierten NIV-Maskentherapie verwendet, sind hier die gleichen regelmäßigen Therapiekontrollen zu empfehlen, welche auch im Rahmen der NIV Therapie fällig würden.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Es ist kein zusätzlicher Aufwand notwendig, um COPD Patienten unter HFT angemessen zu überwachen gegenüber anderen Atemtherapiegeräten (z. B. LTOT, Bi-PAP, NiPPV), die derzeit zur Behandlung von COPD-Patienten zu Hause verwendet werden. HFT ist Teil eines größeren Behandlungsplans für den COPD-Patienten, der Folgendes umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raucherentwöhnung • Medikamente (z. B. Bronchodilatoren, inhalierte Steroide, Antibiotika usw.) • Lungenrehabilitation <p>Das automatische und/oder manuelle Monitoring, um zu überprüfen ob der Patient therapieadhärent und sein Zustand stabil ist, ist dasselbe.</p> |
| DGP | Kein zusätzlicher Aufwand im Vergleich zur Sauerstoffbehandlung. |

21. Wie schätzen sie die Effektivität und Effizienz der HFT im Vergleich mit der Langzeitsauerstofftherapie ein?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---------------------------------|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Die Effektivität und Verträglichkeit einer LTOT lässt sich durch die HFT steigern, da eine HFT immer eine adäquate Befeuchtung benötigt. Qualitativ hochwertig bedeutet, dass dem Gas sowohl Wärme als auch Feuchtigkeit hinzugefügt wird. Bei den üblichen LTOT Geräten (Sauerstoffkonzentrator / Tank für Flüssigsauerstoff) findet man häufig eine „kalte“ |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| | Befeuchtung (Behältnis mit kaltem Wasser, durch das der Sauerstoff geleitet wird) die in Ihrer Effektivität stark eingeschränkt ist. Durch die qualitativ hochwertige Befeuchtung der HFT können Nebenwirkungen der LTOT (verstopfte Nase, wiederkehrende Sinusitis etc.) gemildert und unter Umständen sogar vermieden werden. Die qualitativ hochwertige Befeuchtung lässt, z.B. in einer palliativen Situation, die komfortable Gabe von höheren Sauerstoff Flussraten zu, die ohne Befeuchtung nicht toleriert werden würden. Die Kombination aus qualitativer Befeuchtung und Flow verbessert die LTOT. |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Besser bei den o.g. ausgewählten Pat. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Bisherige Studien zeigen einen leichten Vorteil der HFT-Therapie bezüglich der Wirksamkeit im Mittel [1, 2, 3]. Die Fallzahlen bisheriger Studien sind jedoch noch gering, und eine Differenzierung des Wirksamkeitsvergleiches nach Subgruppen liegt noch nicht vor. |
| Dr. Nowak | Effektiv könnte ein etwas höherer Partialdruck erreicht werden, CO ₂ zumindest etwas ausgewaschen werden und die Atemluft wird befeuchtet, d.h. mehr Komfort und bessere Verträglichkeit bei höheren Flussraten |
| ResMed Germany Inc. | Bei der Behandlung der COPD stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieverfahren einschließlich der Langzeitsauerstofftherapie und HFT ergänzend nebeneinander und können sich nicht gegenseitig ersetzen [3,4,43,44]. Wie bei Frage 12. dargelegt, kommt die HFT bei Patienten mit fortgeschrittener COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz ergänzend zur Langzeitsauerstofftherapie zum Einsatz. Wir schätzen HFT plus Langzeitsauerstofftherapie als effektiv ein, da dieser Einsatz bei fortgeschrittener COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz zu einer Verbesserung des patientenrelevanten Outcomes führt, insbesondere Morbidität und Lebensqualität [43,44] (siehe auch Frage 12.). Weiterhin schätzen wir den Einsatz von HFT plus Langzeitsauerstofftherapie bei fortgeschrittener COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz als effizient ein, da es nach unserem Wissen derzeit keine klinisch mindestens gleichwertige Alternativbehandlung gibt. Nach unserer Einschätzung ist es deshalb sowohl effektiv als auch effizient. |
| Spectaris | Durch die erheblich bessere Atemgasbefeuchtung ist von einer wesentlich geringeren Anzahl an Nebenwirkungen auszugehen. →Vgl. Frage 9 |
| TNI medical AG | Zur Betrachtung von Effektivität und Effizienz ist eine Differenzierung der verschiedenen Schweregraden der Grunderkrankungen und den damit verbundenen benötigten absoluten O ₂ -Mengen sinnvoll. Geringer O ₂ -Bedarf: |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Die Anwendung der HFT wäre in diesem Bereich therapeutisch effektiv und bezüglich Effizienz gleichwertig, wenn HFT hier die Gabe von O₂ überflüssig macht und damit eine notwendige medizinische O₂-Quelle ersatzlos substituiert.</p> <p>Mittlerer O₂-Bedarf: Die HFT Nutzung in diesem Bereich wäre effektiv bezüglich der erwartbaren Exazerbationsrate. Die Effizienz würde deshalb auch trotz der entstehenden Mehrkosten für die Versorgung des Patienten mit mehreren Systemen (O₂-Quelle und HFT-System) stark steigen, da die damit einhergehenden eingesparten Kosten für stationäre (Notfall-)Krankenhausaufenthalte enorm reduziert und gegenrechnet werden könnten.</p> <p>Hoher O₂-Bedarf: In diesem Bereich kommt der HFT maximale Effektivität zu, da ein hoher O₂-Bedarf (≥ ca. 8 – 10 l O₂ / min) überhaupt erst unter Ausnutzung der HFT-typischen aktiven Atemgaserwärmung und -befeuchtung für den Patienten tolerabel und damit nutzbar wird. Der Effizienzgewinn in dieser Anwendungsform zeichnet sich primär in der Möglichkeit ab, den Patienten auch außerhalb stationärer Einrichtungen angemessen therapiert unterzubringen.</p> <p>Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, dass die Frage nach Effektivität und Effizienz auch bezüglich der HFT als Alternativbehandlung chronisch hyperkapnischer COPD zum Tragen kommt. Sofern die Indikation und therapeutische Wirksamkeit zuvor ärztlich festgestellt wurden, kann hier die HFT bei gleicher Effektivität eine Verbesserung in der Effizienz mit sich bringen, da bei großen Patientengruppen eine höhere Therapieadhärenz aufgrund des gesteigerten Komforts der Anwendung erwartbar ist. Zur Verdeutlichung sei auf das hohe Maß an Therapieabbrüchen in der häuslichen NIV-Versorgung hingewiesen, die einer Vielzahl der Fälle mit der z.T. niedrigen Akzeptanz der geschlossenen Maskensysteme verbunden ist. (Vgl. Tissot A, Jaffre S, Gagnadoux F, Levallant M, Corne F, Chollet S, et al. (2015) Home Non-Invasive Ventilation Fails to Improve Quality of Life in the Elderly: Results from a Multicenter Cohort Study. PLoS ONE 10(10): e0141156. doi:10.1371/journal.pone.0141156)</p> |
| Vapotherm Inc | Obwohl nur begrenzte Daten vorliegen, deuten die Ergebnisse der Stoorgard- und Rea-Studien darauf hin, dass HFT potenziell effektiver und wirksamer ist als LTOT, wenn es darum geht, die Belastung des Gesundheitssystems zu verringern und das Fortschreiten der Krankheit zu verzögern. ^{59, 17} |
| DGP | Die HFT ist keine Alternative zur Sauerstofflangzeittherapie. Daher lassen sich die beiden Methoden nicht miteinander vergleichen. Die HFT erfüllt die zusätzliche Anforderung an eine Atmungsunterstützung, und bietet daneben die |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|-------------------------|--|
| | Möglichkeit der Titrierung der Sauerstoffmenge zum Erreichen einer gewünschten Sättigung. Die Patienten können die HFT sehr einfach verstehen, sie wird angelegt wie eine Sauerstoffsonde. Für die Patienten erhöht sich die Lebensqualität während der Anwendung, weil das Gesicht nahezu frei von medizinischer Technik bleibt, und Kommunikation sowie Lesen (Brillentragen!) etc. möglich ist. |

D. Voraussetzung zur Anwendung

22. Welche Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der HFT im häuslichen Bereich erfüllt sein?

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|---|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH | Wir sehen als notwendig an, dass die HFT durch einen Arzt/Facharzt titriert und verordnet wird. Die Verordnung sollte genau Angaben darüber enthalten welcher Flow für den Patienten vorgesehen ist, die Temperatur/Feuchtigkeit des Atemgases und die Menge des Sauerstoffs (wenn benötigt). Eine Versorgung des Patienten sollte durch einen Homecare-Provider erfolgen, der für die PG14 im Bereich Beatmung präqualifiziert ist. |
| Gemeinschaftspraxis Dres. Knoop | Regelmäßige BGA-Kontrollen und Termine beim Pneumologen. |
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Siehe Frage 20, Versorgung in Anlehnung an die NIV / HFT-Therapie. |
| Dr. Nowak | Geräte-Aufstellung und Einweisung via Provider, regelmäßige stationäre Kontrollen mit ptCO ₂ -und SpO ₂ -messung über Nacht. |
| ResMed Germany Inc. | Die Therapie im außerklinischen Bereich darf nur mit CE-gekennzeichneten Medizinprodukten gemäß Zweckbestimmung durchgeführt werden. Wir verweisen auf die DIS EN ISO 80601-2-90. |
| Spectaris | Wir sehen es als notwendig an, dass die HFT durch einen Arzt/Facharzt titriert und verordnet wird. Die Verordnung sollte genaue Angaben darüber enthalten, welcher Flow für den Patienten vorgesehen ist, sowie die Temperatur/Feuchtigkeit des Atemgases, die Menge des Sauerstoffs (wenn benötigt) und Applikationszubehör ausweisen. Eine Versorgung des Patienten sollte durch einen entsprechend ausgebildeten Leistungserbringer erfolgen, der für den Beatmungsbereich in der Versorgungsgruppe 14GR präqualifiziert ist und eigenes Fachpersonal vor Ort einsetzt. |
| TNI medical AG | Die Voraussetzungen für die adäquate Versorgung von Patienten im ambulanten Bereich mit HFT Systemen unterscheiden sich in ihren Anforderungen an Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität nicht von der bisher üblichen |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Versorgungspraxis mit Langzeitsauerstofflösungen (wie Konzentratoren oder Flüssigsauerstofftanks), noch von der Versorgung mit den bisher üblichen Hilfsmitteln zur Atmungsunterstützung (NIV/CPAP).</p> <p>Bezüglich infrastruktureller Ausstattung, bereitgestellter Ressourcen und etablierte Prozesse, sind alle involvierten Akteure (Kliniken, niedergelassene Fach- sowie Allgemeinärzte, Krankenkassen, Hersteller / Provider, Pflegeeinrichtungen, ambulante Pflegedienste, Patienten) in der Lage, ohne Weiteres die Implementation der HFT nahtlos und sachgerecht zu vollziehen.</p> <p>Zum Beleg kann hier der Hinweis dienen, dass bereits heute die Versorgung von Patienten mit HFT (auch getragen von einer Vielzahl von Krankenkassen) bereits gängige und verbreitete Praxis in vielen Hundert Fällen darstellt.</p> |
| Vapotherm Inc | <p>Zu diesem Zeitpunkt sind wir der Meinung, dass es klinische Protokolle für die Anwendung von HFT bei Patienten geben sollte, die entweder einen ventilatorischen Anteil ihrer Ateminsuffizienz haben, den LTOT nicht ansprechen kann, oder Probleme mit der mukoziliären Funktion, die LTOT verschlimmern kann. Bi-PAP oder NiPPV können auch unter diesen Umständen verwendet werden, sind aber oft schwieriger für den Patienten zu tolerieren aufgrund der Drucke und/oder des Patienteninterfaces. Wie oben in Frage 20 erwähnt, muss der derzeitige Ansatz für die Adaption und Überwachung des Patienten auf HFT nicht geändert werden, aber das Gesundheitssystem sollte die klinischen und wirtschaftlichen Ergebnisse der Einbeziehung dieser Therapie in die Pflege des COPD-Patienten in den häuslichen Bereich untersuchen, um frühere Studienergebnisse zu bestätigen. Angesichts der Standardisierung des Deutschen Disease Management Programs für COPD zu Hause und keiner weiteren variablen Änderung des Programms sollte dies einfach zu messen sein.</p> |
| DGP | <p>Es muss ambulant eine ähnliche pneumologische Versorgung gesichert sein, wie sie bei Patienten mit LTOT oder NIV stattfindet, nämlich einerseits technisch durch einen ambulanten Dienst sowie andererseits medizinisch durch geschulte Pneumologen bzw. spezialisierte betreuende Zentren.</p> |

E. Ergänzung

23. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

| Einschätzende(r) | Antwort |
|---|--|
| Löwenstein Medical Technology GmbH und Co. KG | Für den Wiedereinsatz im Sinne von Poolgeräten können kombinierte NIV / HFT – Geräte besonders wirtschaftlich sein, da somit keine zwei getrennten Gerätepools betrieben werden müssen. Ein Teil der aktuellen NIV-Geräte ließen sich mit einem HFT-Modus nachrüsten. |
| ResMed Germany Inc. | <p>Unseres Erachtens liegt eine ausreichende klinische Evidenz zur Wirksamkeit von HFT für die Selbstanwendung für folgende Patientengruppe vor: Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortgeschrittener COPD (GOLD-Grade 2-4, GOLD-Gruppen C und D) UND • Chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 <p>Daher beziehen sich alle Ausführungen in dieser Stellungnahme ausschließlich auf diese Patientengruppe und es wurde auf Aussagen verzichtet, die die Selbstanwendung der HFT bei fortgeschrittener COPD alleine oder bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 alleine betreffen.</p> <p>Derzeit wird ein ISO Standard für HFT finalisiert. Die Vorschlagphase endete am 29. Juni 2020 und der Entwurf der Norm DIS EN ISO 80601-2-90 wird derzeit vorbereitet. Siehe dazu: https://standardsdevelopment.bsigroup.com/projects/9020-04256#/section</p> |
| Spectaris | <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich durch die Selbstanwendung der HFT im häuslichen Bereich des Patienten die Adhärenz - die Einhaltung der gemeinsam von Patient und Behandler gesetzten Therapieziele im Rahmen des Behandlungsprozesses - signifikant verbessert.</p> <p>Vor allem durch die besondere Applikation der HFT mit einem offenen Atemsystem und die damit einhergehende „Atemfreiheit“ der Patienten wird die Lebensqualität unter der Erkrankung unzweifelhaft deutlich verbessert. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten bei der Selbstanwendung im häuslichen Bereich wird insbesondere auch durch die Reduzierung von Exazerbationen und die dadurch ggf. bedingten Krankenhausaufenthalte verbessert.</p> <p>Diese sehr positiven Effekte durch Selbstanwendung der HFT im häuslichen Bereich führen in der Regel zu einer deutlichen Verlangsamung des Krankheitsverlaufes und damit zu einem späteren Einsatz der bei diesen Erkrankungen voraussehbar notwendigen nicht-invasiven oder invasiven Beatmungstherapien.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>Neben diesen für den Patienten vorrangigen positiven medizinischen und sozialen Effekten ergeben sich deutliche Hinweise, dass sich die Gesamtkosten durch Selbstanwendung der HFT im häuslichen Bereich tendenziell verringern, keinesfalls jedoch ansteigen werden.</p> <p>Folglich ist es dringend notwendig - wie in vielen Ländern in der Welt schon geschehen - die Selbstanwendung der HFT im häuslichen Bereich auch in Deutschland als medizinisch notwendige Therapieform zu anzuerkennen.</p> |
| TNI medical AG | <p>In der Literatur und der allgemeinen Perzeption werden alle derzeit verfügbaren HFT Systeme wie selbstverständlich als äquivalent bezüglich Therapieeffektivität und -qualität wahrgenommen. Dies trägt den relevanten und teils gravierenden technischen Unterschieden der einzelnen Systeme nur unzureichend Rechnung und relativiert damit die Aussagekraft der z.T. sehr aufwändig durchgeführten Studien.</p> <p>Man halte sich exemplarisch vor Augen, dass auch der Beginn der NIV-Therapie vor ca. 20 Jahren von starken Qualitätsunterscheiden zwischen einzelnen Modellen und Herstellern geprägt war.</p> <p>Übertragen auf die jetzige Studienlage bleibt die Frage unterbeleuchtet, ob ein ausbleibender therapeutischer Effekt auf die Methode der HFT selbst oder auf eine technische Unzulänglichkeit des jeweils verwendeten Systems zurückzuführen ist.</p> <p>Es gibt einige relevante Bewertungsaspekte der Systemqualität und -funktionalität, welchen derzeit deutlich zu wenig Beachtung geschenkt werden. Derzeit herrschen somit keine einheitlichen Qualitätsanforderungen an HFT Systeme. Dies führt zu folgenden Problemen bei manchen am Markt verfügbaren Systemen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualität der Feuchtigkeit bzw. Bildung von Kondensat <p>Trotz anderslautender Angaben weichen die absoluten Feuchtigkeitswerte (gemessen in absolutem Wassergehalt des applizierten Atemgases am Auslass des Patienteninterfaces) teils massiv von den angegebenen Sollwerten ab. Die absoluten Verlustmengen von Feuchtigkeit durch Kondensation im Schlauchsystem / in der Nasenkanüle werden bei der Bewertung von HFT Systemen hingenommen oder schlicht ignoriert. Gleiches gilt für die Bewertung der Frage zur hygienischen Unbedenklichkeit aufgrund der Kondensatbildung.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Messung und Darstellung von FiO₂ <p>Der tatsächlich applizierte Anteil an Sauerstoff (FiO₂) wird bei einigen Systemen nicht bestimmt. Vielmehr kommt es zu einer kritischen Differenz zwischen Anzeige im System und realem FiO₂-Wert.</p> |

| Einschätzende(r) | Antwort |
|------------------|---|
| | <p>- Flussmenge und Flusstabilität Die Sollflussmenge und der real gemessene Wert an der Nasenkanüle weichen je nach System stark voneinander ab. Die tatsächlichen Flussmengen schwanken sehr stark in Abhängigkeit von der Atmung des Patienten. Insb. ist ein Flussabfall während der Expiration beobachtbar. Daher ist nicht gesichert, dass alle HFT Systeme für jedes Anwendungsgebiet (z.B. Einsatz bei Hyperkapnie) gleichermaßen geeignet sind. Die Folgen der geschilderten temporären, aber wiederkehrenden Flussreduktion während der Expiration auf Oxygenierung und CO₂-Auswaschung werden nicht systematisch erhoben oder thematisiert. Damit verbundene Risiken werden nicht thematisiert. Studien zur HFT stellen keine Mindestanforderungen an verwendete HFT Systeme bezüglich oben genannter Aspekte. Zum Teil kommen auch verschiedene Systeme zum Einsatz, ohne dass deren Effektivität bzw. Äquivalenz zuvor systematisch verglichen wurde. In der Auswertung wird die jeweilige Verwendung unterschiedlicher Systeme nicht als unabhängige Variable beachtet. Die Aussagekraft vieler Studienergebnisse wird so gemindert.</p> |
| DGP | <p>Nomenklatur: HFT firmiert häufig unter: NHF (nasal high-flow) oder HFNC (high-flow nasal cannula)</p> <p>Folgendes Vorgehen wird vorgeschlagen:</p> <p>Fortgeschrittene COPD; Prüfung der Indikation, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für die Einleitung einer NIV bestehen (= Hyperkapnie von ca. 50 mmHg außerhalb von Exazerbationen, mehrfach gemessen, Orientierung an NIV-Leitlinie). • Keine NIV-Toleranz bzw. kein Erfolg unter NIV-Therapie, oder Präferenz z. B. aus Gründen der dringlichen Notwendigkeit zur Kommunikation etc. • Ein hoher erforderlicher FiO₂ ist technisch gesehen schwierig, da so hohe O₂-Flüsse in der Selbstanwendung zu Hause selten möglich sind. |

III. Eingegangene Einschätzungen ohne Nutzung des Fragebogens

a. Stellungnahme/Einschätzung von Dr. med. Henrich

Ohne Ihren Fragebogen zu beantworten, darf ich mich hier anlässlich Ihrer Bekanntmachung im Dt. Ärzteblatt Jg 117, Heft 26, 26 Juni 2020, A1355 zu Wort melden.

Ich finde es einfach unverschämt, wohl aus ökonomischen Gründen eine Therapie beim Patienten abzuladen nach der Methode: hier hast Du ein Gerät schau mal wie Du damit zurecht kommst.

Gerade anlässlich der CORONA-Krise sollte es doch eine Selbstverständlichkeit sein, solche Therapien (mit welchem Gerät auch immer) unter Aufsicht, Leitung und Führung, Anweisungen, Beobachtung und laufend Korrektur durchzuführen. Hier müssen ausgebildete Kräfte, z.B. entsprechend geschulte Physiotherapeuten etc. ran. Ein Patient mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung ist krank! Und wenn ich krank bin dann kann ich mich oftmals zu wirklich fast gar nicht mehr aufraffen irgend etwas zu tun. Dieser braucht Hilfe, nicht nur durch ein Gerät sondern durch einen empathischen unterstützenden Menschen.

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste Fisher & Paykel Healthcare GmbH

Literaturliste Fisher & Paykel Healthcare

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|--|
| 1 | AU: | Akmatov MK, Steffen A, Holstiege J, Bätzing J. |
| | TI: | Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der ambulanten Versorgung in Deutschland – Zeitliche Trends und kleinräumige Unterschiede, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/06. Berlin 2019 DOI: 10.20364/VA-19.06 |
| | SO: | https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=99 |
| 2 | AU: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| | TI: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 Report) |
| | SO: | https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf |
| 3 | AU: | L.H. Storgaard, H.-U. Hockey, B.S. Laursen, and U.M. Weinreich |
| | TI: | Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure |
| | SO: | Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., vol. 13, pp. 1195–1205, 2018 |
| 4 | AU: | K. Nagata et al. |
| | TI: | Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial |
| | SO: | Ann. Am. Thorac. Soc., vol. 15, no. 4, pp. 432–439, Apr. 2018 |
| 5 | AU: | H. Rea et al. |
| | TI: | The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease |
| | SO: | Respir. Med., vol. 104, no. 4, pp. 525–533, 2010 |
| 6 | AU: | R. Williams, N. Rankin, T. Smith, D. Galler, and P. Seakins |
| | TI: | Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa |
| | SO: | Crit. Care Med., vol. 24, no. 11, pp. 1920–1929, Nov. 1996. |
| 7 | AU: | A. Hasani, T. H. Chapman, D. McCool, R. E. Smith, J. P. Dilworth, and J. E. Agnew |
| | TI: | Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis |
| | SO: | Chron. Respir. Dis., vol. 5, no. 2, pp. 81–86, 2008 |
| 8 | AU: | Y. Onodera, R. Akimoto, H. Suzuki, M. Nakane, and K. Kawamae |
| | TI: | A high-flow nasal cannula system set at relatively low flow effectively washes out CO ₂ from the anatomical dead space of a respiratory-system model |
| | SO: | Korean J. Anesthesiol., vol. 70, no. 1, pp. 105–106, Feb. 2017 |
| 9 | AU: | C. P. Moore, I. M. Katz, G. Caillibotte, W. H. Finlay, and A. R. Martin |
| | TI: | Correlation of high flow nasal cannula outlet area with gas clearance and pressure in adult upper airway replicas |
| | SO: | Clin. Biomech. (Bristol, Avon), Nov. 2017 |
| | AU: | W. Möller et al. |

| | | |
|----|-----|--|
| 10 | TI: | Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models |
| | SO: | <i>J. Appl. Physiol.</i> , vol. 118, no. 12, pp. 1525–1532, 2015 |
| 11 | AU: | C. J. T. Spence, N. A. Buchmann, M. C. Jermy, and S. M. Moore |
| | TI: | Stereoscopic PIV measurements of flow in the nasal cavity with high flow therapy |
| | SO: | <i>Exp. Fluids</i> , vol. 50, no. 4, pp. 1005–1017, 2011 |
| 12 | AU: | M. Pinkham, R. Burgess, T. Mundel, and S. Tatkov |
| | TI: | Nasal high flow reduces minute ventilation during sleep through a decrease of carbon dioxide rebreathing |
| | SO: | <i>J. Appl. Physiol.</i> , vol. 126, no. 4, pp. 863–869, Apr. 2019. |
| 13 | AU: | W. Möller et al. |
| | TI: | Nasal high flow reduces dead space |
| | SO: | <i>J. Appl. Physiol.</i> , vol. 122, no. 1, pp. 191–197, 2017 |
| 14 | AU: | K. R. Nielsen, L. E. Ellington, A. J. Gray, L. I. Stanberry, L. S. Smith, and R. M. DiBlasi |
| | TI: | Effect of High-Flow Nasal Cannula on Expiratory Pressure and Ventilation in Infant, Pediatric, and Adult Models |
| | SO: | <i>Respir. Care</i> , vol. 63, no. 2, pp. 147–157, Feb. 2018 |
| 15 | AU: | J.-C. Luo et al. |
| | TI: | Positive End-Expiratory Pressure Effect of 3 High-Flow Nasal Cannula Devices |
| | SO: | <i>Respir. Care</i> , vol. 62, no. 7, pp. 888–895, Jul. 2017 |
| 16 | AU: | T. Mundel, S. Feng, S. Tatkov, and H. Schneider |
| | TI: | Mechanisms of nasal high flow on ventilation during wakefulness and sleep |
| | SO: | <i>J. Appl. Physiol.</i> , vol. 114, no. 8, pp. 1058–1065, Apr. 2013 |
| 17 | AU: | H. Kumar, C. J. T. Spence, and M. H. Tawhai |
| | TI: | Modeling the pharyngeal pressure during adult nasal high flow therapy |
| | SO: | <i>Respir. Physiol. Neurobiol.</i> , vol. 219, pp. 51–57, Dec. 2015 |
| 18 | AU: | R. L. Parke, A. Bloch, and S. P. McGuinness |
| | TI: | Effect of Very-High-Flow Nasal Therapy on Airway Pressure and End-Expiratory Lung Impedance in Healthy Volunteers |
| | SO: | <i>Respir. Care</i> , vol. 60, no. 10, pp. 1397–1403, 2015 |
| 19 | AU: | R. L. Parke and S. P. McGuinness |
| | TI: | Pressures Delivered By Nasal High Flow Oxygen During All Phases of the Respiratory Cycle |
| | SO: | <i>Respir. Care</i> , vol. 58, no. 10, pp. 1621–1624, 2013 |
| 20 | AU: | R. L. Parke, M. L. Eccleston, and S. P. McGuinness |
| | TI: | The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy |
| | SO: | <i>Aust. Crit. Care</i> , vol. 20, no. 4, pp. 126–131, Nov. 2007 |
| 21 | AU: | N. Groves and A. Tobin |
| | TI: | High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers |
| | SO: | <i>Aust. Crit. Care</i> , vol. 20, no. 4, pp. 126–131, Nov. 2007 |
| 22 | AU: | L. Pisani et al. |
| | TI: | Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD |
| | SO: | <i>Thorax</i> , vol. 72, no. 4, pp. 373–375, 2017 |
| | AU: | J. Pilcher et al. |

| | | |
|----|-----|---|
| 23 | TI: | Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: A randomized controlled cross-over trial |
| | SO: | Respirology, vol. 22, no. 6, pp. 1149–1155, Aug. 2017 |
| 24 | AU: | R. Di Mussi et al. |
| | TI: | High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. |
| | SO: | Crit. Care, vol. 22, no. 1, p. 180, Aug. 2018 |
| 25 | AU: | P. J. C. Biselli et al. |
| | TI: | Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study |
| | SO: | J. Appl. Physiol., vol. 122, no. 1, pp. 82–88, 2017 |
| 26 | AU: | J. Braunlich et al. |
| | TI: | Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. |
| | SO: | Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., vol. 14, pp. 1411–1421, 2019 |
| 27 | AU: | Y. Chikata, S. Ohnishi, and M. Nishimura |
| | TI: | Humidity and Inspired Oxygen Concentration During High-Flow Nasal Cannula Therapy in Neonatal and Infant Lung Models |
| | SO: | Respir. Care, vol. 62, no. 5, pp. 532–537, May 2017 |
| 28 | AU: | J. Fraser, A. Spooner, K. Dunster, C. Anstey, and A. Corley |
| | TI: | 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 |
| | SO: | Thorax, vol. 0, no. PG-, pp. 1–4, 2016 |
| 29 | AU: | J. Elshof and M. L. Duiverman |
| | TI: | Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients |
| | SO: | Respiration, vol. 99, no. 2, pp. 140–153, 2020 |
| 30 | AU: | B. Ergan et al. |
| | TI: | European Respiratory Society Guideline on Long- term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| | SO: | Eur. Respir. J., 2019 |
| 31 | AU: | S. Dolidon et al. |
| | TI: | Characteristics and outcome of patients set up on high-flow oxygen therapy at home |
| | SO: | Ther. Adv. Respir. Dis., vol. 13, pp. 1–8, 2019 |
| 32 | AU: | M. Hardinge et al. |
| | TI: | British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults |
| | SO: | Thorax, vol. 70 Suppl 1, pp. i1-43, Jun. 2015 |
| 33 | AU: | DIMDI |
| | TI: | Webseite des DIMDI |
| | SO: | https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2020/block-8-70...8-72.htm#code8-71 |
| 34 | AU: | Statistisches Bundesamt, Wiesbaden |
| | TI: | |
| | SO: | Statistisches Bundesamt, Wiesbaden |
| 35 | AU: | Aumann, Ines & Prenzler, Anne |
| | TI: | Epidemiologie und Kosten der COPD in Deutschland - Eine Literaturrecherche zu Prävalenz, Inzidenz und Krankheitskosten |

| | | |
|----|-----|--|
| | SO: | Der Klinikarzt. 42. 168-172. 10.1055/s-0033-1347040 |
| 36 | AU: | Menn P, Heinrich J, Huber RM et al. |
| | TI: | Direct medical costs of COPD – an excess cost approach based on two population-based studies |
| | SO: | Respir Med 2012; 106: 540–548 |
| 37 | AU: | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW), Deutsche Atemwegsliga, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) |
| | TI: | Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) |
| | SO: | https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |

b. Literaturliste Löwenstein Technology GmbH und Co. KG

Tabellen - Vorlage „Literaturliste“

Einschätzung zum Thema „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“

Literaturliste [Löwenstein Medical (Technology)]

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|--|
| 1 | AU: | Elshof, J.; Duiverman, M. L. |
| | TI: | Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients |
| | SO: | <i>Respiration</i> 99 (2), S. 140–153. DOI: 10.1159/000505583. |
| 2 | AU: | Pantazopoulos, I.; Daniil, Z.; Moylan, M.; Gourgoulialis, K.; Chalkias, A.; Zakynthinos, S.; Ischaki, E. |
| | TI: | Nasal High Flow Use in COPD Patients with Hypercapnic Respiratory Failure. Treatment Algorithm & Review of the Literature. |
| | SO: | <i>COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> 17 (1), S. 101–111. DOI: 10.1080/15412555.2020.1715361 |
| 3 | AU: | Bonnevie, T.; Elkins, M.; Paumier, C.; Medrinal, C.; Combret, Y.; Patout, M. et al. |
| | TI: | Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. |
| | SO: | <i>COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i> 16 (5-6), S. 368–377. DOI: 10.1080/15412555.2019.1672637 |
| 4 | AU: | Bräunlich, J.; Dellweg, D.; Bastian, A.; Budweiser, S.; Randerath, W.; Triché, D. et al. |
| | TI: | Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD |
| | SO: | <i>Int. J. COPD</i> 14, S. 1411–1421. DOI: 10.2147/COPD.S206111. |
| 5 | AU: | Ergan, B.; Oczkowski, S.; Rochweg, B.; Carlucci, A.; Chatwin, M.; Clini, E. et al. |
| | TI: | European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. |
| | SO: | <i>Eur. Respir. J.</i> DOI: 10.1183/13993003.01003-2019 |
| 6 | AU: | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin |
| | TI: | S2 – Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz |
| | SO: | Homepage der Fachgesellschaft DGP |
| 7 | AU: | Thille, A. W.; Muller, G.; Gacouin, A.; Coudroy, R.; Decavèle, M.; Sonneville, R. et al. |
| | TI: | Effect of Postextubation High-Flow Nasal Oxygen with Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen Alone on Reintubation among Patients at High Risk of Extubation Failure. A Randomized Clinical Trial. |
| | SO: | <i>JAMA</i> 322 (15), S. 1465–1475. DOI: 10.1001/jama.2019.14901 |
| 8 | AU: | Parke R.L.; McGuinness S.P. |
| | TI: | Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. |
| | SO: | <i>Respir. Care</i> 58 (10), S. 1621–1624. DOI: 10.4187/respcare.02358. |
| 9 | AU: | Pisani, L.; Betti, S.; Biglia, C.; Fasano, L.; Catalanotti, V.; Prediletto, I. et al. |

| | | |
|----|-----|--|
| | TI: | Effects of high-flow nasal cannula in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation. A prospective pilot study. |
| | SO: | <i>BMC Pulm. Med.</i> 20 (1). DOI: 10.1186/s12890-020-1048-7 |
| 10 | AU: | Rea H.; McAuley S.; Jayaram L.; Garrett J.; Hockey H.; Storey L. et al. |
| | TI: | The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease |
| | SO: | <i>Respir. Med.</i> 104 (4), S. 525–533. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.12.016 |
| 11 | AU: | Bräunlich, J.; Mauersberger, F.; Wirtz, H. |
| | TI: | Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent |
| | SO: | <i>BMC Pulm. Med.</i> 18 (1). DOI: 10.1186/s12890-018-0576-x |
| 12 | AU: | Anna Christina Meyer, Jens Spiesshoefer, Nina Christina Siebers, Anna Heidbreder, Christian Thiedemann, Hartmut Schneider, Andrew T. Braun, Winfried Randerath, Peter Young, Michael Dreher, Matthias Boentert |
| | TI: | Effects of Nasal High Flow on Nocturnal Hypercapnia, Sleep, and Sympathovagal, Balance in Patients with Neuromuscular Disorders |
| | SO: | In Review, noch nicht veröffentlicht |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |
| | AU: | |
| | TI: | |
| | SO: | |

c. Literaturliste ResMed Germany Inc.

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|--|
| 1 | AU: | Akmatov MK; Steffen A; Holstiege MJ; Bätzing J |
| | TI: | Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der ambulanten Versorgung in Deutschland – Zeitliche Trends und kleinräumige Unterschiede |
| | SO: | Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). 2019. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/06. https://www.versorgungsatlas.de/ |
| 2 | AU: | Lamprecht B; Soriano JB; Studnicka M; Kaiser B; Vanfleteren LE; Gnatiuc L; Burney P; Miravittles M; Garcia-Rio F; Akbari K; Ancochea J; Menezes AM; Perez-Padilla R; Montes de Oca M; Torres-Duque CA; Caballero A; Gonzalez-Garcia M; Buist S |
| | TI: | Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys |
| | SO: | Chest / 148/4 (S971-985) /2015/ |
| 3 | AU: | Vogelmeier C; Buhl R; Burghuber O; Criée C-P; Ewig S; Godnic-Cvar J; Hartl S; Herth F |
| | TI: | Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. und der Deutschen Atemwegliga e.V., unter Beteiligung der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie |
| | SO: | Pneumologie / 72 (S253–308) /2018/ |
| 4 | AU: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) |
| | TI: | Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report) |
| | SO: | https://goldcopd.org/gold-reports/ |
| 5 | AU: | Rothnie KJ; Müllerová H; Smeeth L; Quint JK |
| | TI: | Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| | SO: | Am J Respir Crit Care Med / 198/4 (S464-471) /2018/ |
| 6 | AU: | Müllerová H; Shukla A; Hawkins A; Quint J |
| | TI: | Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study |
| | SO: | BMJ Open / 4/12 (e006171) /2014/ |
| 7 | AU: | Viniol C; Vogelmeier CF |
| | TI: | Exacerbations of COPD |
| | SO: | Eur Respir Rev / 27/147 (17010) /2018/ |
| 8 | AU: | Soler-Cataluna JJ; Martinez-Garcia MA; Roman Sanchez P; Salcedo E; Navarro M; Ochando R |
| | TI: | Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease |

| | | |
|----|-----|--|
| | SO: | Thorax / 60/11 (S925-931) /2005/ |
| 9 | AU: | Anzueto A; Sethi S; Martinez FJ |
| | TI: | Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease |
| | SO: | Proc Am Thorac Soc / 4/7 (S554-564) /2007/ |
| 10 | AU: | Jones PW; Harding G; Berry P; Wiklund I; Chen WH; Kline Leidy N |
| | TI: | Development and first validation of the COPD Assessment Test |
| | SO: | Eur Respir J / 34/3 (S648-654) /2009/ |
| 11 | AU: | Fletcher CM |
| | TI: | Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score) |
| | SO: | BMJ / 2 (S1662) /1960/ |
| 12 | AU: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) |
| | TI: | Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2017 Report) |
| | SO: | https://goldcopd.org/archived-reports/ |
| 13 | AU: | Lodeserto FJ; Lettich TM; Rezaie SR |
| | TI: | High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications |
| | SO: | Cureus / 10/11 (e3639) /2018/ |
| 14 | AU: | Sim MA; Dean P; Kinsella J; Black R; Carter R; Hughes M |
| | TI: | Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated |
| | SO: | Anaesthesia / 63/9 (S938–940) /2008/ |
| 15 | AU: | Ritchie JE; Williams AB; Gerard C; Hockey H |
| | TI: | Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures |
| | SO: | Anaesth Intensive Care / 39 (S1103–1110) /2011/ |
| 16 | AU: | Wagstaff TA; Soni N |
| | TI: | Performance of six types of oxygen delivery devices at varying respiratory rates |
| | SO: | Anaesthesia / 62/5 (S492–503) /2007/ |
| 17 | AU: | Nagata K; Kikuchi T; Horie T; Shiraki A; Kitajima T; Kadowaki T; Tokioka F; Chohnabayashi N; Watanabe A; Sato S; Tomii K |
| | TI: | Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial |
| | SO: | Ann Am Thorac Soc / 15/4 (S432-439) /2018/ |
| 18 | AU: | Bräunlich J; Dellweg D; Bastian A; Budweiser S; Randerath W; Triche D; Bachmann M; Kahler C; Bayarassou AH; Mader I; Geiseler J; Kohler N; Petroff D; Wirtz H |
| | TI: | Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD |
| | SO: | Int J Chron Obstruct Pulmon Dis / 14 (S1411-1421) /2019/ |
| 19 | AU: | Pisani L; Fasano L; Corcione N; Comellini V; Musti MA; Brandao M; Bottone D; Calderini E; Navalesi P; Nava S |
| | TI: | Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD |

| | | |
|----|-----|--|
| | SO: | Thorax / 72/4 (S373-375) /2017/ |
| 20 | AU: | Bräunlich J; Mauersberger F; Wirtz H |
| | TI: | Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent |
| | SO: | BMC Pulm Med / 18/1 (S14) /2018/ |
| 21 | AU: | Hasani A; Chapman TH; McCool D; Smith RE; Dilworth JP; Agnew JE |
| | TI: | Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis |
| | SO: | Chron Respir Dis / 5/2 (S81-86) /2008/ |
| 22 | AU: | Gotera C; Diaz Lobato S; Pinto T; Winck JC |
| | TI: | Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults |
| | SO: | Rev Port Pneumol / 19/5 (S217-227) /2013/ |
| 23 | AU: | Williams R; Rankin N; Smith T; Galler D; Seakins P |
| | TI: | Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa |
| | SO: | Crit Care Med. / 24/11 (S1920-1929) /1996/ |
| 24 | AU: | Chidekel A; Zhu Y; Wang J; Mosko JJ; Rodriguez E; Shaffer TH |
| | TI: | The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells |
| | SO: | Pulm Med / 2012 (380686) /2012/ |
| 25 | AU: | Dysart K; Miller TL; Wolfson MR; Shaffer TH |
| | TI: | Research in high flow therapy: mechanisms of action |
| | SO: | Respir Med / 103/10 (S1400-1405) /2009/ |
| 26 | AU: | Ischaki E; Pantazopoulos I; Zakynthinos S |
| | TI: | Nasal high flow therapy: a novel treatment rather than a more expensive oxygen device |
| | SO: | Eur Respir Rev / 26 (170028) /2017/ |
| 27 | AU: | Möller W; Celik G; Feng S; Bartenstein P; Meyer G; Oliver E; Schmid O; Tatkov S |
| | TI: | Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models |
| | SO: | J Appl Physiol (1985) / 118/12 (S1525-1532) /2015/ |
| 28 | AU: | Lenglet H; Sztrymf B; Leroy C; Brun P; Dreyfuss D; Ricard JD |
| | TI: | Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy |
| | SO: | Respir Care / 57/11 (S1873-1878) /2012/ |
| 29 | AU: | Sztrymf B; Messika J; Mayot T; Lenglet H; Dreyfuss D; Ricard JD |
| | TI: | Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study |
| | SO: | J Crit Care / 27/3 (324.e9-13) /2012/ |
| 30 | AU: | Sztrymf B; Messika J; Bertrand F; Hurel D; Leon R; Dreyfuss D; Ricard JD |
| | TI: | Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study |
| | SO: | Intensive Care Med / 37/11 (S1780-1786) /2011/ |

| | | |
|----|-----|---|
| 31 | AU: | Biselli PJ; Kirkness JP; Grote L; Fricke K; Schwartz AR; Smith P; Schneider H |
| | TI: | Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study |
| | SO: | J Appl Physiol (1985) / 122/1 (S82-88) /2017/ |
| 32 | AU: | Bräunlich J; Beyer D; Mai D; Hammerschmidt S; Seyfarth HJ; Wirtz H |
| | TI: | Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients |
| | SO: | Respiration / 85/4 (S319-325) /2013/ |
| 33 | AU: | Möller W; Feng S; Domanski U; Franke KJ; Celik G; Bartenstein P; Becker S; Meyer G; Schmid O; Eickelberg O; Tatkov S; Nilius G |
| | TI: | Nasal high flow reduces dead space |
| | SO: | J Appl Physiol (1985) / 122/1 (S191-197) /2017/ |
| 34 | AU: | McKinstry S; Pilcher J; Bardsley G; Berry J; Van de Hei S; Braithwaite I; Fingleton J; Weatherall M; Beasley R |
| | TI: | Nasal high flow therapy and PtCO ₂ in stable COPD: A randomized controlled cross-over trial |
| | SO: | Respirology / 23/4 (S378-384) /2018/ |
| 35 | AU: | Bräunlich J; Kohler M; Wirtz H |
| | TI: | Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD |
| | SO: | Int J Chron Obstruct Pulmon Dis / 11 (S1077-1085) /2016/ |
| 36 | AU: | Bräunlich J; Wirtz H |
| | TI: | Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD |
| | SO: | Int J Chron Obstruct Pulmon Dis / 13 (S3895-3897) /2018/ |
| 37 | AU: | Parke RL; McGuinness SP |
| | TI: | Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle |
| | SO: | Respir Care / 58/10 (S1621-1624) /2013/ |
| 38 | AU: | Parke RL; Eccleston ML; McGuinness SP |
| | TI: | The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy |
| | SO: | Respir Care / 56/8 (S1151-1155) /2011/ |
| 39 | AU: | Groves N; Tobin A |
| | TI: | High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers |
| | SO: | Aust Crit Care / 20/4 (S126-131) /2007/ |
| 40 | AU: | Parke R; McGuinness S; Eccleston M |
| | TI: | Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure |
| | SO: | Br J Anaesth / 103/6 (S886-890) /2009/ |
| 41 | AU: | Corley A; Caruana LR; G. BA; Tronstad O; Fraser JF |
| | TI: | Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients |
| | SO: | Br. J. Anaesth. / 107 (S998–1004) /2011/ |
| 42 | AU: | Riera J; Pérez P; Cortés J; Roca O; Masclans JR; Rello J |

| | | |
|----|-----|--|
| | TI: | Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography |
| | SO: | Respir Care / 58/4 (S589-595) /2013/ |
| 43 | AU: | Storgaard LH; Hockey HU; Laursen BS; Weinreich UM |
| | TI: | Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure |
| | SO: | Int J Chron Obstruct Pulmon Dis / 13 (S1195-1205) /2018/ |
| 44 | AU: | Rea H; McAuley S; Jayaram L; Garrett J; Hockey H; Storey L; O'Donnell G; Haru L; Payton M; O'Donnell K |
| | TI: | The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease |
| | SO: | Respir Med / 104/4 (S525-533) /2010/ |
| 45 | AU: | Magnussen H; Kirsten AM; Köhler D; Morr H; Sitter H; Worth H |
| | TI: | Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. |
| | SO: | Pneumologie / 62/12 (S748-756) /2008/ |
| 46 | AU: | National Institute for Health and Care Excellence (NICE) |
| | TI: | Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management [NG115]. |
| | SO: | www.nice.org.uk/guidance/ng115 |
| 47 | AU: | Hardinge M; Annandale J; Bourne S; Cooper B; Evans A; Freeman D; Green A; Hippolyte S |
| | TI: | British Thoracic Society (BTS) guidelines for home oxygen use in adults |
| | SO: | Thorax / 70 (Si1-i43) /2015/ |
| 48 | AU: | O'Driscoll BR; Howard LS; Earis J; Mak V; Bajwah S; Beasley R; Curtis K; Davison A |
| | TI: | British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings |
| | SO: | BMJ Open Resp Res / 4 (e000170) /2017/ |
| 49 | AU: | Aguerre C; Alix MA; Amouyel L; Bellocq A; Bender A; Bernezet K; Boukerche I |
| | TI: | Guide parcours de soins bronchopneumopathie chronique obstructive |
| | SO: | www.has-sante.fr |
| 50 | AU: | Jouneau S; Dres M; Guerder A; Bele N; Bellocq A; Bernady A; Berne G; Bourdin A; Brinchault G; Burgel P; R; Carlier N; Chabot F; Chavaillon J; M; Cittee J; Claessens YE; Delclaux B; Deslee G; Ferre A; Gacouin A; Girault C; Ghasarossian C; Gouilly P; Gut-Gobert C; Gonzalez-Bermejo J; Jebrak G; Le Guillou F; Leveiller G; Lorenzo A; Mal H; Molinari N; Morel H; Morel V; Noel F; Pegliasco H; Perotin JM; Piquet J; Pontier S; Rabbat A; Revest M; Reyckler G; Stelianides S; Surpas P; Tattevin P; Roche N |
| | TI: | Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary) |
| | SO: | Rev Mal Respir / 34 (S282-322) /2017/ |

| | | |
|----|-----|--|
| 51 | AU: | Zysman M; Chabot F; Devillier P; Housset B; Morelot-Panzini C; Roche N |
| | TI: | Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française |
| | SO: | Rev Mal Respir / 33 (S911–936) /2016/ |
| 52 | AU: | Miravittles M; Soler-Cataluña, JJ; Calle M; Molina J; Almagro P; Quintano J; A; Trigueros JA; Cosío BG; Casanova C; Riesco JA; Simonet P; Rigau D; Soriano JB; Ancochea J |
| | TI: | Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| | SO: | Arch Bronconeumol / 53/6 (S324–335) /2017/ |
| 53 | AU: | Soler-Cataluña JJ; Piñera Salmerón P; Trigueros JA; Calle M; Almagro P; Molina J; Quintano JA |
| | TI: | Spanish COPD guidelines (GesEPOC): hospital diagnosis and treatment of COPD exacerbation |
| | SO: | Emergencias / 25 (S301-317) /2013/ |
| 54 | AU: | Hansen M; Christophersen MS; Gottlieb V; Jensen K; Jensen MS; Andersen F; Storgaard L; Grønlund B; Hilberg O; Weinreich U |
| | TI: | Hjemme high flow behandling |
| | SO: | https://www.lungemedicin.dk/faeligt/372-high-flow-hjemme-behandling/file.html |
| 55 | AU: | Frat JP; Coudroy R; Marjanovic N; Thille AW |
| | TI: | High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure |
| | SO: | Ann Transl Med / 5/14 (S297) /2017/ |
| 56 | AU: | Fraser JF; Spooner AJ; Dunster KR; Anstey CM; Corley A |
| | TI: | 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 |
| | SO: | Thorax / 71/8 (S759-761) /2016/ |
| 57 | AU: | Vogelsinger H; Halank M; Braun S; Wilkens H; Geiser T; Ott S; Stucki A; Kaehler CM |
| | TI: | Efficacy and safety of nasal high-flow oxygen in COPD patients |
| | SO: | BMC Pulm Med / 17/1 (143) /2017/ |
| 58 | AU: | American Thoracic Society (ATS) |
| | TI: | St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) |
| | SO: | https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php |
| 59 | AU: | Jones PW; Quirk FH; Baveystock CM; Littlejohns P |
| | TI: | A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire |
| | SO: | Am Rev Respir Dis / 145/6 (S1321-1327) /1992/ |
| 60 | AU: | O'Reilly JF; Williams AE; Holt K; Rice L |
| | TI: | Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care |
| | SO: | Prim Care Respir J / 15/6 (S346-353) /2006/ |
| 61 | AU: | Roberts CM; Hartl S; López-Campos JL |

| | | |
|----|-----|--|
| | TI: | An International Comparison of COPD Care in Europe: Results of the First European COPD Audit |
| | SO: | Lausanne, Switzerland: European Respiratory Society (ERS). 2012. www.erscopdaudit.org |
| 62 | AU: | Wedzicha JA; Mackay AJ; Singh R |
| | TI: | COPD exacerbations: impact and prevention |
| | SO: | Breathe / 9/6 (S434-440) /2013/ |
| 63 | AU: | Cazzola M; Macnee W; Martinez FJ |
| | TI: | Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers |
| | SO: | Eur Respir J / 31/2 (S416-469) /2008/ |
| 64 | AU: | Rabe KF; Hurd S; Anzueto A; Barnes PJ; Buist SA; Calverley P; Fukuchi Y; Jenkins C; Rodriguez-Roisin R; van Weel C; Zielinski J; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung D |
| | TI: | Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary |
| | SO: | Am J Respir Crit Care Med / 176/6 (S532-555) /2007/ |
| 65 | AU: | McNicholas WT; Verbraecken J; Marin JM |
| | TI: | Sleep disorders in COPD: the forgotten dimension |
| | SO: | Eur Respir Rev / 22/129 (S365-375) /2013/ |
| 66 | AU: | Kent BD; Mitchell PD; McNicholas WT |
| | TI: | Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression |
| | SO: | Int J Chron Obstruct Pulmon Dis / 6 (S199-208) /2011/ |
| 67 | AU: | Zielinski J; MacNee W; Wedzicha J; Ambrosino N; Braghiroli A; Dolensky J; Howard P; Gorzelak K; Lahdensuo A; Strom K; Tobiasz M; Weitzenblum E |
| | TI: | Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure |
| | SO: | Monaldi Arch Chest Dis / 52/1 (S43-47) /1997/ |
| 68 | AU: | Wells JM; Estepar RS; McDonald MN; Bhatt SP; Diaz AA; Bailey WC; Jacobson FL; Dransfield MT; Washko GR; Make BJ; Casaburi R; van Beek EJ; Hoffman EA; Sciruba FC; Crapo JD; Silverman EK; Hersh CP; Investigators CO |
| | TI: | Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study |
| | SO: | BMC Pulm Med / 16/1 (169) /2016/ |
| 69 | AU: | Katsenos S; Constantopoulos SH |
| | TI: | Long-Term Oxygen Therapy in COPD: Factors Affecting and Ways of Improving Patient Compliance |
| | SO: | Pulm Med / 2011 (325362) /2011/ |
| 70 | AU: | Garcia-Aymerich J; Barreiro E; Farrero E; Marrades RM; Morera J; Ant JM |
| | TI: | Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study) |
| | SO: | European Respiratory Journal / 16/6 (S1037-1042) /2000/ |
| 71 | AU: | On LS; Boonyongsunchai P; Webb S; Davies L; Calverley PM; Costello RW |

| | | |
|----|-----|---|
| | TI: | Function of pulmonary neuronal M(2) muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease |
| | SO: | Am J Respir Crit Care Med / 163/6 (S1320-5) /2001/ |
| 72 | AU: | Pisani L; Vega ML |
| | TI: | Use of Nasal High Flow in Stable COPD: Rationale and Physiology |
| | SO: | Copd / 14/3 (S346-350) /2017/ |
| 73 | AU: | Chikata Y; Izawa M; Okuda N; Itagaki T; Nakataki E; Onodera M; Imanaka H; Nishimura M |
| | TI: | Humidification performance of two high-flow nasal cannula devices: a bench study |
| | SO: | Respir Care / 59/8 (S1186-1190) /2014/ |
| 74 | AU: | Roca O; Riera J; Torres F; Masclans JR |
| | TI: | High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure |
| | SO: | Respir Care / 55/4 (S408-413) /2010/ |
| 75 | AU: | Lee CC; Mankodi D; Shaharyar S; Ravindranathan S; Danckers M; Herscovici P; Moor M; Ferrer G |
| | TI: | High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review |
| | SO: | Respir Med / 121 (S100-108) /2016/ |
| 76 | AU: | Agarwal A; Basmaji J; Muttalib F; Granton D; Chaudhuri D; Chetan D; Hu M; Fernando SM; Honarmand K; Bakaa L; Brar S; Rochweg B; Adhikari NK; Lamontagne F; Murthy S; Hui DSC; Gomersall C; Mubareka S; Diaz JV; Burns KEA; Couban R; Ibrahim Q; Guyatt GH; Vandvik PO |
| | TI: | High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission |
| | SO: | Can J Anaesth / https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32542464 /2020/ |
| 77 | AU: | Yang X; Yu Y; Xu J; Shu H; Xia Ja; Liu H; Wu Y; Zhang L; Yu Z; Fang M; Yu T; Wang Y; Pan S; Zou X; Yuan S; Shang Y |
| | TI: | Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study |
| | SO: | The Lancet Respiratory Medicine / 8/5 (S475-481) /2020/ |
| 78 | AU: | Feldt T; Guggemos W; Heim K; Klug B; Lehnert R; Lübbert C; Niebank M; Pfäfflin F; Rothfuss K; Schmiedel S; Stegemann MS; Stich A; Wolf T |
| | TI: | Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. Ständiger Arbeitskreis der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut (STAKOB) |
| | SO: | www.rki.de/covid-19-therapie-stakob |
| 79 | AU: | National Institutes of Health |
| | TI: | COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines |
| | SO: | https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/ |
| 80 | AU: | Alhazzani W; Moller MH; Arabi YM; Loeb M; Gong MN; Fan E; Oczkowski S; Levy MM; Derde L; Dzierba A; Du B; Aboodi M; |

| | | |
|----|-----|---|
| | | Wunsch H; Cecconi M; Koh Y; Chertow DS; Maitland K; Alshamsi F; Belley-Cote E; Greco M; Laundry M; Morgan JS; Kesecioglu J; McGeer A; Mermel L; Mammen MJ; Alexander PE; Arrington A; Centofanti JE; Citerio G; Baw B; Memish ZA; Hammond N; Hayden FG; Evans L; Rhodes A |
| | TI: | Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) |
| | SO: | Intensive Care Med / 46/5 (S854-887) /2020/ |
| 81 | AU: | Kirsch F; Schramm A; Schwarzkopf L; Schwarzkopf L; Lutter JI; Szentes B; Huber M; Leidl R |
| | TI: | Direct and indirect cost of COPD progression and its comorbidities in a structured disease management program: results from the LQ-DMP study |
| | SO: | Respir Res / 20/2015 /2019/ |
| 82 | AU: | Idzko M; Merkle M; Sandow P; Teschler S; Töpfer V; Voshaar T; Vogelmeier CF |
| | TI: | COPD: Neuer GOLD-Standard betont die individualisierte Therapie |
| | SO: | Dtsch Ärztebl / 116/7 (S32-38) /2019/ |
| 83 | AU: | Le Rouzic O; Roche N; Cortot AB; Tillie-Leblond I; Masure F; Perez T; Boucot I; Hamouti L; Ostinelli J; Pribil C; Poutchnine C; Schuck S; Pouriel M; Housset B |
| | TI: | Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach |
| | SO: | Chest / 153/5 (S1106-1115) /2018/ |
| 84 | AU: | Chua G; Chee TG; Choo YM; Wu C; See R; Kwek L |
| | TI: | An integrated care pathway programme for COPD patients in Singapore |
| | SO: | European Respiratory Journal / 44 Suppl 58 (P3667) /2014/ |
| 85 | AU: | George PP; Heng BH; Lim TK; Abisheganaden J; Ng AW; Verma A; Lim FS |
| | TI: | Evaluation of a disease management program for COPD using propensity matched control group |
| | SO: | J Thorac Dis / 8/7 (S1661-1671) /2016/ |
| 86 | AU: | Weinreich UM |
| | TI: | Domiciliary high-flow treatment in patients with COPD and chronic hypoxic failure: In whom can we reduce exacerbations and hospitalizations? |
| | SO: | PLoS One / 14/12 (e0227221) /2019/ |

d. Literaturliste Spectaris e.V.

Literaturliste (Stand 22.07.2020)

Einschätzung zum Thema „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“

Literaturliste SPECTARIS e.V.

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|---|
| 1 | AU: | Henriette Steppuhn, Ronny Kuhnert, Christa Scheidt-Nave |
| | TI: | 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland |
| | SO: | Journal of Health Monitoring 2017 2(3) (S. 46-54) |
| 2 | AU: | Manas K. Akmatov, Annika Steffen, Jakob Holstiege, Jörg Bätzing |
| | TI: | Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der ambulanten Versorgung in Deutschland – Zeitliche Trends und kleinräumige Unterschiede, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). |
| | SO: | Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/06. Berlin 2019 DOI: 10.20364/VA-19.06 |
| 3 | AU: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| | TI: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 Report) |
| | SO: | https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf |
| 4 | AU: | L.H. Storgaard, H.-U. Hockey, B.S. Laursen, and U.M. Weinreich |
| | TI: | Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure |
| | SO: | Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., vol. 13, pp. 1195–1205, 2018 |
| 5 | AU: | Nagata et al. |
| | TI: | Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial |
| | SO: | Ann. Am. Thorac. Soc., vol. 15, no. 4, pp. 432–439, Apr. 2018 |
| 6 | AU: | Rea et al. |
| | TI: | The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease |
| | SO: | Respir. Med., vol. 104, no. 4, pp. 525–533, 2010 |

| | | |
|----|-----|--|
| 7 | AU: | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW), Deutsche Atemwegsliga, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie (ÖGP) |
| | TI: | Diagnostik, Prävention und Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) |
| | SO: | https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-006.html |
| 8 | AU: | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. |
| | TI: | Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz (Revision 2017) |
| | SO: | https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008I_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10-verlaengert.pdf |
| 9 | AU: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| | TI: | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2019 Report) |
| | SO: | https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-y1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf |
| 10 | AU: | Ergan, B.; Oczkowski, S.; Rochweg, B.; Carlucci, A.; Chatwin, M.; Clini, E. et al. |
| | TI: | European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. |
| | SO: | Eur. Respir. J. DOI: 10.1183/13993003.01003-2019 |
| 11 | AU: | Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin |
| | TI: | S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz |
| | SO: | https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-004I_Nichtinvasive_Beatmung_ARI_2015-09-abgelaufen.pdf |
| 12 | AU: | Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) |
| | TI: | Nationale VersorgungsLeitlinie (Registernummer nvl – 003) |
| | SO: | https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/nvl-003.html |

| | | |
|----|-----|--|
| 13 | AU: | Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. |
| | TI: | Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., vol. 14, pp. 1411–1421, 2019 |
| | SO: | Y. Chikata, S. Ohnishi, and M. Nishimura |
| 14 | AU: | Dolidon et al. |
| | TI: | Characteristics and outcome of patients set up on high-flow oxygen therapy at home |
| | SO: | Ther. Adv. Respir. Dis., vol. 13, pp. 1–8, 2019 |
| 15 | AU: | Gilbert Büsching, Roger Hilfiker, Felix Mangold et.al. |
| | TI: | Krankheitsspezifische Lebensqualität: St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) In: Assessments in der Rehabilitation Band 3: Kardiologie und Pneumologie |
| | SO: | Bern, Verlag HansHuber: 2008, S. 239-245 |
| 16 | AU: | Elshof, J.; Duiverman, M. L. |
| | TI: | Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients |
| | SO: | Respiration 99 (2), S. 140–153. DOI: 10.1159/000505583. |
| 17 | AU: | Pantazopoulos, I.; Daniil, Z.; Moylan, M.; Gourgoulialis, K.; Chalkias, A.; Zakyntinos, S.; Ischaki, E. |
| | TI: | Nasal High Flow Use in COPD Patients with Hypercapnic Respiratory Failure. Treatment Algorithm & Review of the Literature. |
| | SO: | COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 17 (1), S. 101–111. DOI: 10.1080/15412555.2020.1715361 |
| 18 | AU: | Bonnevie, T.; Elkins, M.; Paumier, C.; Medrinal, C.; Combret, Y.; Patout, M. et al. |
| | TI: | Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. |
| | SO: | COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 16 (5-6), S. 368–377. DOI: 10.1080/15412555.2019.1672637 |
| 19 | AU: | M. Hardinge et al. |
| | TI: | British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults |
| | SO: | Thorax, vol. 70 Suppl 1, pp. i1-43, Jun. 2015 |

| | | |
|----|-----|---|
| 20 | AU: | R. Williams, N. Rankin, T. Smith, D. Galler, and P. Seakins |
| | TI: | Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa |
| | SO: | Crit. Care Med., vol. 24, no. 11, pp. 1920–1929, Nov. 1996. |
| 21 | AU: | Y. Onodera, R. Akimoto, H. Suzuki, M. Nakane, and K. Kawamae |
| | TI: | A high-flow nasal cannula system set at relatively low flow effectively washes out CO ₂ from the anatomical dead space of a respiratory-system model |
| | SO: | Korean J. Anesthesiol., vol. 70, no. 1, pp. 105–106, Feb. 2017 |
| 21 | AU: | C. P. Moore, I. M. Katz, G. Caillibotte, W. H. Finlay, and A. R. Martin |
| | TI: | Correlation of high flow nasal cannula outlet area with gas clearance and pressure in adult upper airway replicas |
| | SO: | Clin. Biomech. (Bristol, Avon), Nov. 2017 |
| 22 | AU: | W. Möller et al. |
| | TI: | Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models |
| | SO: | J. Appl. Physiol., vol. 118, no. 12, pp. 1525–1532, 2015 |
| 23 | AU: | C. J. T. Spence, N. A. Buchmann, M. C. Jermy, and S. M. Moore |
| | TI: | Stereoscopic PIV measurements of flow in the nasal cavity with high flow therapy |
| | SO: | Exp. Fluids, vol. 50, no. 4, pp. 1005–1017, 2011 |
| 24 | AU: | M. Pinkham, R. Burgess, T. Mundel, and S. Tatkov |
| | TI: | Nasal high flow reduces minute ventilation during sleep through a decrease of carbon dioxide rebreathing |
| | SO: | J. Appl. Physiol., vol. 126, no. 4, pp. 863–869, Apr. 2019. |
| 25 | AU: | W. Möller et al. |
| | TI: | Nasal high flow reduces dead space |
| | SO: | J. Appl. Physiol., vol. 122, no. 1, pp. 191–197, 2017 |
| 26 | AU: | K. R. Nielsen, L. E. Ellington, A. J. Gray, L. I. Stanberry, L. S. Smith, and R. M. DiBlasi |
| | TI: | Effect of High-Flow Nasal Cannula on Expiratory Pressure and Ventilation in Infant, Pediatric, and Adult Models |
| | SO: | Respir. Care, vol. 63, no. 2, pp. 147–157, Feb. 2018 |

| | | |
|----|-----|---|
| 27 | AU: | J.-C. Luo et al. |
| | TI: | Positive End-Expiratory Pressure Effect of 3 High-Flow Nasal Cannula Devices |
| | SO: | Respir. Care, vol. 62, no. 7, pp. 888–895, Jul. 2017 |
| | AU: | T. Mundel, S. Feng, S. Tatkov, and H. Schneider |
| | TI: | Mechanisms of nasal high flow on ventilation during wakefulness and sleep |
| | SO: | J. Appl. Physiol., vol. 114, no. 8, pp. 1058–1065, Apr. 2013 |
| 29 | AU: | R. L. Parke, A. Bloch, and S. P. McGuinness |
| | TI: | Effect of Very-High-Flow Nasal Therapy on Airway Pressure and End-Expiratory Lung Impedance in Healthy Volunteers |
| | SO: | Respir. Care, vol. 60, no. 10, pp. 1397–1403, 2015 |
| 30 | AU: | R. L. Parke and S. P. McGuinness |
| | TI: | Pressures Delivered By Nasal High Flow Oxygen During All Phases of the Respiratory Cycle |
| | SO: | Respir. Care, vol. 58, no. 10, pp. 1621–1624, 2013 |
| 31 | AU: | R. L. Parke, M. L. Eccleston, and S. P. McGuinness |
| | TI: | The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy |
| | SO: | Aust. Crit. Care, vol. 20, no. 4, pp. 126–131, Nov. 2007 |
| 32 | AU: | N. Groves and A. Tobin |
| | TI: | High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers |
| | SO: | Aust. Crit. Care, vol. 20, no. 4, pp. 126–131, Nov. 2007 |
| 33 | AU: | L. Pisani et al. |
| | TI: | Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD |
| | SO: | Thorax, vol. 72, no. 4, pp. 373–375, 2017 |
| 34 | AU: | J. Pilcher et al. |
| | TI: | Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: A randomized controlled cross-over trial |
| | SO: | Respirology, vol. 22, no. 6, pp. 1149–1155, Aug. 2017 |

| | | |
|----|-----|--|
| 35 | AU: | R. Di Mussi et al. |
| | TI: | High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. |
| | SO: | Crit. Care, vol. 22, no. 1, p. 180, Aug. 2018 |
| 36 | AU: | P. J. C. Biselli et al. |
| | TI: | Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study |
| | SO: | J. Appl. Physiol., vol. 122, no. 1, pp. 82–88, 2017 |
| 37 | AU: | J. Fraser, A. Spooner, K. Dunster, C. Anstey, and A. Corley |
| | TI: | 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 |
| | SO: | Thorax, vol. 0, no. PG-, pp. 1–4, 2016 |
| 38 | AU: | J. Braunlich et al. |
| | TI: | Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. |
| | SO: | Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis., vol. 14, pp. 1411–1421, 2019 |
| 39 | AU: | J. Elshof and M. L. Duiverman |
| | TI: | Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients |
| | SO: | Respiration, vol. 99, no. 2, pp. 140–153, 2020 |
| 40 | AU: | Aumann, Ines & Prenzler, Anne |
| | TI: | Epidemiologie und Kosten der COPD in Deutschland - Eine Literaturrecherche zu Prävalenz, Inzidenz und Krankheitskosten |
| | SO: | Der Klinikarzt. 42. 168-172. 10.1055/s-0033-1347040 |
| 41 | AU: | Menn P, Heinrich J, Huber RM et al. |
| | TI: | Direct medical costs of COPD – an excess cost approach based on two population-based studies |
| | SO: | Respir Med 2012; 106: 540–548 |

| | | |
|----|-----|--|
| 42 | AU: | International Organization for Standardization (ISO/TC/ 121/SC 3) |
| | TI: | ISO/CD 80601-2-90: Medical electrical equipment — Part 2-90: Particular requirements for basic safety and essential performance of ventilatory high-flow therapy equipment |
| | SO: | Verfügbar auf Anfrage beim NARK im DIN Berlin |
| 43 | AU: | Rehman, A.u., Hassali, M.A.A., Muhammad, S.A. et al. |
| | TI: | The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Europe: results from a systematic review of the literature |
| | SO: | The European Journal of Health Economics volume 21, pages181–194(2020) |
| 44 | AU: | Puig-Junoy, J., Casas, A., Font-Planells, J. et al. |
| | TI: | The impact of home hospitalization on healthcare costs of exacerbations in COPD patients. |
| | SO: | Eur J Health Econ 8, 325–332 (2007). |
| 45 | AU: | A. Hasani, T. H. Chapman, D. McCool, R. E. Smith, J. P. Dilworth, and J. E. Agnew |
| | TI: | Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis |
| | SO: | Chron. Respir. Dis., vol. 5, no. 2, pp. 81–86, 2008 |

e. Literaturliste Vapotherm Inc

Tabellen - Vorlage „Literaturliste“

Einschätzung zum Thema „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“

Literaturliste Vapotherm Inc.

| Nr. | Feldbezeichnung | Text |
|-----|-----------------|--|
| 1 | AU: | Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. |
| | TI: | Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD |
| | SO: | <i>International journal of chronic obstructive pulmonary disease</i> . 2019;14:1411-1421 |
| 2 | AU: | Hill NS |
| | TI: | High Flow Nasal Cannula, Is There a Role in COPD? |
| | SO: | <i>Tanaffos</i> . 2017;16(Suppl 1):S12 |
| 3 | AU: | (GOLD) GIfCOLD |
| | TI: | <i>Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Report</i> |
| | SO: | https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf |
| 4 | AU: | Amendolia B, Fisher K, Wittmann-Price RA, et al. |
| | TI: | Feeding tolerance in preterm infants on noninvasive respiratory support |
| | SO: | <i>The Journal of perinatal & neonatal nursing</i> . 2014;28(4):300-304 |
| 5 | AU: | Calvano TP, Sill JM, Kemp KR, Chung KK |
| | TI: | Use of a high-flow oxygen delivery system in a critically ill patient with dementia |
| | SO: | <i>Respiratory care</i> . 2008;53(12):1739-1743 |
| 6 | AU: | Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH |
| | TI: | Research in high flow therapy: mechanisms of action |
| | SO: | <i>Respiratory medicine</i> . 2009;103(10):1400-1405 |
| 7 | AU: | Collins CL, Barfield C, Horne RS, Davis PG |
| | TI: | A comparison of nasal trauma in preterm infants extubated to either heated humidified high-flow nasal cannulae or nasal continuous positive airway pressure |
| | SO: | <i>European journal of pediatrics</i> . 2013 |
| 8 | AU: | Lavizzari A, Colnaghi M, Ciuffini F, et al. |
| | TI: | Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Respiratory Distress Syndrome of Prematurity: A Randomized Clinical Noninferiority Trial |
| | SO: | <i>JAMA Pediatr</i> . 2016 |
| 9 | AU: | Kugelman A, Riskin A, Said W, Shoris I, Mor F, Bader D |
| | TI: | A randomized pilot study comparing heated humidified high-flow nasal cannulae with NIPPV for RDS |
| | SO: | <i>Pediatric pulmonology</i> . 2015;50(6):576-583 |
| 10 | AU: | Spivey S, Ashe T, Dennis R, et al. |
| | TI: | Assessment of High Flow Nasal Cannula Therapy use in the Emergency Department Setting: Observations of Practice Across Four Systems |
| | SO: | <i>Respir Therapy</i> . 2015;10(1):30 - 34 |

| | | |
|----|-----|--|
| 11 | AU: | Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M, et al. |
| | TI: | High-Velocity Nasal Insufflation in the Treatment of Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial |
| | SO: | <i>Ann Emerg Med.</i> 2018;72(1):73-83 e75 |
| 12 | AU: | Doshi PB, Whittle JS, Dungan G, et al. |
| | TI: | The ventilatory effect of high velocity nasal insufflation compared to non-invasive positive-pressure ventilation in the treatment of hypercapnic respiratory failure: A subgroup analysis |
| | SO: | <i>Heart & Lung.</i> 2020 |
| 13 | AU: | Haywood ST, Whittle JS, Bublewicz M, et al. |
| | TI: | High Velocity Nasal Insufflation vs Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Heart Failure |
| | SO: | <i>Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.</i> 2018;25(S1):S181 |
| 14 | AU: | Haywood ST, Whittle JS, Volakis LI, et al. |
| | TI: | HVNI vs NIPPV in the treatment of acute decompensated heart failure: Subgroup analysis of a multi-center trial in the ED |
| | SO: | <i>The American journal of emergency medicine.</i> 2019 |
| 15 | AU: | Atwood CW, Camhi S, Little KC, et al. |
| | TI: | Impact of heated humidified high flow air via nasal cannula on respiratory effort in patients with chronic obstructive pulmonary disease |
| | SO: | <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease.</i> 2017;4(4):279-286 |
| 16 | AU: | Hasani A, Chapman TH, McCool D, Smith RE, Dilworth JP, Agnew JE |
| | TI: | Domiciliary humidification improves lung mucociliary clearance in patients with bronchiectasis |
| | SO: | <i>Chron Respir Dis.</i> 2008;5(2):81-86 |
| 17 | AU: | Rea H, McAuley S, Jayaram L, et al. |
| | TI: | The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease |
| | SO: | <i>Respiratory medicine.</i> 2010;104(4):525-533 |
| 18 | AU: | Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG |
| | TI: | A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants |
| | SO: | <i>The Journal of pediatrics.</i> 2013;162(5):949-954 e941 |
| 19 | AU: | Price AM, Plowright C, Makowski A, Misztal B |
| | TI: | Using a high-flow respiratory system (Vapotherm) within a high dependency setting |
| | SO: | <i>Nursing in critical care.</i> 2008;13(6):298-304 |
| 20 | AU: | Hui D, Morgado M, Chisholm G, et al. |
| | TI: | High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial |
| | SO: | <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2013;46(4):463-473 |
| 21 | AU: | Chatila W, Nugent T, Vance G, Gaughan J, Criner GJ |
| | TI: | The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease |
| | SO: | <i>Chest.</i> 2004;126(4):1108-1115 |

| | | |
|----|-----|---|
| 22 | AU: | Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, Christensen RD |
| | TI: | Comparing two methods of delivering high-flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial |
| | SO: | <i>Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association.</i> 2006;26(8):481-485 |
| 23 | AU: | Nishimura M |
| | TI: | High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults |
| | SO: | <i>Journal of intensive care.</i> 2015;3(1):15 |
| 24 | AU: | Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al. |
| | TI: | High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model |
| | SO: | <i>Pediatric pulmonology.</i> 2011;46(1):67-74 |
| 25 | AU: | Miller TL, Saberi B, Saberi S |
| | TI: | Computational Fluid Dynamics Modeling of Extrathoracic Airway Flush: Evaluation of High Flow Nasal Cannula Design Elements |
| | SO: | <i>Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine.</i> 2016;6(5):376 |
| 26 | AU: | Marketing VE, NH, USA |
| | TI: | Mask-Free NIV™ for Spontaneously Breathing Patients |
| | SO: | <i>Vapotherm Guidelines and Best Practices.</i> 2019 |
| 27 | AU: | Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. |
| | TI: | Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society |
| | SO: | <i>Ann Intern Med.</i> 2011;155(3):179-191 |
| 28 | AU: | VA/DoD |
| | TI: | VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE |
| | SO: | <i>Department of Defense.</i> 2014(Version 3.0) |
| 29 | AU: | Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R |
| | TI: | Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial |
| | SO: | <i>Bmj.</i> 2010;341:c5462 |
| 30 | AU: | Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. |
| | TI: | Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure |
| | SO: | <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2017;195(9):1207-1215 |
| 31 | AU: | Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW |
| | TI: | High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure |
| | SO: | <i>Ann Transl Med.</i> 2017;5(14):297 |
| 32 | AU: | Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A |
| | TI: | 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 |
| | SO: | <i>Thorax.</i> 2017;71(8):759-761 |

| | | |
|----|-----|---|
| 33 | AU: | Bräunlich J, Kohler M, Wirtz H |
| | TI: | Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD |
| | SO: | <i>International journal of chronic obstructive pulmonary disease.</i> 2016;11:1077-1085 |
| 34 | AU: | Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. |
| | TI: | Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD |
| | SO: | <i>Thorax.</i> 2017;72(4):373-375 |
| 35 | AU: | Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ |
| | TI: | Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease |
| | SO: | <i>The Cochrane database of systematic reviews.</i> 2017;7:CD004104 |
| 36 | AU: | Brochard L, Isabey D, Harf A, Lemaire F |
| | TI: | Non-invasive ventilation in acute respiratory insufficiency in chronic obstructive bronchopneumopathy |
| | SO: | <i>Revue des maladies respiratoires.</i> 1995;12(2):111-117 |
| 37 | AU: | Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. |
| | TI: | Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008 |
| | SO: | <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2012;185(2):152-159 |
| 38 | AU: | Meyer TJ, Hill NS |
| | TI: | Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure |
| | SO: | <i>Ann Intern Med.</i> 1994;120(9):760-770 |
| 39 | AU: | No authors listed |
| | TI: | Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report |
| | SO: | <i>Chest.</i> 1999;116(2):521-534 |
| 40 | AU: | Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. |
| | TI: | Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial |
| | SO: | <i>Intensive care medicine.</i> 2002;28(12):1701-1707 |
| 41 | AU: | Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. |
| | TI: | High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients |
| | SO: | <i>Rev Recent Clin Trials.</i> 2019 |
| 42 | AU: | Lellouche F, Maggiore SM, Lyazidi A, Deye N, Taille S, Brochard L |
| | TI: | Water content of delivered gases during non-invasive ventilation in healthy subjects |
| | SO: | <i>Intensive care medicine.</i> 2009;35(6):987-995 |
| 43 | AU: | Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al. |
| | TI: | Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome |
| | SO: | <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2014;190(3):282-288 |

| | | |
|----|-----|--|
| 44 | AU: | McGinley BM, Patil SP, Kirkness JP, Smith PL, Schwartz AR, Schneider H |
| | TI: | A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea |
| | SO: | <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2007;176(2):194-200 |
| 45 | AU: | Haba-Rubio J, Andries D, Rey V, Michel P, Tafti M, Heinzer R |
| | TI: | Effect of transnasal insufflation on sleep disordered breathing in acute stroke: a preliminary study |
| | SO: | <i>Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.</i> 2012;16(3):759-764 |
| 46 | AU: | Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR |
| | TI: | High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure |
| | SO: | <i>Respiratory care.</i> 2010;55(4):408-413 |
| 47 | AU: | Chanques G, Riboulet F, Molinari N, et al. |
| | TI: | Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices: a clinical physiological cross-over study |
| | SO: | <i>Minerva anesthesiologica.</i> 2013;79(12):1344-1355 |
| 48 | AU: | Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. |
| | TI: | Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study |
| | SO: | <i>Intensive care medicine.</i> 2011;37(11):1780-1786 |
| 49 | AU: | Frat JP, Brugiere B, Ragot S, et al. |
| | TI: | Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study |
| | SO: | <i>Respiratory care.</i> 2015;60(2):170-178 |
| 50 | AU: | Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, Haap M, Hetzel J, Riessen R |
| | TI: | Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV) |
| | SO: | <i>BMC Anesthesiol.</i> 2014;14:66 |
| 51 | AU: | Peters SG, Holets SR, Gay PC |
| | TI: | High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress |
| | SO: | <i>Respiratory care.</i> 2013;58(4):597-600 |
| 52 | AU: | Epstein AS, Hartridge-Lambert SK, Ramaker JS, Voigt LP, Portlock CS |
| | TI: | Humidified high-flow nasal oxygen utilization in patients with cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center |
| | SO: | <i>Journal of palliative medicine.</i> 2011;14(7):835-839 |
| 53 | AU: | Lee HY, Rhee CK, Lee JW |
| | TI: | Feasibility of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: A retrospective single-center study |
| | SO: | <i>Journal of critical care.</i> 2015 |
| 54 | AU: | Sunbul FS, Fink JB, Harwood R, Sheard MM, Zimmerman RD, Ari A |
| | TI: | Comparison of HFNC, bubble CPAP and SiPAP on aerosol delivery in neonates: An in-vitro study |
| | SO: | <i>Pediatric pulmonology.</i> 2015;50(11):1099-1106 |

| | | |
|----|-----|--|
| 55 | AU: | Perry SA, Kesser KC, Geller DE, Selhorst DM, Rendle JK, Hertzog JH |
| | TI: | Influences of cannula size and flow rate on aerosol drug delivery through the Vapotherm humidified high-flow nasal cannula system |
| | SO: | <i>Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.</i> 2013;14(5):e250-256 |
| 56 | AU: | Siler TM, Patel SC, Amin P, et al. |
| | TI: | Assessing the Clinical Effect of High Velocity Nasal Insufflation on Improving Ambulation in Patients with Dyspnea: A Feasibility Study |
| | SO: | <i>Journal of Clinical Respiratory Diseases and Care.</i> 2019;5(2):141 |
| 57 | AU: | Lee MK, Choi J, Park B, et al. |
| | TI: | High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure |
| | SO: | <i>Clin Respir J.</i> 2018;12(6):2046-2056 |
| 58 | AU: | Storgaard LH, Weinreich UM, Laursen BS |
| | TI: | COPD Patients' Experience of Long-Term Domestic Oxygen-Enriched Nasal High Flow Treatment: A Qualitative Study |
| | SO: | <i>Copd.</i> 2020:1-9 |
| 59 | AU: | Storgaard LH, Hockey H-U, Laursen BS, Weinreich UM |
| | TI: | Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure |
| | SO: | <i>International journal of COPD.</i> 2018; Epub Ahead of Print |
| 60 | AU: | Weinreich UM |
| | TI: | Domiciliary high-flow treatment in patients with COPD and chronic hypoxic failure: In whom can we reduce exacerbations and hospitalizations? |
| | SO: | <i>PLoS One.</i> 2019;14(12):e0227221 |
| 61 | AU: | Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. |
| | TI: | Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial |
| | SO: | <i>JAMA.</i> 2017;317(21):2177-2186 |
| 62 | AU: | Ciment AJ, Ciment LM |
| | TI: | A 55-year-old COVID-19-positive man managed with self-regulation of high-flow oxygen by high-velocity nasal insufflation therapy |
| | SO: | <i>Respirology Case Reports.</i> 2020;8(5):e00591 |
| 63 | AU: | Okuda M, Kashio M, Tanaka N, et al. |
| | TI: | Nasal high-flow oxygen therapy system for improving sleep-related hypoventilation in chronic obstructive pulmonary disease: a case report |
| | SO: | <i>Journal of medical case reports.</i> 2014;8:341 |
| 64 | AU: | Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. |
| | TI: | Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study |
| | SO: | <i>Respir Res.</i> 2014;15:122 |

| | | |
|----|-----|--|
| 65 | AU: | Pinnock H, Kendall M, Murray SA, et al. |
| | TI: | Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multi-perspective longitudinal qualitative study |
| | SO: | <i>Bmj.</i> 2011;342:d142 |
| 66 | AU: | Katsenos S, Constantopoulos SH |
| | TI: | Long-Term Oxygen Therapy in COPD: Factors Affecting and Ways of Improving Patient Compliance |
| | SO: | <i>Pulmonary medicine.</i> 2011;2011:325362 |
| 67 | AU: | Kampelmacher MJ, van Kestern RG, Alsbach GP, et al. |
| | TI: | Characteristics and complaints of patients prescribed long-term oxygen therapy in The Netherlands |
| | SO: | <i>Respiratory medicine.</i> 1998;92(1):70-75 |
| 68 | AU: | Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS |
| | TI: | Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary |
| | SO: | <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2001;163(5):1256-1276 |
| 69 | AU: | Fletcher C, Peto R |
| | TI: | The natural history of chronic airflow obstruction |
| | SO: | <i>Br Med J.</i> 1977;1(6077):1645-1648 |
| 70 | AU: | Hogg JC, Pare PD, Hackett TL |
| | TI: | The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease |
| | SO: | <i>Physiol Rev.</i> 2017;97(2):529-552 |
| 71 | AU: | Kolsum U, Roy K, Starkey C, et al. |
| | TI: | The repeatability of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in COPD patients over one year |
| | SO: | <i>International journal of chronic obstructive pulmonary disease.</i> 2009;4:149-156 |
| 72 | AU: | Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ |
| | TI: | Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? |
| | SO: | <i>Respiration; international review of thoracic diseases.</i> 2015;90(3):206-210 |
| 73 | AU: | Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. |
| | TI: | An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation |
| | SO: | <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2015;192(11):1373-1386 |
| 74 | AU: | Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N |
| | TI: | Development and first validation of the COPD Assessment Test |
| | SO: | <i>The European respiratory journal.</i> 2009;34(3):648-654 |
| 75 | AU: | Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. |
| | TI: | Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study |
| | SO: | <i>Chest.</i> 2006;130(1):133-142 |

| | | |
|----|-----|---|
| 76 | AU: | Behr J et al. |
| | TI: | S2K-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der idiopathischen Lungenfibrose |
| | SO: | Pneumologie 2013; 67: 81–111 |
| 77 | AU: | C. Vogelmeier, R. Buhl, O. Burghuber, C.-P. Criée et al. |
| | TI: | S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) |
| | SO: | https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf |
| 78 | AU: | Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA) |
| | TI: | S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz |
| | SO: | https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf |
| 79 | AU: | B. Schönhofer, R. Kuhlen, P. Neumann, M. Westhoff, C. Berndt, H. Sitter |
| | TI: | S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz |
| | SO: | Pneumologie 2008; 62: 449–479 |
| 80 | AU: | Wacker ME, Jorres RA, Schulz H, Heinrich J, Karrasch S, Karch A, Koch A, Peters A, Leidl R, Vogelmeier C, Holle R |
| | TI: | Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study |
| | SO: | Respir. Med 2016; 111:39-46 |
| 81 | AU: | Kirsch, F., Schramm, A., Schwarzkopf, L. <i>et al.</i> |
| | TI: | Direct and indirect costs of COPD progression and its comorbidities in a structured disease management program: results from the LQ-DMP study |
| | SO: | <i>Respir Res</i> 20, 215 (2019) |
| 82 | AU: | Cirio S, Piran M, Vitacca M, et al. |
| | TI: | Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation |
| | SO: | <i>Respir Med.</i> 2016;118:128-132. doi:10.1016/j.rmed.2016.08.004 |
| 83 | AU: | Akmatov MK, Steffen A, Holstiege J, Bätzing J |
| | TI: | Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der ambulanten Versorgung in Deutschland – Zeitliche Trends und kleinräumige Unterschiede, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) |
| | SO: | Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/06. Berlin 2019. DOI: 10.20364/VA-19.06 |

f. Literaturliste Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

1. Decker R. et al, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc (GOLD).: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report, www.goldcopd.org.
2. Group TNS. Is 12-Hour Oxygen as Effective as 24-Hour Oxygen in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Hypoxemia? (The Nocturnal Oxygen Therapy Trial—NOTT). *Chest* 1980;78(3):419–20.
3. Decker R. et al, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc (GOLD).: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report, www.goldcopd.org.
4. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation with Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation. *JAMA* 2017;317(21):2177–10.
5. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, mul-ticentre, randomised, controlled clinical trial. 2014;2(9):698–705.
6. Windisch W, Quality of life in home mechanical ventilation study group. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 2008;32(5):1328–36.
7. 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.
8. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *COPD* 2019;14:1411–21.
9. Koyachi T, Hasegawa H, Kanata K, et al. Efficacy and Tolerability of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with Interstitial Lung Disease with Do-Not-Intubate Orders: A Retrospective Single-Center Study. *Respiration* 2018;96(4):1–7.
10. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth H-J, Wirtz H. Effects of Nasal High Flow on Ventilation in Volunteers, COPD and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pa-tients. *Respiration* 2013;85(4):319–25.
11. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate pa-tients with hypoxemic respiratory distress. 2013;58(4):597–600.
12. Möller W, Celik G, Feng S, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. 2015;118(12):1525–32.
13. Möller W, Feng S, Domanski U, et al. Nasal high flow reduces dead space. 2017;122(1):191–7.
14. Bräunlich J, Goldner F, Wirtz H. Nasal Highflow eliminates CO2 from lower airways. 2017;242:86–8.
15. 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):1–6.
16. Bräunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth H-J, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2013;85(4):319–25.
17. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *COPD* 2016;11:1077–85.
18. Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. 2009;103(6):886–90.
19. Wagstaff TAJ, Soni N. Performance of six types of oxygen delivery devices at varying respiratory rates. *Anaesthesia* 2007;62(5):492–503.
20. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. 2010;55(4):408–13.

21. 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):373–5.
22. Delorme M, Bouchard P-A, Simon M, Simard S, Lellouche F. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering from Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2017;45(12):1981–8.
23. Biselli PJC, Kirkness JP, Grote L, et al. Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study. *2017;122(1):82–8.*
24. Biselli P, Fricke K, Grote L, et al. Reductions in dead space ventilation with nasal high flow depend on physiological dead space volume: metabolic hood measurements during sleep in patients with COPD and controls. *European Respiratory Journal* 2018;51(5):1702251–17.
25. Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50(2):1602426.
26. Ergon B, Oczkowski S, Rochweg B, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. 2019;1–18.
27. Hardinge M, Suntharalingam J, Wilkinson T. Guideline update: The British Thoracic Society Guidelines on home oxygen use in adults. *Thorax* 2015;70:589–591.
28. Windisch W, Dreher M, Geiseler J, et al. S2k-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. *Pneumologie* 2017;71(11):722–95.
29. Storgaard LH, Hockey H-U, Laursen BS, Weinreich UM. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *COPD* 2018;13:1195–205.
30. 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 Multi-center Randomized Crossover Trial. *Annals ATS* 2018;15(4):432–9.
31. Elshof J, Duiverman ML. Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Respiration* 2020;99(2):140–53.

Volltexte Zitierte Literatur unter:

<https://cloud.pneumologie.de/index.php/s/Qw2HooX4adyyAmF>

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der High-Flow-Therapie (HFT) zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Vom 11.06 2020

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 11.06 2020 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 4. Juni 2020 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anhang) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 durchführen.

Berlin, den 11.06.2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende

Lelgemann



des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Vom 11.06.2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juni 2020 die Aufnahme eines Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 beschlossen.

Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hat in seiner Sitzung am 11. Juni 2020 in Delegation für das Plenum gemäß Entscheidung vom 4. Juni 2020 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert:

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung der HFT durchführen.

Bei der Formulierung der Fragestellung sollen insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Zielpopulation: Erwachsene mit stabiler COPD (Stadium 3 und 4) sowie Erwachsene und Kinder mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1
- Konkretisierung der Methode (Intervention): High-Flow-Therapie in regelmäßiger Selbstanwendung (bspw. im häuslichen Umfeld, in Pflegeeinrichtungen, Rehabilitationskliniken oder Einrichtungen der vertragsärztlichen Versorgung) zusätzlich zur Standardversorgung
- Vergleichsinterventionen: Standardversorgung ohne High-Flow-Therapie
- Outcomes: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Intervention.

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen.

Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das IQWiG dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 16d VerfO verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss des G-BA zur Aufnahme des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V der HFT zur Behandlung der eingeschränkten mukoziliären Clearance bei COPD (Stadium 3 und 4) sowie bei chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 vom 4. Juni 2020
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 11. Juni 2020
- Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Auskunftersuchen des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen gemäß § 139 Absatz 3 Satz 3 bis 5 SGB V vom 27. August 2019 bezüglich des Antrags der Firma Fisher & Paykel Health Care Ltd. zur Aufnahme des Medizinproduktes myAirvo™ 2 in das Hilfsmittelverzeichnis vom 6. Juli 2018
- Beschluss und Tragende Gründe des Unterausschusses Methodenbewertung des G-BA zum Auskunftersuchen des GKV-SV vom 30.03.2020

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den G-BA soll bis

III. Quartal 2021 (12 Monate nach Auftragserteilung)

erfolgen.

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAz. S. 1523), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage III (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist) wird folgende Nummer angefügt:

„X. High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Beschluss gültig bis 30. Juni 2027 [5 Jahre ab Genehmigung BMG]

II. Die technische Anwendung der in Abschnitt I genannten Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt.

III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche
Versorgung:

High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen
und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer
Insuffizienz Typ 1

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Medizinischer Hintergrund | 4 |
| 2.2 | Beschreibung der Methode | 5 |
| 2.2.1 | Bewertung durch das IQWiG | 6 |
| 2.2.2 | Bewertung durch den G-BA..... | 8 |
| 2.3 | Gesamtbewertung | 9 |
| 2.4 | Maßgeblichkeit von Medizinprodukten | 9 |
| 2.5 | Würdigung der Stellungnahmen | 9 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 9 |
| 4. | Verfahrensablauf | 9 |
| 5. | Fazit | 10 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 139 Absatz (Abs.) 3 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) holt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), sofern er bei der Prüfung eines Antrags auf Aufnahme eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis eine Klärung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erforderlich hält, ob der Einsatz des Hilfsmittels untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist, eine Auskunft des G-BA ein. Hierzu hat er gemäß § 139 Abs. 3 Satz 3 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 2 VerfO dem G-BA mit seinem Auskunftsverlangen sämtliche der ihm vom Hersteller des Hilfsmittels vorliegenden Unterlagen sowie seine eigene begründete Einschätzung einschließlich etwaiger weiterer Grundlagen für diese vorzulegen. Der G-BA hat gemäß § 139 Abs. 3 Satz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 1 VerfO die Auskunft innerhalb von sechs Monaten nach Eingang des Auskunftsverlangens des GKV-SV zu erteilen.

Kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass das Hilfsmittel untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist, beginnt unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V, wenn der Hersteller den Antrag auf Eintragung in das Hilfsmittelverzeichnis nicht innerhalb eines Monats zurücknimmt, nachdem ihm der Spitzenverband Bund der Krankenkassen das Ergebnis der Auskunft mitgeteilt hat; das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beginnt unmittelbar ohne Antrag (§ 139 Abs. 3 Satz 5 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 5 Satz 3 VerfO).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten

Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann, vgl. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 1 Verfo.

Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 oder § 137c SGB V zu der Feststellung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, muss der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens gleichzeitig eine Richtlinie zur Erprobung nach 2. Kapitel § 22 Verfo beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Prüfung des Auskunftsersuchens des GKV-SV hat der Unterausschuss Methodenbewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Delegation nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) i.V.m 2. Kapitel § 2b Absatz 4 Satz 3 Verfahrensordnung am 30. März 2020 beschlossen, dass das im Rahmen eines Verfahrens nach § 139 Abs. 3 Satz 3 SGB V angefragte Medizinprodukt zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist. Dem GKV-SV wurde im direkten Nachgang hierzu die entsprechende Auskunft übermittelt.

Mit Schreiben vom 28. April 2020 hat der GKV-SV dem G-BA die Information übermittelt, dass der Medizinproduktehersteller mit Schreiben vom 27. April 2020 dem GKV-SV mitgeteilt hat, dass er seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis für den Einsatz seines Medizinprodukts zur Anwendung der HFT durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 weiterverfolgt.

Damit wurde bis zum Ablauf der Frist der Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis seitens des Medizinprodukteherstellers nicht zurückgenommen, weswegen gemäß § 139 Absatz 3 Satz 5 SGB V unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V begonnen hat. Mit Beschluss vom 4. Juni 2020 wurde ein Beratungsverfahren für eine Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeleitet.¹ Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.² Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der HFT bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 berücksichtigt die Ergebnisse des

1 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf

2 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf

Abschlussberichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)³ sowie die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur.

2.1 Medizinischer Hintergrund⁴

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung

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

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. 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 entwickeln⁵.

Eingeschränkte Lebensqualität und Komorbiditäten prägen das Krankheitsbild⁵. 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 zwei 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 zwei Kriterien Häufigkeit von Krankheitsschüben (Exazerbationen) in den vergangenen 12 Monaten sowie die Ausprägung der Symptome bestimmt.

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

3 IQWiG-Abschlussbericht N20-02 Version 1.1 „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“. Online: https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-ty-1_abschlussbericht_v1-1.pdf?rev=212619

⁴ Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 20-03 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1. Abschlussbericht: Auftrag N20-02; Version 1.1 [online]. 06.07.2021. (IQWiG-Berichte; Band 1125). URL: <https://www.iqwig.de/download/>

⁵ 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/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf.

Maßnahmen durch mechanische Hilfsmittel wie PEP (positiver expiratorischer Druck)-Maskensysteme unterstützt werden⁵.

Chronisch respiratorische Insuffizienz als fortgeschrittenes Stadium der COPD und anderer Erkrankungen

In fortgeschrittenen Stadien einer COPD kann sich eine chronisch respiratorische Insuffizienz entwickeln. Neben einer COPD können zahlreiche weitere Erkrankungen zu einer chronisch respiratorischen Insuffizienz führen⁶.

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 auftreten⁵.

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^{5,6}.

2.2 Beschreibung der Methode

Die Therapie der respiratorischen Insuffizienz Typ 1 und die Therapie der respiratorischen Insuffizienz Typ 2 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, Reduktion der Totraumventilation (Auswaschen des am Ende der Expiration im nasopharyngealen Raum verbliebenen CO₂), Erhöhung des Atemwegsdrucks (positiver Atemdruck), Entlastung der Atemmuskelpumpe und hohe Flussraten unterstützt werden.

Hinsichtlich der vordergründigen Symptomatik (Hypoxämie bzw. Hyperkapnie) als auch bezüglich der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen (LTOT bzw. LTOT und Beatmung) besteht eine bedeutende Heterogenität in den Gruppen von Patientinnen und Patienten mit respiratorischer Insuffizienz Typ 1 bzw. respiratorischer Insuffizienz Typ 2, sodass von wesentlich unterschiedlichen Anwendungsgebieten der High-Flow-Therapie auszugehen ist.

Die HFT kann sowohl im akuten Fall stationär als auch langfristig als Selbstanwendung im häuslichen Umfeld angewendet werden. Die Anwendung im akuten Fall war für die zugrundeliegende Fragestellung nicht relevant.

⁶ 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/020-008l_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf

2.2.1 Bewertung durch das IQWiG

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA den Abschlussbericht N20-02 Version 1.1 vom 06.07.2021³ des von ihm beauftragten IQWiG als eine Grundlage der Beratung herangezogen. Das IQWiG hat den Nutzen 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 untersucht. Die Selbstanwendung konnte beispielsweise im häuslichen Umfeld, in Pflegeeinrichtungen, Rehabilitationskliniken oder Einrichtungen der vertragsärztlichen Versorgung erfolgen.

Der IQWiG-Abschlussbericht basiert auf den Ergebnissen von fünf randomisierten kontrollierten Studien, die als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung eingestuft wurden^{7,8,9,10,11}, deren Daten jedoch nur teilweise verwendbar waren. Darüber hinaus wurden eine geplante sowie drei laufende Studien identifiziert. Zusätzlich ergaben sich aus der dem Bericht zugrundeliegenden Recherche zwei Studien mit unklarem Status und eine abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse.

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).

In der Bewertung wurden folgende Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erzielt¹²:

7 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>.

8 Storgaard LH, Hockey HU, Weinreich UM. Development in PaCO₂ over 12 months in patients with COPD with persistent hypercapnic respiratory failure treated with high-flow nasal cannula-post-hoc analysis from a randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7(1). <https://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000712>.

9 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>.

10 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>.

11 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>.

¹² IQWiG-Abschlussbericht: Auftrag N20-02; Version 1.1, Kapitel 4.6

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

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

Demnach ist weder ein Anhaltspunkt, ein Hinweis oder ein Beleg des Nutzens für eine Anwendung der HFT im Rahmen der Bewertung durch das IQWiG erkennbar.

Indikationsübergreifend lassen die Daten keinen Schaden der HFT erwarten. Gleichzeitig gibt es jedoch keine oder keine ausreichenden Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung.

Nach Bewertung des IQWiG lassen auch die identifizierten laufenden Studien nicht erwarten, dass zukünftig ausreichende Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung zur Verfügung stehen. Dies begründet sich vor allem aufgrund unklarer Patientenkollektive sowie aus unklarer Darstellung der gewählten Vergleichsinterventionen.

Somit konnten sowohl abgeschlossene als auch laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Bewertung der HFT identifiziert werden, die jedoch als nicht geeignet angesehen wurden, den Nutzen der Methode zu belegen. Aus den beschriebenen Ergebnissen aller eingeschlossenen Studien – also bei zusätzlicher Betrachtung auch der für die Nutzenbewertung nicht verwertbaren Studien – ergab sich jedoch, dass die zu bewertende Methode HFT das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat.

2.2.2 Bewertung durch den G-BA

Der G-BA teilt die Bewertung des IQWiG und schlussfolgert, dass ein Nutzen der gegenständlichen Methode gegenwärtig nicht hinreichend belegt ist, wobei die vorliegenden Daten auch keinen Schaden der Methode erkennen lassen. Der G-BA teilt ebenfalls die Einschätzung des IQWiG (S. 19), dass laufende Studien nicht erwarten lassen, dass zukünftig ausreichende Daten zur Verfügung stehen wie auch die Bewertung des IQWiG, dass die gegenständliche Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist.

Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative beruht hierbei auf den Ergebnissen der Studien Storgaard 2018⁷ und Vitacca 2020⁹, da diese Hinweise auf eine geringere Exazerbationsrate unter zusätzlicher HFT im Vergleich zur alleinigen Langzeit-Sauerstofftherapie ergaben sowie auf den Ergebnissen der Studie Bräunlich 2019¹¹, in der im Blut der mit HFT Behandelten eine Senkung des Kohlendioxidpartialdrucks gesehen wurde, was einen plausiblen Surrogatendpunkt für eine verbesserte Abatmung und eine reduzierte Krankheitslast bei Nutzung der HFT darstellt.

Daher beabsichtigt der G-BA, in gesonderten Beschlüssen zwei Richtlinien zur Erprobung der Methode zu beschließen, um die zur Nutzenbewertung noch notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

Aufgrund der Heterogenität der dem Einsatz zugrundeliegenden Pathologie der respiratorischen Insuffizienz (chronische Hypoxämie entsprechend einer respiratorischen Insuffizienz Typ 1, chronische Hyperkapnie entsprechend einer respiratorischen Insuffizienz Typ 2) sind zwei Erprobungs-Richtlinien und entsprechend zwei Studien gemäß dieser Richtlinien erforderlich. Dies gilt insbesondere auch schon deshalb, weil in den Anwendungsgebieten von unterschiedlichen Standardtherapien und entsprechend unterschiedlichen Vergleichsinterventionen im Rahmen der gemäß den Erprobungs-Richtlinien durchzuführenden, randomisierten Interventionsstudien auszugehen ist. Daraus ergeben sich letztlich zwei Fragestellungen, die sich in Bezug auf die Eckpunkte der durchzuführenden Studie unterscheiden und zwei separate Studien erforderlich machen.

Eine Berücksichtigung von klinischen Situationen, in denen keine chronisch respiratorische Insuffizienz vorliegt und somit insbesondere auch keine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) oder nicht-invasive Beatmung (NIV) indiziert ist, ist nicht erforderlich, da es sich um eine reine Inhalationstherapie handelt, die nicht von der gegenständlichen Methode umfasst ist.

Die gemäß den geplanten Erprobungs-Richtlinien durchzuführenden Studien, insbesondere die geplante Studie zu COPD mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1, sollen auf Patientinnen und Patienten mit COPD beschränkt bleiben. Aus medizinisch-fachlicher Sicht kann nachvollziehbar dargestellt werden (s. Anhörung zum Vorbericht des IQWiG¹³), dass eine Studie mit gemischten Kollektiven voraussichtlich nicht durchführbar sein würde, zumal es sich bei anderen Grunderkrankungen als COPD um eine große und heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt, weshalb folgerichtig vom IQWiG Studien ausschließlich mit COPD-Patientinnen und -Patienten vorgeschlagen wurden. Der G-BA macht sich dies zu eigen, um insbesondere die erfolgreiche Durchführung der Erprobung zu ermöglichen. Es kann davon ausgegangen werden, wie auch in der o. g. Anhörung formuliert worden ist, dass bei der Behandlung der anderen Grunderkrankungen auf Studienergebnisse, die in Bezug auf obstruktive Lungenerkrankungen, insbesondere COPD, erzielt wurden, zurückgegriffen wird. Der G-BA geht somit davon aus, dass sich die notwendigen Erkenntnisse für die abschließende Bewertung des Nutzens der HFT mit respiratorischer Insuffizienz Typ 1 bei anderen Grunderkrankungen als COPD mit den Ergebnissen der entsprechenden Erprobungsstudie

13 https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_da-vorbericht_v1-0.pdf

gewinnen lassen. Zudem können ggf. Ergebnisse laufender oder zwischenzeitlich neu publizierter Studien bei der abschließenden Entscheidung zum Nutzen der HFT in diesen Patientinnen- und Patientengruppen berücksichtigt werden.

2.3 Gesamtbewertung

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Einschätzung, dass der Nutzen 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 noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt. Es wird nicht erwartet, dass mit Ergebnissen laufender Studien die Erkenntnislücke geschlossen werden kann. Der G-BA beschließt unter Aussetzung des Beratungsverfahrens zwei Erprobungs-Richtlinien nach § 137e SGB V (Richtlinie zur Erprobung: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1; Richtlinie zur Erprobung: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2), um notwendige Erkenntnisse für eine abschließende Bewertung des Nutzens generieren zu können.

2.4 Maßgeblichkeit von Medizinprodukten

Die gegenständliche Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes. Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 Verfo beruht die technische Anwendung einer Methode maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Dies trifft auf die gegenständliche Methode zu. Bei dem für die HFT zum Einsatz kommenden Medizinprodukt handelt es sich um ein netzstrombetriebenes Gerät, welches angesaugte Raumluft befeuchtet und erwärmt. Durch einen integrierten Flowgenerator können erhöhte Flussraten erreicht werden. Bei Bedarf lässt sich auch eine Sauerstoffzufuhr ergänzen.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

[Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt]

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo.

4. Verfahrensablauf

[wird nachgetragen]

5. Fazit

Das Bewertungsverfahren zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 wird gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Verfahrensordnung bis zum dd. Monat 202x [5 Jahre ab Genehmigung BMG] ausgesetzt und zwei Erprobungsstudien auf der Grundlage jeweils einer Richtlinie nach § 137e SGB V zur Erprobung durchgeführt. Die Befristung der Aussetzung orientiert sich an der zu erwartenden Dauer der Erprobung.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 beschlossen

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der High-Flow-Therapie (HFT) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eine HFT zusätzlich zu einer Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) im Vergleich zu einer alleinigen LTOT zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. ²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1,

- die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden,

- bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht.

²Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. ³Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) ¹Die Prüflintervention ist die mit Sauerstoff angereicherte High-Flow-Therapie in Selbstanwendung zusätzlich zu einer LTOT über eine Dauer von 12 Monaten. ²Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.
- (2) ¹Die Vergleichsintervention ist die LTOT in Selbstanwendung gemäß Leitlinienempfehlung.
- (3) ¹Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention gemäß den Anwendungsempfehlungen und Maßnahmen zur Steigerung der Therapieadhärenz bei erheblichen Abweichungen von den Anwendungsempfehlungen sollen vorgesehen werden. ²Die Abbruchkriterien in Bezug auf die Indikation zur LTOT sollen sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention gemäß Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden.

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz. ²Es ist eine Responderanalyse durchzuführen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt in Bezug auf den primären Endpunkt aufzeigt.

| GKV-SV |
|--|
| ³ Als klinisch relevanter Effekt gilt eine Differenz mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments. |

- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Gesamtmortalität
- Auftreten und Schwere von Exazerbationen,
- Schwere der Dyspnoe,
- körperliche Belastbarkeit,
- Krankenhausverweildauer und
- unerwünschte Ereignisse.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
- (2) Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.
- (3) ¹Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens 12 Monate umfassen. ²Eine darüberhinausgehende Nachbeobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
 - a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
 - e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,

- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.
 - k) .
- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer
Insuffizienz Typ 1

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Hintergrund..... | 3 |
| 2.2 | Zu § 1 Zielsetzung | 4 |
| 2.3 | Zu § 2 Fragestellung..... | 4 |
| 2.4 | Zu § 3 Population..... | 5 |
| 2.5 | Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention..... | 5 |
| 2.6 | Zu § 5 Endpunkte..... | 7 |
| 2.7 | Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum | 9 |
| 2.8 | Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung | 10 |
| 2.9 | Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung | 10 |
| 2.10 | Würdigung der Stellungnahmen | 12 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 12 |
| 4. | Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO.. | 12 |
| 5. | Verfahrensablauf..... | 13 |
| 6. | Fazit | 13 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 139 Absatz (Abs.) 3 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) holt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), sofern er bei der Prüfung eines Antrags auf Aufnahme eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis eine Klärung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erforderlich hält, ob der Einsatz des Hilfsmittels untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist, eine Auskunft des G-BA ein. Hierzu hat er gemäß § 139 Abs. 3 Satz 3 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 2 VerfO dem G-BA mit seinem Auskunftsverlangen sämtliche der ihm vom Hersteller des Hilfsmittels vorliegenden Unterlagen sowie seine eigene begründete Einschätzung einschließlich etwaiger weiterer Grundlagen für diese vorzulegen. Der G-BA hat gemäß § 139 Abs. 3 Satz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 1 VerfO die Auskunft innerhalb von sechs Monaten nach Eingang des Auskunftsverlangens des GKV-SV zu erteilen.

Kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass das Hilfsmittel untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist, beginnt unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V, wenn der Hersteller den Antrag auf Eintragung in das Hilfsmittelverzeichnis nicht innerhalb eines Monats zurücknimmt, nachdem ihm der Spitzenverband Bund der Krankenkassen das Ergebnis der Auskunft mitgeteilt hat; das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beginnt unmittelbar ohne Antrag (§ 139 Abs. 3 Satz 5 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 5 Satz 3 VerfO).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 Absatz 1 oder § 137c SGB V zu der Feststellung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer

erforderlichen Behandlungsalternative bietet, muss der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens gleichzeitig eine Richtlinie zur Erprobung nach 2. Kapitel § 22 Verfo beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Nach Prüfung des Auskunftersuchens des GKV-SV hat der Unterausschuss Methodenbewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Delegation nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) i.V.m 2. Kapitel § 2b Absatz 4 Satz 3 Verfahrensordnung am 30. März 2020 beschlossen, dass das im Rahmen eines Verfahrens nach § 139 Abs. 3 SGB V angefragte Medizinprodukt zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist. Dem GKV-SV wurde im direkten Nachgang hierzu die entsprechende Auskunft übermittelt.

Mit Schreiben vom 28. April 2020 hat der GKV-SV dem G-BA die Information übermittelt, dass der Medizinproduktehersteller mit Schreiben vom 27. April 2020 dem GKV-SV mitgeteilt hat, dass er seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis für den Einsatz seines Medizinprodukts zur Anwendung der HFT durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 weiterverfolgt.

Damit wurde nach Ablauf der Frist der Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis seitens des Medizinprodukteherstellers nicht zurückgenommen, weswegen gemäß § 139 Absatz 3 Satz 5 SGB V unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V begonnen hat. Mit Beschluss vom 4. Juni 2020 wurde ein Beratungsverfahren für eine Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeleitet.¹ Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.²

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-02 (Version 1.1)³ kam zu dem Schluss, dass Nutzen oder Schaden der Methode „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ nicht belegt sind. Diese Bewertung wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geteilt. Der G-BA teilt ebenfalls die Einschätzung des IQWiG (S. 19), dass laufende Studien

1 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf [Abruf: 21.07.2021]

2 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf [Abruf: 21.07.2021]

3 IQWiG-Abschlussbericht N20-02 Version 1.1 „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“. Online: https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_abschlussbericht_v1-1.pdf?rev=212619 [Abruf: 21.07.2021]

nicht erwarten lassen, dass zukünftig ausreichende Daten zur Verfügung stehen. Das IQWiG hat zudem Einschätzungen zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für verschiedene Indikationsgebiete im Rahmen der genannten Methode formuliert, u. a. zur High-Flow-Therapie bei COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI 1) (S. 17 f.). Diese basiert auf den Ergebnissen der Studien Storgaard et al. 2018⁴ und Vitacca et al. 2020⁵. Auch diese Einschätzung im Sinne des Vorliegens eines Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative für dieses Indikationsgebiet wird durch den G-BA geteilt, da sich aus den vorgenannten Studien Hinweise auf eine geringere Exazerbationsrate unter zusätzlicher High-Flow-Therapie im Vergleich zur alleinigen Langzeit-Sauerstofftherapie ergeben. Somit wird eine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt, um durch die Durchführung einer klinischen Studie im Rahmen der Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die für die abschließende Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu gewinnen.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerFO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO. Diese Studie soll den Nachweis

4 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>

5 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>.

ermöglichen, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine HFT zusätzlich zur LTOT im Vergleich zu einer ausschließlichen LTOT hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (primärer Endpunkt gemäß § 5) überlegen ist.

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

2.4 Zu § 3 Population

In die Erprobungsstudie sollen Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeschlossen werden. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen und Patienten das Vorliegen einer fortgeschrittenen COPD anzunehmen. Die Kriterien zur Indikationsstellung einer LTOT sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festzulegen und sollen sich dabei an der in der NVL COPD empfohlenen Kriterien orientieren (insbesondere bezogen auf die Einordnung und Einschätzung der vorliegenden Blutgaswerte – vgl. Ausführungen zu § 4 Absatz 2 unten – und betreffend der Bewertung der Krankheitsstabilität). Es sind ausschließlich Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, die bisher noch nicht mit der Prüfintervention (HFT) behandelt wurden. Patientinnen und Patienten die bereits mit der Vergleichsintervention (LTOT) behandelt wurden, können hingegen ebenso wie bezüglich der LTOT therapie-naive Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Mit diesen Regelungen soll erreicht werden, dass eine versorgungsrelevante Population in Bezug auf die Standardtherapie LTOT eingeschlossen wird. Zudem stellt dies auch eine Erleichterung bei der Rekrutierung dar und es kann zumindest für nicht bezüglich der LTOT therapie-naive Patientinnen und Patienten auch ggf. ein Einstellungsaufwand in Bezug auf die Therapie reduziert oder vermieden werden. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die ggf. bereits außerhalb der GKV-Regelversorgung mit der Prüfintervention (HFT) behandelt wurden oder werden, stellt dagegen kein Hindernis für die Studiendurchführung dar, insofern hier noch nicht von einer breiten Anwendung ausgegangen werden kann. Es werden dadurch Verzerrungsrisiken vermieden, die darauf beruhen könnten, dass es sich bei bereits mit der HFT behandelten Patientinnen und Patienten um eine Population mit ggf. besonderen Merkmalen handelt. Die Erkenntnisgewinnung der Erprobungsstudie soll dagegen für eine repräsentative Population in der GKV-Regelversorgung erfolgen, die bisher nicht mit der Prüfintervention behandelt wurde.

Bei der Studienplanung können weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen oder Medikation festgelegt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Die Studienintervention ist die mit Sauerstoff angereicherte High-Flow-Therapie. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld erfolgen. Der G-BA geht aufgrund der bewerteten Daten davon aus, dass nach dem genannten Anwendungszeitraum von 12 Monaten aussagekräftige Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung vorliegen. Die HFT muss obligat einen Sauerstoffzusatz während der gesamten Anwendungsdauer umfassen, da dies den Anwendungsbedingungen der High-Flow-Therapie in den potenzialbegründenden Studien entspricht (Storgaard 2018⁴, Vitacca 2020⁵). Aufgrund der Ergebnisse der potenzialbegründenden Studien ist davon auszugehen, dass insbesondere eine Langzeitanwendung und nicht lediglich einer Anwendung unter Belastung als Modalität

der Intervention in Frage kommt. Das Ausmaß der Sauerstoffzufuhr ist von der UWI festzulegen und kann gegebenenfalls auch patientenindividuell festgelegt werden.

Für das für die Prüflintervention eingesetzte Medizinprodukt muss Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die (gegebenenfalls bereits bestehende) Langzeitsauerstofftherapie gemäß Leitlinienempfehlung⁶ in Selbstanwendung. Entsprechend der Empfehlungen der NVL COPD und der darin dargelegten Evidenz ist die LTOT als Standardtherapie im zugrunde gelegten Patientenkollektiv anzusehen. Gemäß der NVL COPD soll Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und einer chronischen hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz eine Langzeit-Sauerstofftherapie empfohlen werden bei

- einem wiederholt gemessenem $pO_2 \leq 55$ mmHg in Ruhe unter adäquater medikamentöser Therapie, oder
- einem $pO_2 > 55$ und ≤ 60 mmHg, wenn zusätzlich eine sekundäre Polyglobulie (Hämatokrit $\geq 55\%$) und/oder ein Cor pulmonale mit und ohne Rechtsherzinsuffizienz.

Die Gesamtanwendungsdauer der Vergleichsintervention (LTOT) soll entsprechend der S2k-LL Langzeit-Sauerstofftherapie (Haidl 2020⁶) mindestens 15 Stunden täglich betragen.

Zu Absatz 3 Satz 1

Die Effekte der Therapie können sowohl vom zeitlichen Ausmaß als auch von den weiteren Modalitäten der Anwendung abhängen, insbesondere bei Therapien wie der LTOT und der HFT, die über lange Zeiträume in Selbstanwendung durchgeführt werden, sodass Informationen über die stattgehabten Anwendungsmodalitäten bei der Bewertung der Studienergebnisse relevant sind. Daher ist deren Erfassung notwendig, z. B. der Dauer der täglichen Sauerstoffgabe. Solche Erfassungen sind in klinischen Studien in dieser Population bzw. Indikation üblich und Ergebnisse hierzu wurden u. a. in einer wesentlich das Potenzial begründenden Studie (Storgaard 2018⁴) auch erhoben und berichtet. Zugleich ist damit auch die Möglichkeit gegeben, zu prüfen ob die Anwendungsempfehlungen in Bezug auf die Selbstanwendung eingehalten werden. Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention sind deshalb als Voraussetzung für entsprechende Maßnahmen bzw. Unterstützungsangebote im Rahmen der Studie zu verstehen. Solche Angebote bzw. Vorkehrungen zur Sicherung der Therapieadhärenz wurden auch in anderen klinischen Studien des Indikationsgebietes (z. B. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group 2016) vorgehalten bzw. getroffen, sodass sie auch im Rahmen der Erprobungsstudie als realisierbar und sinnvoll eingeschätzt werden.

Zu Absatz 3 Satz 2

Empfehlungen in Leitlinien zur LTOT, insbesondere der NVL COPD, beziehen sich nicht lediglich auf die Indikationsstellung zur Therapie, sondern ebenso auf die Frage wann die Therapie ggf. unterbrochen oder beendet werden sollte. Hierzu sind im Rahmen der Erprobungsstudie ebenfalls Festlegungen gestützt auf Leitlinienempfehlungen erforderlich, um die leitlinienadäquate Therapie im Rahmen der Erprobung sicherzustellen, was wiederum die Grundlage für die Eignung der Studienergebnisse zur Nutzenbewertung bildet. Da auch die Prüflintervention eine LTOT vorsieht, bezieht sich dies sowohl auf die Prüf- als auch auf die Vergleichsintervention.

⁶ 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/020-002l_S2k_Langzeit_Sauerstofftherapie_2020-08.pdf.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1 Satz 1

Als primärer Endpunkt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz bestimmt. Die Wahl dieses Instrumentes ist von der UWI zu treffen. Die Bestimmung zur Wahl des primären Endpunktes ist darin begründet, dass erwartet wird, mit Hilfe der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowohl wesentliche Aspekte des Nutzens der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention in der gegebenen klinischen Situation und Patientinnen- bzw. Patientengruppe, als auch mögliche ggf. unspezifische Vorteile der Intervention erfassen zu können und zugleich keine anderen Zielgrößen benannt werden können, mit denen dies ebenso gut oder besser gelingen könnte. Die Wahl eines symptomorientierten primären Endpunktes ist auch nach publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁷) bei der symptomatisch ausgerichteten Behandlung der COPD im Rahmen konfirmatorischer, klinischer Studien sinnvoll.

Es stehen entsprechend geeignete, validierte Instrumente zur Verfügung, insbesondere z. B. der *St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)*.

Eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten entspricht ebenfalls publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁷). Zudem war zu berücksichtigen, dass sowohl eine wesentliche, das Potenzial begründende Studie (Storgaard 2018⁴) eine 12-monatige Nachbeobachtung realisiert hatte als auch, dass Studien, die die wesentliche Evidenzbasis für die Vergleichsintervention (und den dieser entsprechenden Anteil der Prüfintervention) LTOT bilden, 12-monatige oder längere Beobachtungszeiträume realisierten (Cranston 2005⁸). Darüber hinaus ist von jahreszeitlichen Einflüssen auf die Symptomatik die COPD auszugehen, sodass Teilbereiche der auch von umfassenderen Lebensqualitätsinstrumenten erfassten Aspekte und die Erhebung von weiteren Zielgrößen (z. B. Exazerbationen) ggf. einer Verzerrung bei der Erfassung in kürzeren Zeiträumen unterliegen können.

Zu Absatz 1 Satz 2 (und Satz 3)

| KBV/PatV | GKV-SV | DKG |
|--|--------|---|
| Es sind Responderanalysen vorzusehen, bei denen insbesondere die klinische Patientenrelevanz der Ergebnisse beurteilt werden kann, da diese auf einer Aggregation von Ergebnissen der Studienteilnehmenden beruhen, die jeweils für sich genommen sicher im Hinblick auf ihre klinische Relevanz beurteilt werden können. Als hinreichend sicher messbare Veränderung wird eine Steigerung der Lebensqualität mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden | | Es sind Responderanalysen vorzusehen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt (Responderrate) aufzeigt, um die vereinfachte Beurteilung der Wirksamkeit einer untersuchten Therapie zu |

7 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 –corr. Respiratory Drafting Group. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>

8 Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001744. DOI: 10.1002/14651858.CD001744.pub2

| KBV/PatV | GKV-SV | DKG |
|---|-----------------|---|
| Erhebungsinstrumente (siehe Methodenpapier ⁹). | gesehen (IQWiG- | ermöglichen. Dabei ist die Schwelle zur als relevant angesehenen prozentualen Steigerung der Lebensqualität von der UWI festzulegen und zu begründen. Sie soll auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Lebensqualität schließen lassen. |
| Alternativ kann für die Analyse auch eine minimal klinische Differenz zugrunde gelegt werden, die in Bezug auf das verwendete Erhebungsinstrument validiert ist. | | |
| Für COPD liegt einer Übersichtsarbeit zur Frage der minimalen klinisch relevanten Differenz in Bezug auf einer Reihe von Instrumenten vor (Alma 2018 ¹⁰), wobei allerdings nicht klar ist, ob hier vorgeschlagene Kriterien zur Güte von Studien zur Bestimmung solcher Schwellenkriterien (Devji 2020 ¹¹) zur Anwendung kamen. | | |
| Daher ist die Wahl der minimal klinisch relevanten Differenz (MID) in Bezug auf das zur Anwendung kommende Instrument im Sinne des Nachweises der Validierung zu begründen, falls nicht das generell zur Anwendung kommende Kriterium der 15% Spannweite gewählt wird. | | |
| Die im IQWiG-Methodenpapier generell dargestellte Problematik der ggf. nicht zuverlässig beurteilbaren, publizierten Angaben zur noch minimal klinisch relevanten Differenz findet sich, z. B. hinsichtlich des <i>St. Georges Respiratory Questionnaire</i> auch in der Literatur bestätigt (z. B. Welling 2015 ¹²). | | |

Zu Absatz 2 Satz 1

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt um weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Insbesondere bei der Erfassung von Therapieeffekten der COPD stehen eine Reihe unterschiedlicher Endpunkte zur Verfügung, um unterschiedliche Aspekte zu erfassen, sodass

9 gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 (Abschnitt 9.3.3, S. 177 ff.), abrufbar unter <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>

10 Alma H, de Jong C, Tsiligianni I, et al. Clinically relevant differences in COPD health status: systematic review and triangulation. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800412 [https://doi.org/10.1183/13993003.00412-2018]

11 Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A et al. Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study. *BMJ*. 2020 Jun 4;369:m1714. doi: 10.1136/bmj.m1714

12 Welling JB, Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Slebos DJ. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1598-604. doi: 10.1183/13993003.00535-2015. Epub 2015 Oct 22

die Nutzung einer Reihe von Endpunkten notwendig ist (siehe z. B. Glab 2010¹³, van Haarst 2019¹⁴)

Zu Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3

Die Operationalisierung (und ggf. in Bezug auf weitere Endpunkte nach Absatz 3 auch die Auswahl) der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Wo immer vorhanden, sind validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen. Darstellungen und Erwägungen zu Responderanalysen können auch für die Nutzung von Instrumenten bei der Erhebung sekundärer Endpunkte von Bedeutung sein.

2.7 Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Nutzenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch ambulante und stationäre Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten.

Zu Absatz 2

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Eine Verblindung der behandelten Patientinnen und Patienten scheint aufgrund der Anwendungsvoraussetzungen der Intervention als auch der Vergleichsintervention schwer zu realisieren. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden.

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monate bis zur Erhebung des primären Endpunkts als angemessen. Bei der Festlegung des Beobachtungszeitraums sollte auch die Dauer der Eingewöhnungszeit sowie ggf. Auswaschphasen berücksichtigt werden.

13 Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res.* 2010 Jun 17;11(1):79. doi: 10.1186/1465-9921-11-79

14 van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of Drug Development Guidance to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US and EU Perspectives. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Dec;106(6):1222-1235. doi: 10.1002/cpt.1540. Epub 2019 Jul 23

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die UWI Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in

deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

[wird ergänzt]

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo

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 2018⁴), eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 5 %, einer Power von 90 % und der Verwendung eines t-Tests ergibt sich eine Fallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm. Unter der Annahme, dass die Drop-out-Rate etwa 30 % beträgt, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 246 einzuschließenden Patientinnen und Patienten (123 pro Behandlungsarm).

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

| Studiengröße (n) | studienbezogener Mehraufwand | | |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|
| | gering | Normal | hoch |
| klein (< 100) | 8.000 € | 10.000 € | 12.000 € |
| mittel (100 bis < 500) | 4.000 € | 5.500 € | 7.000 € |
| groß (≥ 500) | 2.000 € | 3.000 € | 4.000 € |

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5 500 beziehungsweise 7 000 € je

Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,35 bis 1,72 Millionen € berechnen.

5. Verfahrensablauf

[wird ergänzt]

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 beschlossen

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der High-Flow-Therapie (HFT) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eine HFT im Vergleich zu einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. ²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2,

- die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden,

- bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer NIV besteht

²Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. ³Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) ¹Die Prüflintervention ist die High-Flow-Therapie in Selbstanwendung über eine Dauer von 12 Monaten. ²Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.
- (2) ¹Die Vergleichsintervention ist die nicht invasive Beatmung (NIV) in Selbstanwendung gemäß Leitlinienempfehlung.
- (3) ¹Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention gemäß den Anwendungsempfehlungen und Maßnahmen zur Steigerung der Therapieadhärenz bei erheblichen Abweichungen von den Anwendungsempfehlungen sollen vorgesehen werden. ²Die Abbruchkriterien in Bezug auf die Indikation zur nicht-invasiven Beatmung (NIV) sollen im Rahmen der Anwendung der Vergleichsintervention gemäß Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden.

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz. ²Es ist eine Responderanalyse durchzuführen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt in Bezug auf den primären Endpunkt aufzeigt.

| GKV-SV |
|--|
| ³ Als klinisch relevanter Effekt gilt eine Differenz mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments. |

- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Gesamtmortalität
- Auftreten und Schwere von Exazerbationen,
- Schwere der Dyspnoe,
- körperliche Belastbarkeit,
- Krankenhausverweildauer und
- unerwünschte Ereignisse.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
- (2) Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.
- (3) ¹Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens 12 Monate umfassen. ²Eine darüberhinausgehende Nachbeobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
 - a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
 - e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,

- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.
 - k) .
- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer
Insuffizienz Typ 2

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 2.1 | Hintergrund..... | 3 |
| 2.2 | Zu § 1 Zielsetzung | 4 |
| 2.3 | Zu § 2 Fragestellung..... | 4 |
| 2.4 | Zu § 3 Population..... | 5 |
| 2.5 | Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention..... | 5 |
| 2.6 | Zu § 5 Endpunkte..... | 6 |
| 2.7 | Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum | 9 |
| 2.8 | Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung | 10 |
| 2.9 | Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung | 10 |
| 2.10 | Würdigung der Stellungnahmen | 12 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 12 |
| 4. | Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO.. | 12 |
| 5. | Verfahrensablauf..... | 13 |
| 6. | Fazit | 13 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 139 Absatz (Abs.) 3 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) holt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), sofern er bei der Prüfung eines Antrags auf Aufnahme eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis eine Klärung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erforderlich hält, ob der Einsatz des Hilfsmittels untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist, eine Auskunft des G-BA ein. Hierzu hat er gemäß § 139 Abs. 3 Satz 3 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 2 VerfO dem G-BA mit seinem Auskunftsverlangen sämtliche der ihm vom Hersteller des Hilfsmittels vorliegenden Unterlagen sowie seine eigene begründete Einschätzung einschließlich etwaiger weiterer Grundlagen für diese vorzulegen. Der G-BA hat gemäß § 139 Abs. 3 Satz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 1 VerfO die Auskunft innerhalb von sechs Monaten nach Eingang des Auskunftsverlangens des GKV-SV zu erteilen.

Kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass das Hilfsmittel untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist, beginnt unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V, wenn der Hersteller den Antrag auf Eintragung in das Hilfsmittelverzeichnis nicht innerhalb eines Monats zurücknimmt, nachdem ihm der Spitzenverband Bund der Krankenkassen das Ergebnis der Auskunft mitgeteilt hat; das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beginnt unmittelbar ohne Antrag (§ 139 Abs. 3 Satz 5 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 5 Satz 3 VerfO).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 Absatz 1 oder § 137c SGB V zu der Feststellung, dass der

Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, muss der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens gleichzeitig eine Richtlinie zur Erprobung nach 2. Kapitel § 22 Verfo beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Nach Prüfung des Auskunftersuchens des GKV-SV hat der Unterausschuss Methodenbewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Delegation nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) i.V.m 2. Kapitel § 2b Absatz 4 Satz 3 Verfahrensordnung am 30. März 2020 beschlossen, dass das im Rahmen eines Verfahrens nach § 139 Abs. 3 SGB V angefragte Medizinprodukt zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist. Dem GKV-SV wurde im direkten Nachgang hierzu die entsprechende Auskunft übermittelt.

Mit Schreiben vom 28. April 2020 hat der GKV-SV dem G-BA die Information übermittelt, dass der Medizinproduktehersteller mit Schreiben vom 27. April 2020 dem GKV-SV mitgeteilt hat, dass er seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis für den Einsatz seines Medizinprodukts zur Anwendung der HFT durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 weiterverfolgt.

Damit wurde nach Ablauf der Frist der Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis seitens des Medizinprodukteherstellers nicht zurückgenommen, weswegen gemäß § 139 Absatz 3 Satz 5 SGB V unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V begonnen hat. Mit Beschluss vom 4. Juni 2020 wurde ein Beratungsverfahren für eine Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeleitet.¹ Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.²

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-02 (Version 1.1)³ kam zu dem Schluss, dass Nutzen oder Schaden der Methode „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ nicht belegt sind. Diese Bewertung wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

1 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf [Abruf: 21.07.2021]

2 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf [Abruf: 21.07.2021]

3 IQWiG-Abschlussbericht N20-02 Version 1.1 „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“. Online: https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-ty-1_abschlussbericht_v1-1.pdf?rev=212619 [Abruf: 21.07.2021]

geteilt. Der G-BA teilt ebenfalls die Einschätzung des IQWiG (S. 19), dass laufende Studien nicht erwarten lassen, dass zukünftig ausreichende Daten zur Verfügung stehen. Das IQWiG hat zudem Einschätzungen zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für verschiedene Patientinnen- und Patientengruppen bzw. Indikationen formuliert, u. a. zur High-Flow-Therapie bei fortgeschrittener COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI 2) (S. 18). Diese Einschätzung basiert auf den Ergebnissen der Studie Bräunlich et al. 2019⁴. Auch diese Einschätzung im Sinne des Vorliegens eines Potenzials wird durch den G-BA geteilt. Somit wird eine Erprobungsrichtlinie vorgelegt, um durch die Durchführung einer klinischen Studie im Rahmen der Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die für die abschließende Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu gewinnen.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO. Diese Studie soll den Nachweis ermöglichen, dass bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eine HFT im Vergleich zu NIV hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (primärer Endpunkt gemäß § 5) überlegen ist.

⁴ 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>

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

2.4 Zu § 3 Population

In die Erprobungsstudie sollen Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eingeschlossen werden. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen und Patienten das Vorliegen einer fortgeschrittenen COPD anzunehmen. Die Kriterien zur Indikationsstellung einer NIV sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festzulegen und sollen sich dabei an der in der NVL COPD empfohlenen Kriterien orientieren (insbesondere bezogen auf die Einordnung und Einschätzung der vorliegenden Blutgaswerte – vgl. Ausführungen zu § 4 Absatz 2 unten – und betreffend der Bewertung der Krankheitsstabilität). Es sind Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, die bisher noch nicht mit der Prüfintervention (HFT) behandelt wurden. Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Vergleichsintervention (NIV) behandelt wurden, können hingegen ebenso wie bezüglich der NIV therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Es ist mit Blick auf die notwendige Therapieadhärenz bei Anwendung einer NIV darauf hinzuweisen, dass insbesondere Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten, die bereits mit einer NIV behandelt werden bzw. wurden. Bei Patientinnen und Patienten, die noch keine NIV genutzt haben, ist im Rahmen der Studie sicherzustellen, dass diese zur Nutzung einer NIV bereit wären. Es sind gegebenenfalls Maßnahmen im Rahmen der Studienplanung vorzusehen, die zur Sicherung und Steigerung der Therapieadhärenz bei der NIV-Anwendung und Anwendung der High-Flow-Therapie beitragen und Maßnahmen für den Fall fehlender Therapieadhärenz festzulegen (vgl. § 4).

Bei der Studienplanung können weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen oder Medikation festgelegt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Die Studienintervention ist die High-Flow-Therapie. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld erfolgen. Der G-BA geht aufgrund der bewerteten Daten davon aus, dass nach dem genannten Anwendungszeitraum von 12 Monaten aussagekräftige Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung vorliegen. Die Vorgaben hinsichtlich der Konkretisierung der HFT-Anwendungsempfehlungen sind von der UWI zu treffen.

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die (gegebenenfalls bereits bestehende) nicht invasive Beatmung (NIV) gemäß Leitlinienempfehlung⁵ in Selbstanwendung. Entsprechend der Empfehlungen der NVL COPD ist die NIV als Standardtherapie im zugrunde gelegten Patientenkollektiv anzusehen. Gemäß der NVL COPD soll Patientinnen und Patienten mit

5 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/020-008l_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf.

stabiler COPD und symptomatischer chronischer ventilatorischer Insuffizienz eine außerklinische nichtinvasive Beatmung (NIV) in folgenden Situationen empfohlen werden:

- chronische Tages-Hyperkapnie mit $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg, und/oder
- nächtliche Hyperkapnie mit $\text{PaCO}_2 \geq 55$ mmHg, und/oder
- milde Tages-Hyperkapnie mit 46-50 mmHg und Anstieg des PtcCO_2 um ≥ 10 mmHg während des Schlafs.

Zu Absatz 3 Satz 1

Die Effekte der Therapie können sowohl vom zeitlichen Ausmaß als auch von den weiteren Modalitäten der Anwendung abhängen, insbesondere bei Therapien wie der NIV und der HFT, die über lange Zeiträume in Selbstanwendung durchgeführt werden, sodass Informationen hierzu bei der Bewertung der Studienergebnisse relevant sind. Daher ist deren Erfassung notwendig, z. B. der Dauer der täglichen Nutzung. Es liegen auch Hinweise darauf vor, dass die Therapieadhärenz einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann (z. B. Satici 2018⁶). Zugleich ist damit auch die Möglichkeit gegeben, zu prüfen ob die Anwendungsempfehlungen in Bezug auf die Selbstanwendung eingehalten werden. Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention sind deshalb als Voraussetzung für entsprechende Maßnahmen bzw. Unterstützungsangebote im Rahmen der Studie zu verstehen. Solche Angebote bzw. Vorkehrungen zur Sicherung der Therapieadhärenz wurden auch in anderen klinischen Studien des Indikationsgebietes (z. B. Köhnlein 2014⁷) vorgehalten bzw. getroffen, sodass sie auch im Rahmen der Erprobungsstudie als realisierbar und sinnvoll eingeschätzt werden.

Zu Absatz 3 Satz 2

Empfehlungen in Leitlinien zur NIV, insbesondere der NVL COPD, beziehen sich nicht lediglich auf die Indikationsstellung zur Therapie, sondern ebenso auf die Frage wann die Therapie ggf. unterbrochen oder beendet werden sollte. Hierzu sind im Rahmen der Erprobungsstudie ebenfalls Festlegungen gestützt auf Leitlinienempfehlungen erforderlich, um die leitlinienadäquate Therapie im Rahmen der Erprobung sicherzustellen, was wiederum die Grundlage für die Eignung der Studienergebnisse zur Nutzenbewertung bildet.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1 Satz 1

Als primärer Endpunkt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz bestimmt. Die Wahl dieses Instrumentes ist von der UWI zu treffen. Die Bestimmung zur Wahl des primären Endpunktes ist darin begründet, dass erwartet wird, mit Hilfe der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowohl wesentliche Aspekte des Nutzens der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention in der gegebenen klinischen Situation und Patientinnen- bzw. Patienten-gruppe, als auch mögliche ggf. unspezifische Vorteile der Intervention erfassen zu können und zugleich keine anderen

6 Satici C, Arpinar Yigitbas B, Seker B et al. Does Adherence to Domiciliary NIMV Decrease the Subsequent Hospitalizations Rates and Cost for Patients Diagnosed with COPD? COPD. 2018 Jun;15(3):303-309. doi: 10.1080/15412555.2018.1500532. Epub 2018 Sep 6.

7 Köhnlein T, Windisch W, Köhler 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 Sep;2(9):698-705. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5. Epub 2014 Jul 24.

Zielgrößen benannt werden können, mit denen dies ebenso gut oder besser gelingen könnte. Die Wahl eines symptomorientierten primären Endpunktes ist auch nach publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁸) bei der symptomatisch ausgerichteten Behandlung der COPD im Rahmen konfirmatorischer, klinischer Studien sinnvoll.

| KBV/DKG | GKV-SV/PatV |
|---------|--|
| | Ein Mortalitätsvorteil der nicht-invasiven Beatmung (NIV) ist zwar nicht vollständig gesichert, vorliegende Studienergebnisse deuten jedoch auf einen solchen Vorteil hin (Wilson 2020 ⁹). Daher ist die Wahl der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt (vgl. Absatz 2) von besonderer Bedeutung, um hinreichend sicherzustellen, dass es bei Verzicht auf eine NIV in der Interventionsgruppe nicht zu einer erhöhten Mortalität kommt., |

Es stehen entsprechend geeignete, validierte Instrumente zur Verfügung, insbesondere z. B. der *St. Georges Respiratory Questionnaire* oder der *Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire*, der für Patientinnen und Patienten mit häuslicher Beatmung entwickelt wurde. Eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten entspricht ebenfalls publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁸). Zudem war zu berücksichtigen, dass Studien, die die wesentliche Evidenzbasis für die Vergleichsintervention NIV bilden, 12-monatige oder längere Beobachtungszeiträume für die gesundheitsbezogene Lebensqualität realisierten (Struik 2013¹⁰). Darüber hinaus ist von jahreszeitlichen Einflüssen auf die Symptomatik die COPD auszugehen, sodass Teilbereiche der auch von umfassenderen Lebensqualitätsinstrumenten erfassten Aspekte und die Erhebung von weiteren Zielgrößen (z. B. Exazerbationen) ggf. einer Verzerrung bei der Erfassung in kürzeren Zeiträumen unterliegen können.

Zu Absatz 1 Satz 2 (und Satz 3)

| KBV/PatV | GKV-SV | DKG |
|--|--------|---|
| Es sind Responderanalysen vorzusehen, bei denen insbesondere die klinische Patientenrelevanz der Ergebnisse beurteilt werden kann, da diese auf einer Aggregation von Ergebnissen der Studienteilnehmenden beruhen, die jeweils für sich genommen sicher im Hinblick auf ihre klinische Relevanz beurteilt werden können. Als hinreichend sicher messbare Veränderung wird eine Steigerung der Lebensqualität mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden | | Es sind Responderanalysen vorzusehen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt (Responderrate) aufzeigt, um die vereinfachte Beurteilung der Wirksamkeit einer untersuchten Therapie zu ermöglichen. Dabei ist die Schwelle zur als relevant angesehenen prozentualen |

8 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 –corr. Respiratory Drafting Group. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>

9 Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2020 Feb 4;323(5):455-465. doi: 10.1001/jama.2019.22343

10 Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD002878. DOI: 10.1002/14651858.CD002878.pub2

| | |
|---|---|
| Erhebungsinstrumente gesehen (IQWiG-Methodenpapier ¹¹). | Steigerung der Lebensqualität von der UWI festzulegen und zu begründen. Sie soll auf eine patientenrelevante Beeinflussung der Lebensqualität schließen lassen. |
| Alternativ kann für die Analyse auch eine minimal klinische Differenz zugrunde gelegt werden, die in Bezug auf das verwendete Erhebungsinstrument validiert ist. | |
| Für COPD liegt einer Übersichtsarbeit zur Frage der minimalen klinisch relevanten Differenz in Bezug auf einer Reihe von Instrumenten vor (Alma 2018 ¹²), wobei allerdings nicht klar ist, ob hier vorgeschlagene Kriterien zur Güte von Studien zur Bestimmung solcher Schwellenkriterien (Devji 2020 ¹³) zur Anwendung kamen. | |
| Daher ist die Wahl der minimal klinisch relevanten Differenz (MID) in Bezug auf das zur Anwendung kommende Instrument im Sinne des Nachweises der Validierung zu begründen, falls nicht das generell zur Anwendung kommende Kriterium der 15% Spannweite gewählt wird. | |
| Die im IQWiG-Methodenpapier generell dargestellte Problematik der ggf. nicht zuverlässig beurteilbaren, publizierten Angaben zur noch minimal klinisch relevanten Differenz findet sich, z. B. hinsichtlich des <i>St. Georges Respiratory Questionnaire</i> auch in der Literatur bestätigt (z. B. Welling 2015 ¹⁴). | |

Zu Absatz 2 Satz 1

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt um weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Insbesondere bei der Erfassung von Therapieeffekten der COPD stehen eine Reihe unterschiedlicher Endpunkte zur Verfügung, um unterschiedliche Aspekte zu erfassen, sodass die Nutzung einer Reihe von Endpunkten notwendig ist (siehe z. B. Glab 2010¹⁵, van Haarst 2019¹⁶).

11 gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 (Abschnitt 9.3.3, S. 177 ff.), abrufbar unter <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>

12 Alma H, de Jong C, Tsiligianni I, et al. Clinically relevant differences in COPD health status: systematic review and triangulation. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800412 [https://doi.org/10.1183/13993003.00412-2018]

13 Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A et al. Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study. *BMJ*. 2020 Jun 4;369:m1714. doi: 10.1136/bmj.m1714

14 Welling JB, Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Slebos DJ. The minimal important difference for the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe COPD. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1598-604. doi: 10.1183/13993003.00535-2015. Epub 2015 Oct 22

15 Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res*. 2010 Jun 17;11(1):79. doi: 10.1186/1465-9921-11-79

16 van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of Drug Development Guidance to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US and EU Perspectives. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Dec;106(6):1222-1235. doi: 10.1002/cpt.1540. Epub 2019 Jul 23

Zu Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3

Die Operationalisierung (und ggf. in Bezug auf weitere Endpunkte nach Absatz 3 auch die Auswahl) der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Wo immer vorhanden, sind validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen. Darstellungen und Erwägungen zu Responderanalysen können auch für die Nutzung von Instrumenten bei der Erhebung sekundärer Endpunkte von Bedeutung sein.

2.7 Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Nutzenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten.

Zu Absatz 2

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Eine Verblindung der behandelten Patientinnen und Patienten scheint aufgrund der Anwendungsvoraussetzungen der Intervention als auch der Vergleichsintervention schwer zu realisieren. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden.

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monate bis zur Erhebung des primären Endpunkts als angemessen. Bei der Festlegung des Beobachtungszeitraums sollte auch die Dauer der Eingewöhnungszeit sowie ggf. Auswaschphasen berücksichtigt werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die UWI Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der

Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

[wird ergänzt]

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabstimmung 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 2018¹⁷), eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 5 %, einer Power von 90 % und der Verwendung eines t-Tests ergibt sich eine Fallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm. Unter der Annahme, dass die Drop-out-Rate etwa 30 % beträgt, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 246 einzuschließenden Patientinnen und Patienten (123 pro Behandlungsarm).

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

| Studiengröße (n) | studienbezogener Mehraufwand | | |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|
| | gering | Normal | hoch |
| klein (< 100) | 8.000 € | 10.000 € | 12.000 € |
| mittel (100 bis < 500) | 4.000 € | 5.500 € | 7.000 € |
| groß (≥ 500) | 2.000 € | 3.000 € | 4.000 € |

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5 500 beziehungsweise 7 000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,35 bis 1,72 Millionen € berechnen.

17 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>

5. **Verfahrensablauf**

[wird ergänzt]

6. **Fazit**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.

Berlin, den T. Monat JJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten bei fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V :

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin im Fachanhörungsverfahren

Die Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) bedanken sich für die Gelegenheit, zum vorgelegten Richtlinienentwurf des G-BA Stellung zu nehmen.

Einleitung:

Der G-BA sieht nach der Beratung durch das IQWiG einen Beschlussentwurf vor, welcher weitere Evidenz zu oben genannten Fragestellungen generieren soll. Geplant ist die Durchführung zweier Erprobungsstudien. Primärer Endpunkt in diesen Studien soll die Verbesserung der Lebensqualität sein. Fraglos ist eine breitere Evidenz zu diesem Thema wünschenswert. **Die DGP begrüßt und unterstützt die Entscheidung des G-BA, das Verfahren auszusetzen und zwei Erprobungsstudien durchzuführen.**

NHF bei COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

In dieser Gruppe wurden die Daten aus den Studien von Storgaard 2018 und Vitacca 2020 herangezogen. Es handelt sich hierbei teils um gemischte Patientenkollektive (hyperkapnisch und normokapnisch in der Studie von Storgaard). In der Studie von Vitacca et al. waren Unterschiede in der Belastbarkeit zu erkennen (6-Minuten-Gehtest). Allerdings wurde als Vergleichsintervention eine Venturi-Maske verwendet, welches die Aussage zur Selbstanwendung bei diesen Patienten limitiert. Insgesamt klären somit diese Studien die Fragestellung nicht zufriedenstellend.

ANSCHRIFT

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
und Beatmungsmedizin e.V.
Robert-Koch-Platz 9
10115 Berlin

GESCHÄFTSFÜHRENDER VORSTAND

Prof. Dr. med. T. T. Bauer, Präsident
Prof. Dr. med. W. Windisch, Stellv. Präsident
Prof. Dr. med. W. J. Randerath, Generalsekretär
Prof. Dr. med. H. Slevogt, Schatzmeisterin
Prof. Dr. med. M. Pfeifer, Pastpräsident

VEREINSREGISTER

Vereinsregister-Nr.
Vereinsregister des Amtsgerichts
Marburg-VR 622

UMSATZSTEUER-IDENTIFIKATIONSNR.

USt-IdNr.: DE190100878

Hinsichtlich des Studiendesigns ist sicher eine Überlegenheitsstudie zu fordern. Beschrieben wird als primärer Endpunkt eine 15%ige Verbesserung der Lebensqualität. Als Alternative wird die minimale klinisch wichtige Differenz des jeweiligen Tests angegeben. Wir empfehlen generell die Verwendung dieser Differenz als primären Endpunkt, da eine 15%ige Hürde bei unterschiedlichen Tests sicher keinen einheitlichen Bewertungsmaßstab abbildet. Es sollte auch der primäre Outcomeparameter der Exazerbationsvermeidung möglich sein.

NHF bei COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

Die DGP sieht auch hier die Notwendigkeit der Evidenzverbesserung und begrüßt die Durchführung der Erprobungsstudie.

Hinsichtlich der Studiendurchführung sollten folgende Erwägungen Berücksichtigung finden:

Das vorgeschlagene Studiendesign in dieser Gruppe weist die Notwendigkeit einer Überlegenheitsstudie aus. Die NIV-Studien zeigen eine Reduktion der Mortalität und Exazerbationsrate (Köhnlein 2014/Murphy 2017). In der Versorgungsrealität können jedoch bis zu 30 % der Patienten nicht auf eine NIV eingestellt werden. Gründe hierfür sind sowohl die Compliance der Patienten als auch die Expertise bei der Adaptation der Patienten an die NIV-Therapie. Dies bedeutet, dass ein Teil der Patienten die Therapie nicht erhält. Vergleicht man dies mit einem Medikament, so würden 1/3 der Patienten eine indizierte prognoseverändernde Therapie nicht erhalten. Dies wäre sicher inakzeptabel. Deshalb sollte das Ziel sein, eine Alternative für die etablierte NIV-Behandlung zu finden. Aus diesem Grund ist eine Überlegenheitsstudie nicht zwingend notwendig. Vor dem Hintergrund der fehlenden Akzeptanz einer NIV einiger Patienten sollte eine Erprobungsstudie als Gleichwertigkeits-/Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt werden. Würde sich der NHF als nicht überlegen in der durchzuführenden Studie darstellen (bei sehr wahrscheinlicher Gleichwertigkeit), würde weiterhin ein großer Teil der Patienten eine wirksame Therapie nicht erhalten.

Dieses Vorgehen deckt sich mit der Feststellung des G-BA und des IQWiG, dass der NHF das Potential einer Behandlungsalternative hat. Um diese Fragestellung zu beantworten,

wäre eine erneute Gleichwertigkeits-/Nicht-Unterlegenheitsstudie zu fordern. Eine Überlegenheitsstudie ist nicht notwendig. Seite 3 | 4

Hinsichtlich der 15%igen Verbesserung der Lebensqualität empfehlen wir ebenso die primäre Nutzung der minimalen klinischen Differenz. Ebenso sollte in den Endpunkten die Compliance mit aufgenommen werden.

Für heutige Vergleichsstudien muss gefordert werden, dass eine maximale PaCO₂-Absenkung erzielt wird und auch gezeigt wird, dass dies so versucht worden ist. Auch die Task Force der European Respiratory Society (ERS) empfiehlt die maximale PaCO₂-Absenkung bei COPD.

Es existieren unterschiedliche Indikationen für die Einleitung einer Langzeit-NIV. Hierzu zählen die stabile Hyperkapnie und die persistierende Hyperkapnie nach Exazerbation. Es ist empfehlenswert, die Outcomes der zu planenden Studien an diese Indikationen anzupassen.

Zusammenfassende Empfehlungen:

- Nutzung der minimalen klinischen Differenz in den Lebensqualitätstests statt der Grenze von 15 %
- Durchführung der Vergleichsstudie NIV/NHF bei chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 als Nicht-Unterlegenheitsstudie
- Forderung nach dem Ziel der maximalen PaCO₂-Absenkung in den durchzuführenden Studien
- Anpassung der Outcomeparameter an die unterschiedlichen Indikationen für eine Langzeit-NIV

STELLUNGNAHME



Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

| | | |
|--|---|--------------------------------|
| Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. | | |
| Die Anhörung findet voraussichtlich am 09.12.2021 statt | | |
| Teilnahmeoptionen | Einladung | Ihre Rückmeldung zur Teilnahme |
| Wir nehmen teil. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Wir nehmen teil. |



Early View

Task Force Report

European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Begum Ergan, Simon Oczkowski, Bram Rochweg, Annalisa Carlucci, Michelle Chatwin, Enrico Clini, Mark Elliott, Jesus Gonzalez-Bermejo, Nicholas Hart, Manel Lujan, Jacek Nasilowski, Stefano Nava, Jean Louis Pepin, Lara Pisani, Jan Hendrik Storre, Peter Wijkstra, Thomy Tonia, Jeanette Boyd, Raffaele Scala, Wolfram Windisch

Please cite this article as: Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, *et al.* European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Eur Respir J* 2019; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.01003-2019>).

This manuscript has recently been accepted for publication in the *European Respiratory Journal*. It is published here in its accepted form prior to copyediting and typesetting by our production team. After these production processes are complete and the authors have approved the resulting proofs, the article will move to the latest issue of the ERJ online.

European Respiratory Society Guideline on Long-term Home Non-Invasive Ventilation for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Begum Ergan^{1*}, Simon Oczkowski^{2,3*}, Bram Rochweg^{2,3}, Annalisa Carlucci⁴, Michelle Chatwin⁵, Enrico Clini⁶, Mark Elliott⁷, Jesus Gonzalez-Bermejo^{8,9}, Nicholas Hart^{10,11}, Manel Lujan¹², Jacek Nasilowski¹³, Stefano Nava¹⁴, Jean Louis Pepin¹⁵, Lara Pisani¹⁴, Jan Hendrik Storre^{16,17}, Peter Wijkstra¹⁸, Thomy Tonia¹⁹, Jeanette Boyd²⁰, Raffaele Scala²¹, Wolfram Windisch²²

¹ Department of Pulmonary and Critical Care, Dokuz Eylul University School of Medicine, Izmir, Turkey

² Department of Medicine, Division of Critical Care, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

³ Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

⁴ Department of Pulmonary Rehabilitation, IRCCS- Istituti Clinici Scientifici, Pavia, Italy

⁵ Clinical and Academic Department of Sleep and Breathing, Royal Brompton Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, United Kingdom

⁶ Department of Medical and Surgical Sciences, University of Modena and Reggio Emilia and University Hospital of Modena, Italy

⁷ Department of Respiratory Medicine, St James's University Hospital, Beckett Street, Leeds LS9 7TF, United Kingdom

⁸ Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie Respiratoire

Expérimentale et Clinique, F-75005 Paris, France

⁹ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Service de Pneumologie et

Réanimation Médicale du Département R3S, F-75013 Paris, France

¹⁰ Lane Fox Respiratory Service, Guy's & St Thomas' NHS Foundation, London,

United Kingdom

¹¹ Centre for Human and Applied Physiological Science, Faculty of Life Sciences and

Medicine, School of Basic and Medical BioSciences, Kings College London, United

Kingdom

¹² Service of Pneumology. Hospital de Sabadell Corporació Parc Taulí. Universitat

Autònoma de Barcelona. Sabadell, Spain. Centro de investigación Biomédica en Red.

(CIBERES) Spain

¹³ Department of Internal Medicine, Pulmonary Diseases and Allergy, Medical

University of Warsaw, Warsaw, Poland

¹⁴ Department of Clinical, Integrated and Experimental Medicine (DIMES), Respiratory

and Critical Care Unit, S. Orsola-Malpighi Hospital, Alma Mater University, Bologna,

Italy

¹⁵ HP2 Laboratory, INSERM U1042, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France and EFCR

laboratory, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

¹⁶ Department of Intensive Care, Sleep Medicine and Mechanical Ventilation,

Asklepios Fachkliniken Munich-Gauting, Gauting, Germany

¹⁷ Department of Pneumology, University Medical Hospital, Freiburg, Germany

¹⁸ Department of Pulmonary Diseases/Home Mechanical Ventilation, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands

¹⁹ Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Switzerland

²⁰ European Lung Foundation (ELF), Sheffield, United Kingdom

²¹ Department of Pulmonology and Respiratory Intensive Care Unit, S. Donato Hospital, Arezzo, Italy

²² Department of Pneumology, Cologne Merheim Hospital, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Witten/Herdecke University, Germany

** The first two authors contributed equally.*

Corresponding author

Raffaele Scala

Department of Pulmonology and Respiratory Intensive Care Unit.

S. Donato Hospital, Arezzo, Italy

e-mail address: raffaele_scala@hotmail.com

Take home message

Managing hypercapnia may be an important intervention for improving the outcome

of COPD patients with chronic respiratory failure. This ERS Task Force suggests the application of long-term home non-invasive ventilation to improve health outcomes by targeting a reduction in carbon dioxide in COPD patients with persistent hypercapnic respiratory failure.

Abstract

Background

While the role of acute non-invasive ventilation (NIV) has been shown to improve outcome in acute life-threatening hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the evidence of clinical efficacy of long-term home NIV (LTH-NIV) for management of COPD is less. This document provides evidence-based recommendations for the clinical application of LTH-NIV in chronic hypercapnic COPD patients.

Materials and methods

The European Respiratory Society Task Force (TF) committee was composed of clinicians, methodologists and experts in the field of LTH-NIV. The committee developed recommendations based on the GRADE (Grading, Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) methodology. The GRADE Evidence to Decision framework was used to formulate recommendations. A number of topics were addressed under a narrative format which provides a useful context for clinicians and patients.

Results

The TF committee delivered conditional recommendations for four actionable PICO (target population-intervention-comparator-outcome) questions, (1) suggesting for

the use of LTH-NIV in stable hypercapnic COPD; (2) suggesting for the use of LTH-NIV in COPD patients following a COPD exacerbation requiring acute NIV (3) suggesting for the use of NIV settings targeting a reduction in carbon dioxide and (4) suggesting for using fixed pressure support as first choice ventilator mode.

Conclusions

Managing hypercapnia may be an important intervention for improving the health outcome of COPD patients with chronic respiratory failure. The TF conditionally supports the application of LTH-NIV to improve health outcome by targeting a reduction in carbon dioxide in COPD patients with persistent hypercapnic respiratory failure. These recommendations should be applied in clinical practice by practitioners that routinely care for chronic hypercapnic COPD patients.

Introduction

Scope and purpose

Non-invasive ventilation (NIV) is increasingly being used as a long-term treatment in patients with hypercapnic chronic respiratory failure (CRF) due to various conditions [1,2]. While the role of acute NIV has been shown to improve outcome in acute life-threatening hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, the evidence of clinical efficacy of long-term home NIV (LTH-NIV) for management of COPD with hypercapnic CRF

is less [3]. Thus, there is an ongoing discussion on whether LTH-NIV should be used in COPD patients or not [4]. For this reason, the European Respiratory Society (ERS) created a Task Force (TF) to develop guidelines aimed at providing evidence-based recommendations on the application of LTH-NIV in CRF for patients with hypercapnic COPD.

Materials and methods

TF panel composition

The TF panel consisted of 15 clinical experts in the field of NIV and one clinical practice physiotherapist from ERS Assembly 2 Respiratory Intensive Care, one clinician representing ERS Assembly 4 Sleep and Breathing Disorders; and Clinical Physiology, one ERS methodologist (TT) and two clinician-methodologists (BR, SO) with experience in evidence synthesis and guideline development using GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) methodology. During evidence to decision process, a representative (JB) from European Lung Foundation (ELF) provided COPD patient's perspective from the findings of their home mechanical ventilation survey [5].

Conflict of Interest Policy

The TF panel members signed a confidentiality agreement and disclosed all potential

financial conflicts of interest in accordance with ERS policy.

Question Generation

An initial list of PICO (target population-intervention-comparator-outcome) questions was developed by the TF chairs (RS, WW), which was discussed and prioritized in detail by TF members considering the clinical importance, availability of evidence, and patient perspectives. PICOs were then finalized at the September 2017 TF meeting at the ERS conference in Milan. The TF selected six questions for the guideline to address, four PICO questions (Table 1), and two descriptive questions to be addressed in a narrative format, which the TF believed would provide useful contextual for clinicians and patients.

Evidence summary and generation of clinical recommendations for PICO questions

Following the GRADE procedure, the TF rated each outcome for its perceived importance for clinical decision-making (from a patient perspective) on a scale of 1-9, with mean scores of 7-9 indicating a 'critical' outcome, 4-6 indicating 'important but not critical' and 1-3 indicating 'not important' [6]. The panel identified five 'critical' outcomes, which would take priority in guideline decision-making for all PICO questions: mortality (short-term and long-term), hospitalization, COPD exacerbation, dyspnea, and health-related quality of life (HRQL). Data on non-critical outcomes (gas exchange, lung function, exercise tolerance, sleep quality) were also

collected and considered, however not prioritized in recommendation generation.

For the four PICO questions, the two methodologists (SO, BR) conducted searches of the medical literature with the assistance of a medical librarian, drawing upon and updating literature searches for each PICO question from existing systematic reviews on the topic of LTH-NIV in COPD [7-9]. Medline, Embase, Cochrane CENTRAL, CINAHL, and Web of Science were searched from January 2014 to January 2018 for English-language randomized controlled trials (RCTs) addressing the PICO questions. The search was updated in January 2019. The two methodologists screened the retrieved references for inclusion in the evidence summaries (Supplementary figure 1).

Data from retrieved studies was entered into Revman v.5.3 software. For each PICO, the methodologists, with input from the TF chairs, developed an evidence profile. Following GRADE principles, the TF rated the certainty of evidence for each outcome as 'high,' 'moderate,' 'low,' or 'very low.' The TF initially categorized the certainty of evidence for each outcome as high if it originated from RCTs and low if it originated from observational data. The quality of the evidence was subsequently downgraded by one or two levels if results from individual studies were at serious or very serious risk of bias [10], there were serious inconsistencies in the results across studies [11], the evidence was indirect [12], the data were imprecise [13], or publication bias was thought to be likely.

The TF developed recommendations for each PICO question by working

through the GRADE Evidence to Decision Framework (EtD), which considers the quality of evidence, balance of desirable and undesirable effects, patient values and preferences, resource use, health equity, acceptability of an intervention, and feasibility of implementation [14,15]. Each recommendation was designated as "strong" or "conditional," using the phrasing "we recommend" for strong recommendations and "we suggest" for conditional recommendations [16]. Direction and strength of recommendations was decided by consensus at an in-person meeting September 17, 2018 at the ERS International Congress in Paris.

Manuscript preparation

Following the generation of recommendations, the TF divided up into working groups, which for each PICO question summarized the recommendation, provided a narrative summary of the evidence (highlighting the largest and most relevant clinical trials for each PICO question), issues raised in the EtD framework, and a justification for the final recommendation considering the above, along with implementation considerations and future research directions. Editing and feedback on the manuscript was conducted electronically, and coordinated by the TF chairs. The final wording of all recommendations and justifications was agreed upon the entire TF, and the final manuscript was submitted to the ERS for review and approval.

How to use these guidelines

Due to limitations in the certainty of the available evidence, all four PICO recommendations are weak/conditional, and therefore require consideration of individual preferences, resource considerations, technical expertise, and clinical circumstances prior to implementation in clinical practice. While we have tried to consider a wide spectrum of such factors when making recommendations, we cannot account for all conditions. For each recommendation, we discuss evidence limitations, issues when moving from evidence to recommendations, and implementation concerns. By reading these guidelines, and considering their applicability to their current situation, we hope these ERS guidelines will help patients, clinicians, policy makers, and other health-care stakeholders to make rational, evidence-based, decisions with regard to the use of LTH-NIV in COPD, across a variety of settings. In table 2, we provide a high-level summary of how these guidelines can be applied [17,18].

Results

Evidence summaries (including forest plots from meta-analyses) and EtD tables for each PICO can be found in Supplementary Material 1.

PICO Question 1: Should LTH-NIV be used in stable patients with COPD as compared to not using NIV?

Recommendation: The ERS TF suggests LTH-NIV be used for patients with chronic stable hypercapnic COPD (conditional recommendation, low certainty evidence).

Background: COPD can cause both hypoxemic and hypercapnic CRF resulting in a high impact on mortality and economic burden of disease [19,20]. So far, long-term oxygen therapy (LTOT), which has been shown to improve survival, is the standard of care in COPD patients with hypoxemic CRF. COPD patients with chronic hypercapnia are more likely to be admitted to hospital, and once admitted experience a more rapid clinical deterioration [21,22]. The presence of hypercapnia has been shown to be a determinant of mortality [23-25].

Correcting hypercapnia may be an important intervention aiming at improving the prognosis of these patients. NIV in this setting is increasingly being used [26,27]. The favorable impact of the reduced lung hyperinflation on respiratory muscles workload and the increased ventilatory chemo-sensitivity to carbon dioxide have been demonstrated as the main mechanisms that may explain the effectiveness of NIV in stable hypercapnic COPD patients [28-30].

Many patients with advanced COPD have severe comorbidities (most importantly cardiovascular diseases), which independently impact their

prognosis. Therefore, improving survival in hypercapnic COPD patients is challenging. The inconsistent results evident between early studies [26] are likely due to a number of factors, including heterogeneous patient populations (including different degrees of hypercapnia), different NIV ventilators, varied ventilator settings and interfaces, wide range of NIV application time and patient's compliance.

In 2009, McEvoy et al. randomized 144 severe hypercapnic COPD patients either to NIV+LTOT or LTOT alone and demonstrated a slight survival benefit with NIV (median 28 months vs 20.5 months), but decreased HRQL [31]. The mean inspiratory positive airway pressure (IPAP) was 13 cmH₂O and the mean expiratory positive airway pressure (EPAP) was 5 cmH₂O, which corresponded to an inspiratory pressure support (PS, difference between inspiratory and expiratory pressures) of 8 cmH₂O. There was no decrease in partial pressure of carbon dioxide in arterial blood (PaCO₂) level during follow-up. Subsequent clinical observation studies and randomized cross-over clinical trials reported that targeting maximal reduction of carbon dioxide by high inspiratory pressures and high back-up rates, or so called high-intensity NIV, improved gas exchange, lung function and respiratory muscle function [32-35]. A multicentre RCT included 195 patients with stable chronic hypercapnia (mean PaCO₂ 59mmHg in the NIV group and 58mmHg in the control group) and randomized patients to either LTOT alone or LTH-NIV in addition to LTOT ventilation targeting carbon dioxide reduction (mean IPAP of 22cmH₂O with a mean EPAP of 5 cmH₂O employed to decrease PaCO₂ by at least 20% from baseline

or to achieve $\text{PaCO}_2 < 48\text{mmHg}$). Results showed a 1-year survival benefit in patients randomized to LTH-NIV with an increase in HRQL [36].

Long-term prognosis following hospitalization in COPD is poor, with 5-year mortality rates of around 50% [37]. Therefore, one of the overall goals in the management of COPD is to minimize the number of disease-related hospitalizations, especially in those patients at high risk of developing hypercapnic acute respiratory failure (ARF). LTH-NIV, initiated when the patient is in stable condition, may reduce the number of future hospitalizations in these patients. Clini et al. reported that overall hospital admissions were lower in patients randomized to NIV and LTOT as compared with LTOT alone (-45% vs + 27%) [38]. In the study by Köhnlein et al., a decrease in emergency hospital admissions was observed in the NIV group when compared to the control group (2.2 and 3.1 exacerbation/patient/year, respectively) [36].

Evidence Summary: Overall 13 RCTs (Comparators to NIV are shown in the appendix) evaluated the effect of LTH-NIV on survival in stable hypercapnic patients with COPD; pooled analysis showed that NIV may have little effect on mortality (relative risk [RR] 0.86, 95% confidence interval [CI] 0.58-1.27, low certainty) [31,36,38-48] or hospitalizations (mean difference [MD] 1.26 fewer hospitalizations, 95% CI 0.08-2.59, low certainty) [36,38,49].

Although the presence of hypercapnia is one of the primary indicators to

prescribe LTH-NIV in COPD, data suggest only a limited effect of NIV on this outcome. The pooled data over 12 RCTs showed that PaCO₂ decreased by 3.37mmHg (95% CI 0.99 lower to 5.75 lower, moderate certainty) and partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO₂) increased by 3.09mmHg (95% CI 1.45 higher to 4.74 higher, moderate certainty) following NIV therapy [31,36,39,41,43-50]. This minimal effect may be due to the fact that ventilator settings were not titrated to target normal PaCO₂ levels. In a subgroup analysis of 5 RCTs in which NIV was used to target normal PaCO₂ levels, the PaCO₂ decrease was larger (4.92mmHg reduction, 95% CI 2.90 lower to 6.94 lower) [36,39,46-48]. There was no effect of NIV upon lung function as assessed by forced expiratory volume in one second (FEV₁) (standardized mean difference [SMD] 0.07 higher, 95% CI 0.14 lower to 0.27 higher, low certainty) or forced vital capacity (FVC) (SMD 0.10 higher, 95% CI 0.06 lower to 0.26 higher, low certainty) [31,36,38,39,41,44,46-48,50].

Dyspnea, exercise capacity, and HRQL are recognized as the most important patient-centered outcomes in COPD population. Pooled analysis of 5 RCTs shows that NIV may decrease dyspnea scores (SMD 0.51 lower, 95% CI 0.06 lower to 0.95 lower, moderate certainty) [39,43,46,47,50]. NIV may improve exercise capacity and outcomes of pulmonary rehabilitation by resting chronically fatigued respiratory muscles, ameliorating lung mechanics, and daytime gas exchange [39]. Pooled analysis demonstrated an improvement in 6-minute walk distance (6MWD) (MD 32.03 meters, 95% CI 10.79 to 53.26 meters, moderate certainty), which was higher

than minimal important difference (26 meters) for severe COPD, in those using NIV [36,38,39,41,45-47,49-52].

Seven RCTs evaluated HRQL with a follow-up period ranging between 3 to 12 months; the pooled analysis demonstrated that HRQL was higher with NIV (SMD 0.49 higher, 95%CI 0.01 lower to 0.98 higher, very low certainty) [31,36,39,43,46,47,50]. Included studies had to use one of the multiple validated scales/questionnaires in this population to assess HRQL. Whether NIV using high inspiratory pressure support values might be associated with higher HRQL remains unclear. In the multicenter study of Köhnlein et al, Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire summary scale score, general health perception subscale of Short Form 36 (SF-36) and St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) summary score improved more with NIV than with LTOT alone [36].

The effect of LTH-NIV on sleep quality has been studied to a lesser extent and only based on subjective assessments. Pooled analysis suggested sleep efficiency was slightly lower in those randomized to NIV (SMD 0.55 lower, 95% CI 1.13 lower to 0.03 higher, low certainty), but the clinical relevance of this is unclear due to heterogeneous measurements of sleep [38,41,46]. Minor adverse events such as discomfort, skin damage, or rash were more common with NIV therapy (RR 10.35 95% CI 2.45-43.71, low certainty) when compared to LTOT alone. However, most of these effects are interface-related and may be straightforward to manage [53,54].

Justification: The guideline panel decided on a conditional recommendation for NIV in the setting of stable chronic hypercapnic COPD patient. This recommendation was based on the evidence suggesting improvements in HRQL, dyspnea, and exercise tolerance. Even though the certainty in evidence for these outcomes was low to moderate, all were felt to be very important to patients. The evidence also suggested the possibility of small reductions in mortality and hospitalizations, with LTH-NIV, though there was significant imprecision in the pooled effects. Overall, the benefits were felt to outweigh the potential harms including minor adverse events.

In terms of costs, frequent exacerbations and hospital readmissions account for the greatest part of economic burden in COPD patients, and economic data from the included trials suggest that NIV is cost-effective, especially in patients with frequent exacerbations and hospital admissions. Historically, LTH-NIV has been shown to reduce disease-related cost by decreasing the rate of outpatient visits, the hospital admissions, and the length of stay in the hospital [55]. The overall cost-effectiveness of NIV therapy depends on further variables such as strategy for initiating NIV and close monitoring and follow-up including home care. LTH-NIV has evolved over the last 20 years and today's technology gives us the opportunity to monitor, even remotely, many physiological parameters by built-in software systems of NIV devices [56]. While in higher developing countries there has been a widespread use of LTH-NIV, in the countries with lower income economies, financial constraints may be a major limiting factor for patients who may benefit of LTH-NIV,

including those with stable COPD [57].

PICO Question 2: Should LTH-NIV be used after an episode of acute hypercapnic respiratory failure in patients with COPD as compared to not using NIV?

Recommendation: The ERS TF suggests LTH-NIV be used in patients with COPD following a life-threatening episode of acute hypercapnic respiratory failure requiring acute NIV, if hypercapnia persists following the episode (conditional recommendation, low certainty evidence).

Background:

Severe COPD patients with chronic hypercapnia are most likely to experience re-hospitalization after a life-threatening episode of acute on chronic respiratory failure. These so-called "revolving doors" patients, are often discharged with a PaCO₂ above 55 mmHg after a decompensated or compensated episode of respiratory acidosis due to COPD exacerbation on the background of at least two hospital admission episodes in the previous year [55,58].

Four RCTs have evaluated the use of LTH-NIV after acute hypercapnic respiratory failure (AHRF) [59-62]. The first clinical trial randomized 40 patients with severe stable COPD (PaCO₂ ≥55 mm Hg) after hospital discharge from AHRF to NIV or standard treatment for 2 years. The use of NIV was not associated with a

reduction in mortality but improved several physiological (e.g. arterial PaCO₂ and PaO₂, 6MWD, mean pulmonary artery pressure), patient-centered (e.g. anxiety, depression, dyspnea) and healthcare centered (e.g. hospitalization rates) outcomes [59]. The second trial was a pilot RCT designed to compare continuation of NIV from hospital to home, with sham continuous positive airway pressure (CPAP) used as control, in severe COPD patients who had survived an acute episode treated with NIV and showed persistent hypercapnia at discharge (mean PaCO₂ ~50 mmHg). A total of 47 patients were randomized and the proportion of patients developing an acute exacerbation during the time course of the study was statistically higher in the CPAP group. Of note, 8/23 (35%) of the LTH-NIV patients were withdrawn from the study before completion [60].

Two larger RCTs investigated the clinical efficacy of NIV as a bridging treatment from hospital to the home following a life-threatening exacerbation of COPD requiring acute NIV. In the RESCUE trial, 201 COPD patients admitted to hospital with a life-threatening episode of AHRF and prolonged hypercapnia (mean PaCO₂ ~48 mmHg) greater than 48 hours after termination of ventilatory support were randomized to NIV in addition to LTOT or LTOT alone. After one year, there was no difference between the two groups in the primary outcome of time to readmission or death. Although NIV was effective in reducing daytime and nighttime PaCO₂, a similar reducing in PaCO₂ was observed in the control group [61].

The HOT-HMV trial studied 116 COPD patients with persistent hypercapnia ($\text{PaCO}_2 > 53 \text{ mmHg}$) at 2 to 4 weeks after a life-threatening episode of acute on chronic respiratory failure treated with acute NIV, were randomized to receive LTH-NIV, in addition LTOT, or LTOT alone. The NIV+LTOT group, compared to the LTOT group, resulted in an increased time to readmission or death within 12 months (4.3 months vs. 1.4 months) [62].

It is difficult to translate the results from the earlier studies into advice for the practicing clinician due to the small sample sizes, lack of standard definition of acute COPD exacerbation, and lower pressure support levels compared to the later studies. However, major clinical interest was raised by the latter trials, which despite similar trial design and primary outcome measure had differing results in terms of admission-free survival. It is likely that the higher level of PaCO_2 at enrolment (mean 48 mmHg vs. 53 mmHg), the higher exacerbations rate prior to enrolment and the timing selection of patients with persistent hypercapnia at 2-4 weeks following a life-threatening exacerbation were major determinants of the enhanced outcome in the HOT-HMV trial. Conversely, the early within-hospital assessment of hypercapnia in the RESCUE trial may have led to the inclusion of a subset of patients with spontaneously reversible hypercapnia who do not take benefits from LTH-NIV treatment and consequently a better prognosis. The trajectory of recovery of hypercapnia is likely to have an influence on the outcome and the timing of this recovery needs clarification [24].

Another RCT evaluated the effects of stopping NIV after 6 months post-hospitalization, finding that patients who remained hypercapnic after 6 months of therapy had clinical worsening and reduced 6MWD after stopping NIV, compared to those who continued, indicating the importance of careful selection of patients who will continue to benefit from LTH-NIV [63].

Evidence summary

Use of LTH-NIV after ARF was not associated with a reduction in mortality (RR 0.92, 95% CI 0.67 to 1.25, low certainty), but may reduce exacerbations (SMD 0.19 SD, 95% CI -0.40 to 0.01 SD, low certainty) and hospitalizations (RR 0.61, 95% CI 0.30 to 1.24, very low certainty) though the study by Cheung *et al*, at high risk of bias, and with unclear definition of acute exacerbation, makes interpretation of these outcomes difficult. Reassuringly, sensitivity analysis excluding Cheung *et al*. does not significantly affect the conclusions made for these outcomes. Similarly, NIV may be associated with improvements in dyspnea scores measured using Medical Research Council Dyspnea score (MD 0.8 points lower, 95% CI 2.17 lower to 0.58 higher, low certainty) and HRQL measured using SRI (MD 2.89 higher, 95% CI 1.03 lower to 6.8 higher) but these results are limited by imprecision and are of low certainty. NIV likely reduces PaCO₂ (MD -3.41 mmHg, 95% CI -4.09 to -2.73, moderate certainty).

Justification of recommendation

The recommendation was primarily based upon the desirable effects of LTH-

NIV after a life-threatening episode of acute on chronic respiratory failure, which suggest a small potential reduction in exacerbations and hospitalizations, though the overall certainty of evidence is low, primarily due to imprecision as well as reservations about the risk of bias. The TF considered indirect evidence from PICO Q1 with regard to minor adverse effects and resources required to help to inform the recommendations here, and noted that reassuringly similar desirable effects of NIV were seen in the COPD population both in stable (PICO 1) and in post-ARF phase (PICO 2), with few undesirable effects seen. Other outcome data from PICO Q1 was used for Q2 analysis or recommendation generation. Similarly the TF considered that the potential significant variability in values and trade-offs between mortality and HRQL with the use of NIV may play a role in shared decision-making about its use in this population, and ultimately the acceptability of NIV as an intervention. The TF considered the resources used similar to that in PICO Q1, though the feasibility of initiating NIV post-exacerbation may be higher, as in some centers clinical pathways exist post discharge to facilitate initiation of LTH-NIV. Considering all of the above in light of the limitations of the evidence, the TF panel chose to make only a conditional recommendation for the use of LTH-NIV after ARF. Lastly, there was discussion that patients may continue to improve for several weeks post-exacerbation; for this reason, reassessment of hypercapnia 2-4 weeks after the initial episode, as was done in the HOT-HMV trial, could be considered to identify those patients who are most likely to benefit from LTH-NIV.

PICO Question 3: When using LTH-NIV in COPD patients, should NIV settings be titrated to normalize or at least cause a significant reduction in PaCO₂ as compared to titrating not according to PaCO₂ levels?

Recommendation: The ERS TF suggests titrating LTH-NIV to normalize or reduce PaCO₂ levels in patients with COPD (conditional recommendation, very low certainty evidence).

Background: In the last two decades, a number of published RCTs aimed at exploring the role of LTH-NIV in those with hypercapnic COPD, however most did not specifically target normalization or significant reduction in PaCO₂ or directly address nocturnal alveolar hypoventilation. High-intensity NIV, a form of pressure-limited controlled ventilation, that combined stepwise titration of IPAP up to 30 cmH₂O with an high back up rate just below the patient's spontaneous breathing frequency, was introduced as a novel therapeutic option in an attempt to maximally decrease elevated PaCO₂ to normal levels and, at the same time, to achieve the total control of the patient's spontaneous respiratory activity aiming for substantial rest of the diaphragm [35,64,65]. Given to the greater capability of correcting nocturnal alveolar hypoventilation, high-intensity NIV has been reported to be more efficient in terms of clinical and physiological benefits (reduction of nocturnal and diurnal

PaCO₂ levels; improvement in FEV₁, patient-reported exercise-related dyspnea score, 6MWD and HRQL) than conventional "low-intensity" NIV. Paradoxically, delivery of higher levels of pressure support was associated with better compliance to the treatment, probably as consequence of a greater subjective benefits perceived by chronically symptomatic patients [64-67].

A strategy based on the combination of high pressure support levels and low backup rate –termed "high-pressure" NIV- has been shown to provide the same physiological and clinical improvement in stable hypercapnic COPD compared with "high-intensity" NIV, suggesting that the use of a high backup rate is not necessary to achieve these benefits in such patients [67]. However, the number of patients in this study was considerably small requiring further investigations.

In consideration of the greater hemodynamic impact of "high-intensity" NIV as compared to "low intensity" NIV - positive intrathoracic swing pressures-induced decrease in right heart preload and elevated lung volume-induced increase in pulmonary vascular resistance, detrimental cardiovascular effects (i.e. reduced cardiac output) could develop under very high IPAP levels in very selected phenotypes of COPD patients especially if pre-existing severe cardiovascular diseases coexist [64,65]. However, the clinical significance of these effects needs further evaluation. Although it appears that high inspiratory pressure NIV leads to a reduction in hypercapnia, the impact on some patient important outcomes, such as sleep quality, is less certain [66,67].

Finally, it should be considered that the definition of hypercapnia used amongst the studies targeting NIV to PaCO₂ normalization in stable hypercapnic COPD patients was quite different, sometimes with very low mean baseline PaCO₂ levels [61]. Independently from the baseline degree of hypercapnia, a normalization of elevated PaCO₂ levels is unlikely to be achieved in all COPD patients even under high IPAP levels.

Evidence Summary: Even if one short-term trial reported physiologic benefits of NIV targeted to reduce chronic hypercapnia, we did not find any long-term RCTs directly comparing LTH-NIV strategies targeting PaCO₂ reduction in those with chronic COPD versus those that did not. For this reason, to address this question, we considered subgroup analysis from PICO 1 comparing studies that targeted normalization of PaCO₂ as compared to studies that did not target normalization.

Pooled analysis of five RCTs demonstrated that while “high-intensity” NIV decreases PaCO₂ levels at 6 weeks (MD -4.93 mmHg, 95% CI -7.43 to -2.42, low certainty) as compared to “low-intensity” NIV, there was no effect on HRQL as assessed by the SRI (MD 0.95 points higher, 95% CI 8.33 lower to 6.42 higher, low certainty) in the “high intensity” subgroup [34,64-66]. There was no effect demonstrated with “high-intensity” NIV on FEV₁ (MD 0.04 L higher, 95% CI 0.34 lower to 0.42 higher, low certainty), 6MWD (MD 14 meters higher, 95% CI 70.42 lower to 98.42 higher, low certainty), sleep comfort measured by VAS scale (MD 1cm

higher, 95% CI 28.42 lower to 30.42 higher; very low certainty) or PaO₂ levels at 6 weeks (MD 3.4 mmHg higher, 95% CI 2.39 lower to 9.19 higher, low certainty).

Justification: The TF panel decided on a conditional recommendation for targeted reduction of PaCO₂ in COPD patients with persistent hypercapnic respiratory failure. Although the benefit was uncertain, this recommendation was driven by the minimal potential harms of targeted PaCO₂ reduction [64,65] though it is recognized that this is unlikely to be achieved in all patients. While there is low certainty of evidence of benefit, the anticipated harms have not been clearly demonstrated, and as such the panel felt the overall balance favored the intervention. Setting NIV to target a reduction in PaCO₂ may require more time spent in hospital [34], and therefore possibly increase costs and decrease feasibility of NIV, however, adherence was significantly better using this strategy.

PICO Question 4: When using LTH-NIV in COPD patients, should we use fixed pressure modes as compared to adaptive or auto-titrating pressure modes?

Recommendation: The ERS TF suggests using fixed pressure support mode as first-choice ventilator mode in patients with COPD using LTH-NIV (conditional recommendation, very low certainty evidence).

Background:

In general, classical modes of LTH-NIV comprise both pressure-targeted and volume-targeted NIV. During pressure-targeted NIV the inspiratory pressure is set, while the delivered inspiratory volumes vary according to the impedance of the respiratory system and the patient's respiratory efforts. In contrast, during volume-targeted NIV, a predetermined inspiratory volume is set, while inspiratory pressures are variable. Accordingly, the physiological advantage of volume-targeted NIV is the stability of tidal volume, while pressure-targeted NIV is advantageous regarding leak compensation when the inspiratory flow is increased in case of leak-related dropping pressure. Even though, physiological and short-term clinical studies indicate that pressure-targeted NIV is better tolerated due to less varying peak inspiratory pressures, both modes are reported to be comparably effective in providing non-invasive ventilation, though the majority of studies have investigated heterogeneous patient cohorts and not exclusively patients with COPD [68-75]. Long-term studies comparing currently available ventilator modes do not exist, limiting the potential for strong conclusions. However, nearly all studies providing evidence for the use of LTH-NIV in COPD in PICO Q1 and PICO Q2 used pressure-targeted modes rather than volume-targeting modes of NIV, making pressure volume modes the *de facto* standard in LTH-NIV for COPD.

Recent developments seek to combine the advantages of volume- and pressure-targeted NIV, while avoiding their disadvantages [76]. In addition, there is a

physiological rationale supporting the interest in continuously adapting ventilator parameters to fluctuating patient needs during the night and also over the long term. In addition, upper airway patency may vary with body position and sleep stage, especially during rapid eye movement (REM) sleep. Respiratory mechanics may also change as an individual's disease worsens over time. Ideally, LTH-NIV aims to deliver the adequate inspiratory pressure support to achieve targeted minute ventilation and sufficient expiratory pressure for complete stabilization of the upper airway.

The so called adaptive or auto-titrating modes have been designed to achieve these objectives even if applied with different software. There was also the hope that automatically identifying adequate settings for a given patient would allow implementation of NIV in non-specialized centers, thus favoring the widespread application of the technique. Conversely, there are certain complications and pitfalls related to these hybrid modes as depicted in detail elsewhere [76].

Evidence summary:

Six RCTs compared adaptive or auto-titrating pressure modes (eg. iVAPS™, Resmed, Australia; AVAPS™, Philips, US) to classical pressure support modes [77-82]. These studies were generally not blinded, and of short duration, prohibiting assessment of long-term outcomes such as mortality or hospitalizations. Six studies demonstrated that use adaptive or auto-titrating modes may result a small reduction

in PaCO₂ (MD 1.95 mmHg lower, 95% CI 4.29 mmHg lower to 0.40 mmHg higher, low certainty) and little to no difference in oxygenation (SMD -0.04, 95% CI -0.33 to 0.26, low certainty) compared to conventional NIV. Adaptive or auto-titrating modes did not significantly improve HRQL using the SGRQ or the SRI (SMD 0.28, 95% CI -0.66 to 0.10 SD, low certainty evidence), sleep quality measured using a variety of validated instruments (SMD -0.14, 95% CI -0.53 to 0.26 SD, very low certainty), or exercise tolerance (SMD -0.1, 95% CI -0.51 to 0.30, low certainty compared to conventional fixed modes of NIV).

Adherence to NIV was equivalent when comparing adaptive or auto-titrating modes to conventional assist modes in five studies [77-81]. Regarding patient-centered outcomes, no improvement in self-reported tolerance [78,80] or self-reported comfort [77,78] was achieved with the newer modes. One study used a specific questionnaire to assess acceptability, but again no difference was demonstrated [82].

Justification

While the pooled analyses suggests a small potential benefit to adaptive or auto-titrating modes in PaCO₂ reduction, and acceptable adherence, our recommendation is conditional for fixed modes owing to substantial uncertainty of the effects of adaptive or auto-titrating modes, and the heterogeneity across studies for algorithms, brands of devices and lack of detailed information regarding the way

adaptive modes function. Moreover, there is uncertain risk of harm with adaptive/auto-titrating modes when there is severe air leak, a common clinical scenario, as adaptive modes require the ventilator to accurately measure/estimate tidal volumes [76]. This raises safety concerns, as inappropriate low volumes could be delivered in this situation, resulting in hypoventilation. The short follow-up of the available trials means there is little data on this potentially serious risk. Furthermore, there may be substantial additional cost to patients to upgrade to a machine equipped with these newer ventilatory modes if a patient is already using an older ventilator; however for patients starting with new devices the costs may be similar.

Narrative Questions

1. Do other factors impact the effectiveness of LTH-NIV in COPD?

i. Patient related factors

Age and comorbidities

The impact of age of a patient on outcome of LTH-NIV has not been evaluated. Previous RCTs excluded patients above 75 or 80 years old [31,38,44], more recently studies have not made age exclusion criteria, however, the elderly consisted of a very small proportion of the eligible subjects and the average age was mid-sixties [36,61,62]. Köhnlein et al. excluded patients with “impaired general condition that could preclude regular follow-up visits” when evaluating survival benefit in stable COPD patients [36]. Borel et al., [83] in multivariate analysis of

prospective, observational, survey (213 subjects, oldest age patient 76 years old) showed that older age is independently associated with poorer prognosis. Age itself cannot be considered an exclusion criterion. However, associated mental and/or physical disability and a lack of sufficient help of care-givers may significantly impair the efficacy of LTH-NIV. This issue should be addressed by the providers.

All but one RCT [61] excluded subjects with comorbidities such as: malignancy, severe heart failure, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), obesity, unstable angina [31,36,38,44, 48, 60, 62, 63]. As a result, the studied population was very homogenous, pure COPD, so called "respiratory COPD" [84]. It is, therefore, difficult to answer whether the coexistence of the main COPD comorbidities has any impact on efficacy of LTH-NIV. However, the pathophysiological effect of airway positive pressure can provide additional positive outcomes in COPD patients with comorbidities, specifically, patients with pulmonary congestion or central apnea due to heart failure, hypoventilation in obese patients and OSAS. Borel et al. demonstrated better prognosis in obese subjects versus non-obese, moreover, the effect was independent on coexisting OSAS [83]. There was no benefit of the use of LTH-NIV in COPD patients with heart failure, however, it is worthy noticing that in the cohort of Borel et al. the proportion of subjects with heart failure; and hypertension was higher in the obese group with better prognosis than in the non-obese group with worse outcomes [83].

Cachexia is a frequent comorbidity in COPD and is associated with respiratory muscle atrophy-induced dysfunction [84]. Borel et al. found that lower body mass index (BMI) is independently associated with poorer prognosis [83]. The majority of RCTs average BMI was about 25 kg/m² and subjects with BMI <19 kg/m² practically were not enrolled. However, two RCTs on LTH-NIV after acute exacerbation, which enrolled subject with relatively low BMI 19 kg/m² [60] and 21 kg/m² [62], demonstrated significant prolongation of the time to readmission due to acute exacerbation. Finally, a previous study has demonstrated weight gain following NIV commencement, and this was particularly true for cachectic patients [85]. This suggests that cachectic COPD patients who usually suffer from severe dyspnea and weakness of the respiratory muscles may benefit from LTH-NIV .

In summary, comorbidities are not contraindications to LTH-NIV. Obese patients and patients with overlap syndrome (COPD+OSAS) make up the subgroup, which may benefit the most from LTH-NIV V. The initiation of LTH-NIV in patients with advanced COPD requires a high amount of motivation and cooperation and it is necessary to allow the patient sufficient time to adapt to NIV, especially when high inspiratory pressures are used [2].

Adherence

Adherence to therapy has a key role in the efficacy of LTH-NIV. However, there is no clear picture of the relationship between the number of hours per night

use and the outcomes [38]. Mean compliance in RCTs which showed survival benefits of LTH-NIV were 4.5 [31] and about 6h/d [36], respectively. However, McEvoy et al. found the survival advantage was found to be better in the per-protocol analysis (subjects with compliance > 4h/d, 60% of all) than in intention to treat analysis [31]. Conversely, Struik et al., found no correlation between number of hours of NIV per night and decrease in PaCO₂ [61]. One uncontrolled trial demonstrated that adherence higher than 5 h/d improves survival in obese, but not non-obese COPD patients [83]. Interestingly, authors found high adherence over 9 h/d was a marker of worse prognosis. One explanation is increased dependence on NIV is due to the worsening of the patient status. A minimum use of 5 hours per night was found to be needed to reach significant change in PaCO₂ after three months of treatment in the meta-analysis using individual patient's data of all studies on LTH-NIV [7]. In conclusion, 5 hours of NIV per day would be a reasonable target however if patients do not achieve this, they may still receive clinical benefit.

ii. Equipment related factors

Many technical details with home ventilators, masks, tubes and humidification can decrease tolerance, efficacy and produce secondary effects, affecting adherence to the treatment [1,86]. NIV can be delivered at home for COPD patients through nasal, oronasal, or full face mask. Although nasal masks offer greater patient comfort, they often have the problem of oral leaks especially during sleep, which in

turn influence alveolar ventilation and sleep quality [1]. Currently, prescribers in Europe reported using oronasal masks more often as alveolar ventilation is much better with these than nasal masks, especially when high IPAP levels are used [27,87,88]. Full-face masks can serve as a supplement or an alternative to existing ventilation masks in the event of problems with pressure ulcers. Patients with frequent cough or abundant secretions either chronically or during an exacerbation usually do not tolerate oronasal masks and may use a nasal mask temporarily. There is no evidence that a particular interface guarantees greater benefit from LTH-NIV, so the choice should be carefully tailored to the patient choice.

Home ventilators can be used with a single circuit ventilation system with vented masks. The advantage of single circuits is their lower weight compared to double circuit systems and simpler handling, which is particularly important at home.

Circuits with expiratory valves can be also used. The expiration valve is located within the tubing circuit or in the ventilator. In an experimental study, the use of active valve circuits was associated with more efficient PaCO₂ reduction when compared to leak port circuits [90], but it remains unclear how this is translated in clinical long-term application.

Ventilators without battery will be used when NIV is used for less time per 24 hours. If the patient uses it for a longer duration (approximately 12h / day depending on individual circumstances) a ventilator with internal battery should be considered.

However, upgrading to a device with an internal battery does incur a significantly greater cost and this added burden may be not be feasible across a range of health systems with lower income economies. As a matter of the fact, the ventilator-dependence threshold for transitioning to a device with an internal battery may be variable among the different countries [57].

Active humidification is sometimes suggested for NIV [91] as it may improve adherence and comfort, but there is not clear consensus on whether or not additional heat and humidity are always necessary when the upper airway is not bypassed, such as in NIV. Thus, it could be added if mucosal dryness becomes an issue. Two systems, active humidification through a heated humidifier (HH) and passive humidification through a heat and moisture exchanger (HME), are available for warming and humidifying gases. Use of an HME is not beneficial in patients on NIV with intentional leaks, as the patient does not exhale enough tidal volume to replenish heat and moisture to adequately condition the inspired gas. HME may add additional work of breathing and use of an HME increases dead space and PaCO_2 and may increase ventilatory requirements [92]. With HH and intentional leaks, aerosolize contaminated condensate may increase the risk for infection.

iii. Additional therapies

Supplemental oxygenation (LTOT+NIV)

Usually CRF in the course of COPD starts with hypoxemia and the first modality of treatment is LTOT, which improves survival [93]. The aim of oxygen therapy when added to LTH-NIV is to maintain the adequate oxygenation if this is not achieved by the correction of hypoventilation. The clinician needs to be aware that dose of oxygen which maintains oxygen saturation when awake can be insufficient during sleep with NIV.

Pulmonary rehabilitation

Pulmonary rehabilitation (PR) is a cost-effective treatment for patients with COPD with the associated benefits of improved HRQL and increased exercise capacity [94-96]. Studies showed an increase in exercise tolerance with the addition of NIV whilst exercising [97-101]. Unfortunately, according to recent systematic reviews and British Thoracic Society (BTS) guidelines the benefits from using NIV during exercise training as add-on treatment to PR in patients with COPD were unclear, probably because of insufficient pressures applied [102-105].

Conversely, the addition of nocturnal LTH-NIV to daytime PR in COPD stable patients is likely to give more benefits. Garrod and co-workers [43] performed the first study evaluating nocturnal NIV+PR to PR alone non hypercapnic or hypoxic patients. They showed arterial blood gas (ABG) values improved in the NIV+PR

group they also had a greater improvement in exercise tolerance and HRQL than PR alone. Duiverman et al. [106] compared PR to PR+NIV over 2 years in hypercapnic severe COPD in a RCT. PR+NIV improved HRQL, mood, dyspnea, ABG's, exercise tolerance and prevented as rapid decline of lung function. However, exacerbation frequency and mortality were not significantly different between groups. Coquart et al. [107] found home based PR in patients with NIV is feasible. They compared PR in patients on nocturnal CPAP, nocturnal NIV, LTOT or no additional equipment. They showed that the NIV group significantly increased walking distance when compared to the other conditions. Marquez-Martin and co-workers [50] performed a RCT over 12 weeks comparing groups allocated to either PR, NIV and PR+NIV. Patients reportedly received 6-8 hours per night of NIV. There were improvements in exercise capacity for the PR and PR+NIV groups but not the NIV group alone. There were improvements in ABG's for the NIV and NIV+PR groups and the improvement were greater in the NIV+PR group.

There is a lack of data on enhancing of LTH-NIV by PR; however, the addition of PR to nocturnal NIV in COPD may have potential benefits of increasing exercise capacity and HRQL.

Strategies to manage bronchopulmonary secretions

Consideration may be given to the use of airway clearance techniques for patients with COPD in both acute and stable disease, however current studies

suggest that the benefits achieved may be small [108]. Airway clearance techniques in COPD patients may decrease hospitalizations [109]. It is logical that being free of secretions would help with adherence to NIV as there would be less coughing which can be a barrier to the use of ventilatory support. Moreover, being secretion free reduces the resistance of airways, and consequently improves ventilation, which may also contribute to improvements in ABG's. Mechanical insufflation-exsufflation devices are used in patients with NIV. There is no evidence that these devices increase cough effectiveness in patients with COPD [110], unless they have respiratory muscle weakness. However, no studies have compared LTH-NIV versus LTH-NIV and airway clearance techniques in patients with COPD.

Mucolytics are potentially useful for the management of COPD in patients that have tenacious secretions. A Cochrane review [111] and meta-analysis [112] found that mucolytic therapy led to an increase possibility of being exacerbation free compared to placebo. However, due to much heterogeneity between the studies, these data should be interpreted with caution. More recently, a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline [113] recommends an oral mucolytic in patients with moderate to severe airflow obstruction and exacerbations despite optimal inhaled therapy. No studies have compared LTH-NIV versus LTH-NIV and mucolytics in patients with COPD. However, it would seem reasonable to treat patients who complain of secretion retention to prevent secretions being a barrier to LTH-NIV in COPD.

2. How can clinicians monitor and follow-up patients during LTH-NIV?

The recommendation of using high inspiratory pressure levels in COPD receiving LTH-NIV is to achieve a substantial decrease in PaCO₂. The key thing is to document a reduction in PaCO₂ during NIV. More sophisticated monitoring should be reserved for cases when expected results with NIV are not achieved. In a recent preliminary study, pressure titration with simplified methods in a cohort of COPD-OSAS overlap patients achieved similar clinical effectiveness in terms of change in 3-month daytime PaCO₂, HRQL and sleep quality compared to polysomnography-based pressure titration [114].

The American Sleep Association recommends for the follow-up the assessment of clinical symptoms and an analysis of oxygenation and PaCO₂ values during wakefulness and quiet breathing [115]. The outpatient control, with associated cost savings is possible following a strict protocol based on symptoms, ABG assessment, and simple monitoring tools [116]. Clinical evaluation should be focused on symptoms of nocturnal hypoventilation and discomfort with the device [1].

Nocturnal gas exchange monitoring (continuous oxygen saturation and transcutaneous PCO₂ (PtcCO₂) measure) is common in clinical practice [1,61,62, 117,118]. Since home-ventilated COPD patients often receive oxygen therapy with NIV negating the usefulness of oxygen saturation with pulse oximetry (SpO₂)

monitoring for detecting nocturnal hypoventilation. On the other hand, isolated values of daytime PaCO₂ cannot rule out nocturnal hypoventilation, particularly in neuromuscular patients [119]. Nocturnal monitoring with PtcCO₂ allows detecting nocturnal hypoventilation as there is minimal drift with modern devices [120]. In the recent HOT-HMV trial, there was a statistically significant reduction in nocturnal PtcCO₂ levels on the night after initiation of noninvasive ventilation, which reportedly persisted to 12 months [62]. Finally, uncontrolled nocturnal hypoventilation seems to be related to increased risk of exacerbations and pulmonary hypertension [121]. End tidal carbon dioxide monitoring should never be used to approximate PaCO₂ in patients with COPD during spontaneous breathing or NIV and is even less reliable in patients with invasive ventilation [122,123]

In recent years, improvements introduced by manufacturers in their models have led these devices to act both as ventilators and monitors. Data stored in the internal memory of such devices provide information about compliance, pattern of usage, respiratory rate, percentage of patient triggered breaths, leakage, and in some models, "breath to breath" display of pressure and flow time waveforms. Changes in some of the recorded parameters (eg. respiratory rate and patient triggered breaths) in the preceding days have been able to predict exacerbations in COPD patients receiving LTH-NIV [124]. In addition, some manufacturers have developed algorithms for automatic estimation of leaks and residual upper airway obstructions (UAO). Residual UAO is common in patients undergoing nocturnal NIV

[125] and their lack of correction has been associated with increased mortality in amyotrophic lateral sclerosis patients [126]. UAO estimation by algorithms showed reasonable accuracy compared with PSG and manual scoring [127]. For the near future, technical advances in this field would allow to integrate them in telemedicine programs, although specific studies in COPD home ventilated patients are lacking. Interestingly, telemonitoring added to standard care did not alter time to next acute hospital admission, increase hospital admissions and home visits overall, and did not improve HRQL in a cohort of patients with CRF in a randomized crossover trial [128].

Finally, patient-ventilator asynchrony (PVA) may occur during the night. Theoretically, these events can compromise the effectiveness of the ventilation, but their importance remains unknown, mainly for two reasons: the absence of validated guidelines containing the classification of PVA and the scoring procedure in home mechanically ventilated patients, and the limited number of studies addressing this issue, with conflicting results. In a small cohort of COPD patients receiving NIV at home, the adjustments directed towards the decrease in PVA improved morning breathlessness [129]. However, in another study PVA has been demonstrated to have no impact on overnight gas exchange during set-up of LTH-NIV [130].

In summary, monitoring of COPD patients on LTH-NIV is focused on the control of nocturnal hypoventilation with overnight CO₂ monitoring. Further research on patient ventilator interactions is needed.

Conclusion

The TF developed actionable recommendations for 4 PICO questions, and narrative summaries for 2 other questions. These recommendations are accompanied by discussions of implementation considerations and suggestions for future research (Table 3).

This clinical practice guideline was produced using comprehensive GRADE methodology. Each PICO question was informed by a comprehensive systematic review and certainty of evidence evaluated in order to guide discussion. Recommendation generation was performed using the Evidence-to-Decision process to ensure all relevant considerations were incorporated. One limitation in this guideline is the lack of patient input for PICO questions and outcome prioritization. Despite this, the TF panel specifically tried to focus and prioritize patient-centered outcomes from available literature data, such as dyspnea, quality of sleep and HRQL and use these outcomes to drive recommendation generation. Given the limitations of the evidence, decisions about implementing LTH-NIV in COPD for many patients will depend upon resource constraints— whether or not NIV is funded by insurers, whether acclimation takes place in hospital or a sleep lab, etc. The feasibility of these recommendations may thus vary across health systems.

Our recommendations, based on the best available evidence, can guide the

management of chronic hypercapnic respiratory failure in COPD patients aimed at improving patient outcomes. However, they should be interpreted as conditional recommendations and should be implemented based on patient-related factors, including individual values and preferences. Adequately designed and executed RCTs that properly measure and report all patient-important outcomes are still needed. We anticipate significant progress in the field of LTH-NIV in the forthcoming years and as such these recommendations will require re-evaluation in the future.

REFERENCES

1. Windisch W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M, Guideline Commission. German national guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation: revised edition 2017–part 1. *Respiration* 2018;96(1):66-97.
2. Windisch W, Geiseler J, Simon K, Walterspacher S, Dreher M, Guideline Commission. German national guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation–revised edition 2017: part 2. *Respiration* 2018;96(2):171-203.
3. Rochweg B, L Brochard, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raouf S. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilaiton for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50:1602426.
4. Schwarz SB, Magnet FS, Windisch W. Why high-intensity NPPV is favourable to low-intensity NPPV: clinical and physiological reasons. *COPD* 2017; 14(4):389-95.
5. Masefield S, Vitacca M, Dreher M, Kampelmacher M, Escarrabill J, Paneroni M, Powell P, Ambrosino N. Attitudes and preferences of home mechanical ventilation users from four European countries: an ERS/ELF survey. *ERJ Open Res* 2017;3:00015-2017.

6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011 Apr 1;64(4):395-400.
7. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein RS, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in stable COPD: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2014 Feb 1;108(2):329-37.
8. Shen G, Shen X, Shen J, He L, Xu Y, Liu R. Effects of long-term non-invasive ventilation in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of 16 randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2016 Jan 1;9(2):468-84.
9. Dretzke J, Moore D, Dave C, Mukherjee R, Price MJ, Bayliss S, Wu X, Jordan RE, Turner AM. The effect of domiciliary noninvasive ventilation on clinical outcomes in stable and recently hospitalized patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:2269.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011 Apr 1;64(4):407-15.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-

- Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011 Dec 1;64(12):1294-302.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011 Dec 1;64(12):1303-10.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011 Dec 1;64(12):1283-93.
14. GRADE Working Group. Guideline Development Tool. 2014.
<https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html> Date last accessed: September 20, 2018.
15. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ, GRADE working group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 353: i2089.
16. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation – determinants of a recommendation's

direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726–735

17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A et al (2008)
Going from evidence to recommendations. *BMJ* 336(7652):1049–1051
18. Rochwerg B, Alhazzani W, Jaeschke R. Clinical meaning of the GRADE rules.
Intensive Care Med. 2014 Jun 1;40(6):877-9.
19. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD.
Respiratory medicine. 2007 Aug 1;101(8):1613-24.
20. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ,
Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M, Aldington S. Epidemiology and costs
of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal.* 2006
Jan 1;27(1):188-207.
21. Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Franklin KA, Midgren B, Ekström MP.
Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic
obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respir
Res.* 2014 Mar 13;15:30. doi: 10.1186/1465-9921-15-30.
22. Saraiva C, Abreu T, Neves D, Rodrigues F. Mortality Predictive Factors in
Subjects With COPD After a Pulmonary Rehabilitation Program: A 3-Year
Study. *Respir Care.* 2016 Sep;61(9):1179-85. doi: 10.4187/respcare.04477.
23. Connors AF jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ,
Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute
exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT

- Investigators (Study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Oct; 154(4 Pt 1): 959-67.
24. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med* 1997 Mar; 102(83):239-44.
25. Foucher P, Baudouin N, Merati M, Pitard A, Bonniaud P, Reybet-Degat O, Jeannin L. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 1998 Jun;113(6):1580-7.
26. Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2015 Jun;9(3):295-308. doi: 10.1586/17476348.2015.1035260.
27. Crimi C, Noto A, Princi P, Cuvelier A, Masa JF, Simonds A, Elliott MW, Wijkstra P, Windisch W, Nava S. Domiciliary Non-invasive Ventilation in COPD: An International Survey of Indications and Practices. *COPD*. 2016 Aug;13(4):483-90. doi: 10.3109/15412555.2015.1108960.
28. Nava S, Fanfulla F, Frigerio P, Navalesi P. Physiologic evaluation of 4 weeks of nocturnal nasal positive pressure ventilation in stable hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2001;68(6):573-83.
29. Turkington PM, Elliott MW. Rationale for the use of non-invasive ventilation in chronic ventilatory failure. *Thorax*. 2000 May;55(5):417-23.

30. Windisch W, Dreher M, Storre JH, Sorichter S. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: physiological effects on spontaneous breathing. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 Feb 28;150(2-3):251-60.
31. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, Esterman A, Ellis EE, Catcheside PG, O'Donoghue FJ, Barnes DJ, Grunstein RR; Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2009 Jul;64(7):561-6
32. Windisch W, Vogel M, Sorichter S, Hennings E, Bremer H, Hamm H, Matthys H, Virchow JC Jr. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO₂. *Respir Med.* 2002 Aug;96(8):572-9.
33. Windisch W, Kostić S, Dreher M, Virchow JC Jr, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest.* 2005 Aug;128(2):657-62.
34. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax.* 2010 Apr;65(4):303-8.
35. Windisch W, Haenel M, Storre JH, Dreher M. High-intensity non-invasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int J Med Sci* 2009; 6:72-76.

36. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, 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.
37. Hoogendoorn M, Hoogeven RT, Rutten-van Mölken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011 Mar;37(3):508-15.
38. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, Ambrosino N; Rehabilitation and Chronic Care Study Group, Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO), The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002 Sep;20(3):529-38
39. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Jansen DF, Kerstjens HA, Zijlstra JG, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive ventilation in addition to rehabilitation in hypercapnic patients with COPD. *Thorax* 2008 Dec;63(12):1052-7.
40. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, Hill NS. Nocturnal positive -pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991 Dec; 144(6):1234-9.
41. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month

controlled trial. Mayo Clin Proc 1996 Jun; 71(6):533-42.

42. Kaminski D, Sliwinski P, Bielen P, Zielinski J. Noninvasive positive pressure ventilation in COPD patients with hypercapnic respiratory failure. *Pneumonol Alergol Pol* 1999; 67(1-2):45-52.
43. Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Oct;162(4 Pt 1):1335-41
44. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, Santolaria F. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000 Dec; 118(6):1582-90
45. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, Gan WQ, Man SF. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest* 2007 Jan; 131(1):156-63.
46. Bhatt SP, Peterson MW, Wilson JS, Durairaj L. Noninvasive positive pressure ventilation in subjects with stable COPD: a randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8:581-9.
47. Shebl RE, Abderaboh MM. Bi-level positive airway pressure ventilation for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2015; 64(2):395-398.
48. Zhou L, Li X, Guan L, Chen J, Guo B, Wu W, Huo Y, Zhou Z, Liang Z, Zhou Y,

Tan J, Chen X, Song Y, Chen R. Home noninvasive positive pressure ventilation with built in software in stable hypercapnic COPD: a short-term prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 Apr; 12:1279-1286.

49. Chiang LL, Liu CY, Ho SC, Sheng TF, Yu CT, Lin HC, Kuo HP. Efficacy of nocturnal nasal positive pressure ventilation in hypercapnic patients with severe obstructive lung diseases. *Chang Gung Med J* 2004 Feb; 27(2):98-106
50. Marquez-Martin E, Ruiz FO, Ramos PC, Lopez-Campos JL, Azcona BV, Cortes EB. Randomized trial of non-invasive ventilation combined with exercise training in patients with chronic hypercapni failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2014 Dec; 108(12):1741-51.
51. Schneeberger T, Stegemann A, Schoenheit-Kenn U, Jarosch I, Gloeckl R, Kohnlein T, Kenn K. Nocturnal non invasive ventilation as an adjunct for pulmonary rehabilitation in patients with very severe COPS- a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:A2851.
52. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(3):250-255.
53. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009 Jan;54(1):71-84.
54. Brill AK. How to avoid interface problems in acute noninvasive ventilation.

Breathe. 2014 Sep 1;10(3):230-42.

55. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax*. 2003 Oct;58(10):867-71.
56. Lujan M, Lalmolda C, Ergan B. Basic concepts for tidal volume and leakage estimation in non-invasive ventilation. *Turk Thorac J*. 2019; 20(2): 140-4.
57. Skoczyński S, Scala R, Navalesi P. Survey on accessibility and real-life application of noninvasive ventilation. *ERJ Open Res*. 2018 Nov 2;4(4).
58. Lun CT, Tsui MS, Cheng SL, Chan VL, Leung WS, Cheung AP, Chu CM. Differences in baseline factors and survival between normocapnia, compensated respiratory acidosis and decompensated respiratory acidosis in COPD exacerbation: A pilot study. *Respirology*. 2016 Jan;21(1):128-36.
59. Xiang PC, Zhang X, Yang JN, Zhang EM, Guo WA, Ju LX, Zhang S, Zhu WJ, Lei T, Cheng XS. [The efficacy and safety of long term home noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2007 Oct;30(10):746-50.
60. Cheung AP, Chan VL, Liong JT, Lam JY, Leung WS, Lin A, Chu CM. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 May;14(5):642-9.
61. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, Cobben NA,

- Vonk JM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014 Sep;69(9):826-34.
62. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, Dowson L, Duffy N, Gibson GJ, Hughes PD, Hurst JR, Lewis KE, Mukherjee R, Nickol A, Oscroft N, Patout M, Pepperell J, Smith I, Stradling JR, Wedzicha JA, Polkey MI, Elliott MW, Hart N. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2177-2186
63. Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC, Kink E, Kirchheiner K, Kohansal R, Schmidt I, Hartl S. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med*. 2011 Mar;105(3):427-34
64. Lukácsovits J, Carlucci A, Hill N, Ceriana P, Pisani L, Schreiber A, Pierucci P, Losonczy G, Nava S. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):869-75. doi: 10.1183/09031936.00056111.
65. Duiverman ML, Maagh P, Magnet FS, Schmoor C, Arellano-Maric MP, Meissner A, Storre JH, Wijkstra PJ, Windisch W, Callegari J. Impact of High-Intensity-NIV on the heart in stable COPD: a randomised cross-over pilot study. *Respir Res*. 2017 May 2;18(1):76. doi: 10.1186/s12931-017-0542-9.

66. Dreher M, Ekkernkamp E, Walterspacher S, Walker D, Schmoor C, Storre JH, Windisch W. Noninvasive ventilation in COPD: impact of inspiratory pressure levels on sleep quality. *Chest*. 2011 Oct;140(4):939-945.
67. Murphy PB, Brignall K, Moxham J, Polkey MI, Davidson AC, Hart N. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:811-8. doi: 10.2147/COPD.S36151.
68. Windisch W, Storre JH, Sorichter S, Virchow Jr JC. Comparison of volume- and pressure-limited NPPV at night: a prospective randomized cross-over trial. *Respir Med* 2005;99:52-9.
69. Tuggey JM, Elliott MW. Randomised crossover study of pressure and volume non-invasive ventilation in chest wall deformity. *Thorax* 2005;60:859-64.
70. Mehta S, McCool FD, Hill NS. Leak compensation in positive pressure ventilators: a lung model study. *Eur Respir J* 2001; 17:259–67.
71. Meecham Jones DJ, Wedzicha JA. Comparison of pressure and volume preset nasal ventilator systems in stable chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1993;6:1060–4.
72. Elliott MW, Aquilina R, Green M, Moxham J, Simonds AK. A comparison of different modes of noninvasive ventilatory support: effects on ventilation and inspiratory muscle effort. *Anaesthesia* 1994;49:279–83.
73. Schönhofer B, Sonneborn M, Haidl P, Bohrer H, Köhler D. Comparison of two

different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device. *Eur Respir J* 1997;10: 184–91.

74. Smith IE, Shneerson JM. Secondary failure of nasal intermittent positive pressure ventilation using the Monnal D: effects of changing ventilator. *Thorax* 1997;52:89.

75. Storre JH, Bohm P, Dreher M, Windisch W. Clinical impact of leak compensation during non-invasive ventilation. *Respir Med* 2009; 103:1477-1483.

76. Arellano-Maric MP, Gregoretta C, Duivermann M, Windisch W. Long-term volume-targeted pressure-controlled ventilation: sense or nonsense? *Eur Respir J*. 2017 Jun 22;49(6). pii: 1602193

77. Crisafulli E, Manni G, Kidonias M, Trianni L, Clini EM. Subjective sleep quality during average volume assured pressure support (AVAPS) ventilation in patients with hypercapnic COPD: a physiological pilot study. *Lung*. 2009;187(5):299-305. doi: 10.1007/s00408-009-9167-1.

78. Oscroft NS, Ali M, Gulati A, Davies MG, Quinnell TG, Shneerson JM, Smith IE. A randomised crossover trial comparing volume assured and pressure preset noninvasive ventilation in stable hypercapnic COPD. *COPD*. 2010;7(6):398-403. doi: 10.3109/15412555.2010.528084.

79. Oscroft NS, Chadwick R, Davies MG, Quinnell TG, Smith IE. Volume assured versus pressure preset non-invasive ventilation for compensated ventilatory

failure in COPD. *Respir Med.* 2014 Oct;108(10):1508-15. doi:

10.1016/j.rmed.2014.07.010

80. Storre JH, Matrosovich E, Ekkernkamp E, Walker DJ, Schmoor C, Dreher M, Windisch W. Home mechanical ventilation for COPD: high-intensity versus target volume noninvasive ventilation. *Respir Care.* 2014;59(9):1389-97. doi:

10.4187/respcare.02941

81. Ekkernkamp E, Storre JH, Windisch W, Dreher M. *Respiration.* 2014;88(4):270-6.

Impact of intelligent volume-assured pressure support on sleep quality in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized, crossover study. doi: 10.1159/000364946.

82. Nilius G, Katamadze N, Domanski U, Schroeder M, Franke KJ. Non-invasive ventilation with intelligent volume-assured pressure support versus pressure-controlled ventilation: effects on the respiratory event rate and sleep quality in COPD with chronic hypercapnia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*

2017;12:1039-1045. doi: 10.2147/COPD.S126970. eCollection 2017.

83. Borel JC, Pepin JL, Pison C, Vesin A, Gonzalez-Bermejo J, Court-Fortune I, Timsit JF. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology* 2014; 19(6):857–865.

84. Dudgeon D, Baracos VE. Physiological and functional failure in chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure and cancer: a

debilitating intersection of sarcopenia, cachexia and breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016; 10(3):236-41.

85. Budweiser S, Heinemann F, Meyer K, Wild PJ, Pfeifer M. Weight gain in cachectic COPD patients receiving non-invasive positive pressure ventilation. *Respir Care* 2006; 51(2):126-132.
86. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM; PAC-COPD Study Group. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011 May;66(5):430-7.
87. Arnal JM, Texereau J, Garnero A. Practical insight to monitor home NIV in COPD patients. *COPD* 2017 Aug; 14(4):401-410.
88. Navalesi P, Fanfulla F, Frigerio P, Gregoretta C, Nava S. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with the three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med* 2000; 28(6):1785-1790.
89. Callegari J, Magnet FS, Taubner S, Berger S, Schwarz SB, Windisch W, Storrer JH. Interfaces and ventilator settings for long-term noninvasive ventilation in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 Jun 28; 12:1883-1889.

90. Storre JH, Huttman SE, Ekkernkamp E, Walterspacher S, Schmoor C, Dreher M, Windisch W. Oxygen supplementation in noninvasive home mechanical ventilation: The crucial roles of CO₂ exhalation systems and leakages. *Respir Care* 2014; 59(1):113-120.
91. American Association for Respiratory Care, Restrepo RD, Walsh BK. Humidification during invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2012 May; 57(5):782-8.
92. Lellouche F, Maggiore SM; Deye N, Taille S, Pigeot J, Harf A, Brochard L. Effect of the humidification device on the work of breathing during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2002; 28(11):1582-1589.
93. Hardinge M, Annandane J, Bourne S, Cooper B, Evans A, Freeman D, Green A, Hippolyte S, Knowles V, Mac Nee W, McDonnell L, Pye K, Suntharalingam J, Vora V, Wilkonson T; British Thoracic Society Home Oxygen Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70:i1-i43.
94. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8):e13-64.

95. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2):CD003793.
96. Puhan MA, Gimeno-Sants E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 12:CD005305.
97. Vitacca M, Kaymaz D, Lanini B, Vaghegghini G, Ergün P, Gigliotti F, Ambrosino N, Paneroni M. Non-invasive ventilation during cycle exercise training in patients with chronic respiratory failure on long-term ventilatory support: A randomized controlled trial. *Respirology* 2018; 23(2):182-189.
98. Costes F, Agresti A, Court-Fortune I, Roche F, Vergnon JM, Barthelemy JC. Noninvasive ventilation during exercise training improves exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2003; 23(4):307-13
99. Keilty SE, Ponte J, Fleming TA, Moxham J. Effect of inspiratory pressure support on exercise tolerance and breathlessness in patients with severe stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49(10):990-4.
100. Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D, Hamnegard CH, Sherwood R, Polkey MI, Moxham J. Proportional assist ventilation as an aid to exercise

training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):853-9.

101. Dreher M, Storre JH, Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *Eur Respir J* 2007; 29(5):930-6.
102. Menadue C, Piper AJ, vant Hul AJ, Wong KK. Non-invasive ventilation during exercise training for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (5):CD007714.
103. Ricci C, Terzoni S, Gaeta M, Sorgente A, Destrebecq A, Gigliotti F. Physical training and noninvasive ventilation in COPD patients: a meta-analysis. *Respir Care* 2014; 59(5):709-17.
104. Camillo CA, Osadnik CR, van Remoortel H, et al. Effect of "add-on" interventions on exercise training in individuals with COPD: a systematic review. *ERJ Open Res* 2016; 2(1).
105. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, Greening NJ, Heslop K, Hull JH, Man WD, Morgan MD, Proud D, Roberts CM, Sewell L, Singh SJ, Walker PP, Walmsley S; British Thoracic Society Pulmonary Rehabilitation Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68 Suppl 2:ii1-30

106. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2011; 12:112.
107. Coquart JB, Le Rouzic O, Racil G, Wallert B, Grosbois JM. Real-life feasibility and effectiveness of home-based pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease requiring medical equipment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12:3549-3556.
108. Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, Holland AE. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3): CD008328.
109. Burudpakdee C, Seetasith A, Kauffman G, Carlin B, Coppolo D, Suggett J. A real-world study of 30-day exacerbation outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients managed with Aerobika OPEP. *Pulmonary Therapy*, 2017; 3(1):163-171.
110. Winck JC, Gonçalves MR, Lourenco C, Viana P, Almeida J, Bach JR. Effects of mechanical insufflation-exsufflation on respiratory parameters for patients with chronic airway secretion encumbrance. *Chest*, 2004; 126(3):774-80.

111. Poole P, Chong J, and Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7):CD001287.
112. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD*, 2017. 14(5): p. 552-563.
113. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, Criner GJ, Hurst JR, Miratvilles M, Papi A, Rabe KF, Rigau D, Sliwinski P, Tonia T, Vestbo J, Wilson KC, Krishnan JA. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*, 2017. 50(3).
114. Patout M, Arbane G, Cuvelier A, Muir JF, Hart N, Murphy PB. Polysomnography versus limited respiratory monitoring and nurse-led titration to optimise non-invasive ventilation set-up: a pilot randomised clinical trial. *Thorax*. 2019; 74(1):83-86.
115. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Deliberations of the Sleep Apnea Definitions*

Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597–619.

116. Schwarz SB, Callegari J, Hamm C, Windisch W, Magnet FS. Is outpatient control of long-term non-invasive ventilation feasible in chronic obstructive pulmonary disease patients? *Respiration*. 2018; 95(3):154-160.
117. Storre JH, Magnet FS, Dreher M, Windisch W. Transcutaneous monitoring as a replacement for arterial PCO₂ monitoring during nocturnal non-invasive ventilation. *Respiratory medicine*. 2011 Jan 1; 105(1):143-50.
118. Storre JH, Steurer B, Kabitz HJ, Dreher M, Windisch W. Transcutaneous PCO₂ monitoring during initiation of noninvasive ventilation. *Chest*. 2007 Dec 1;132(6):1810-6.
119. Nardi J, Prigent H, Adala A, et al. Nocturnal oximetry and transcutaneous carbon dioxide in home ventilated neuromuscular patients. *Respir Care* 2012;57(9):1425-30
120. Aarrestad S, Tollefsen E, Kleiven AL, Qvarfort M, Janssens JP, Skjønsberg OH. Validity of transcutaneous PCO₂ in monitoring chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation. *Respir Med* 2016; 112:112–118.
121. Kitajima T, Marumo S, Shima H, Shirata M, Kawashima S, Inoue D, Katayama Y, Itotani R, Sakuramoto M, Fukui M. Clinical impact of episodic nocturnal hypercapnia and its treatment with noninvasive positive pressure

ventilation in patients with stable advanced COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Mar 6; 13:843-853.

122. Huttmann SE, Windisch W, Storre JH. Techniques for the measurement and monitoring of carbon dioxide in the blood. *Ann Am Thor Soc* 2014;11(4):645-652.

123. Schwarz SB, Windisch W, Magnet FS, Schmoor C, Karagiannidis C, Callegari J, Huttmann SE, Storre JH. Continuous non-invasive PCO₂ monitoring in weaning patients: Transcutaneous is advantageous over end-tidal PCO₂. *Respirology* 2017; 22(8):1579-1584.

124. Borel JC, Pelletier J, Taleux N, Briault A, Arnol N, Pison C, Tamisier R, Timsit JF, Pepin JL. Parameters recorded by software of noninvasive ventilators predict COPD exacerbation: a proof-of-concept study. *Thorax* 2015; 70(3):284-285.

125. Aarrestad S, Qvarfort M, Kleiven AL, Tollefsen E, Skjonberg OH, Janssens JP. Sleep related respiratory events during non-invasive ventilation of patients with chronic hypoventilation. *Respir Med* 2017; 132:210-216.

126. Georges M, Attali V, Golmard JL, Morélot-Panzini C, Crevier-Buchman L, Collet JM, Tintignac A, Morawiec E, Trosini-Desert V, Salachas F, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Reduced survival in patients with ALS with upper

airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Oct; 87(10):1045-50

127. Georges M, Adler D, Contal O, Espa F, Perrig S, Pepin JL, Janssens JP. Reliability of apnea-hypopnea index measured by a home bi-level pressure support ventilator versus a polysomnographic assessment. *Respiratory Care* 2015; 60(7):1051-56.
128. Chatwin M, Hawkins G, Panicchia L, Woods A, Hanak A, Lucas R, Baker E, Ramhmadany E, Mann B, Riley J, Cowie MR, Simonds AK. Randomized crossover trial of telemonitoring in chronic respiratory patients (TeleCRAFT trial). *Thorax* 2016 Apr; 71(4):305-11.
129. Adler D, Perrig S, Takahashi H, Espa F, Rodenstein D, Pépin JL, Janssens JP. Polysomnography in stable COPD under non-invasive ventilation to reduce patient-ventilator asynchrony and morning breathlessness. *Sleep Breath* 2012; 16(4):1081–1090.
130. Ramsay M, Mandal S, Suh ES, Steier J, Douiri A, Murphy PB, Polkey M, Simonds A, Hart N. Parasternal electromyography to determine the relationship between patient-ventilator asynchrony and nocturnal gas exchange during home mechanical ventilation set-up. *Thorax* 2015; 70(10):946-52.

Table 1. Recommendations for PICO (target population-intervention-comparator-outcome) questions.

| Question | Recommendation |
|--|--|
| Should LTH-NIV be used in stable patients with COPD as compared to not using NIV? | The ERS TF suggests LTH-NIV be used for patients with chronic stable hypercapnic COPD (conditional recommendation, low certainty evidence). |
| Should LTH-NIV be used after an episode of acute hypercapnic respiratory failure in patients with COPD as compared to not using NIV? | The ERS TF suggests LTH-NIV be used in patients with COPD following a life-threatening episode of acute hypercapnic respiratory failure requiring acute NIV, if hypercapnia persists following the episode (conditional recommendation, low certainty evidence). |

| | |
|---|---|
| <p>When using LTH-NIV in COPD patients, should NIV settings be titrated to normalize or at least cause a significant reduction in PaCO₂ as compared to titrating not according to PaCO₂ levels?</p> | <p>The ERS TF suggests titrating LTH-NIV to normalize or reduce PaCO₂ levels in patients with COPD (conditional recommendation, very low certainty evidence).</p> |
| <p>When using LTH-NIV in COPD patients, should we use fixed pressure modes as compared to adaptive or auto-titrating pressure modes?</p> | <p>The ERS TF suggests using fixed pressure support mode as first-choice ventilator mode in patients with COPD using LTH-NIV (conditional recommendation, very low certainty evidence).</p> |

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, LTH-NIV: Long-term home noninvasive ventilation, PaCO₂: Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, ERS TF: European Respiratory Society Task Force.

Table 2. Reproduced from Reference 14.

| | Strong recommendation | Weak recommendation |
|-----------------------|---|---|
| For patients | Most individuals in this situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not. | The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not. |
| For clinicians | Most individuals should receive the recommended course of action. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and | Different choices are likely to be appropriate for different patients and therapy should be tailored to the individual patient's circumstances. Those circumstances may include the patient or family's values and preferences. |

| | | |
|--------------------------|---|--|
| | preferences. | |
| For policy-makers | The recommendation can be adapted as policy in most situations including for the use as performance indicators. | Policy making will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary between regions. Performance indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place. |

Table 3. Future high-priority research questions.

| | |
|--|---|
| <p><i>PICO 1</i> <i>LTH-NIV in chronic stable hypercapnic COPD</i></p> | <p>Strategies for initiating NIV. It is obvious that ventilator setting and acclimatization to NIV are crucial for effectiveness, including better adherence. NIV may be initiated in the hospital or at home. In-hospital initiation can be easily performed in some centers; however, it is more expensive and complex.</p> |
| | <p>The benefits of NIV in subgroups of patients with COPD. The variability of both adherence and treatment response may vary according to different clinical phenotypes. Indeed, it seems that the response is better in those patients with PaCO₂ > 50mmHg and PaCO₂ reduction to normal following NIV. A phenogrouping strategy of hypercapnic COPD subgroups is needed for better defined the populations to be prioritized in further studies.</p> |
| | <p>The impact of comorbid conditions in this population e.g. the effect of obesity, OSA-overlap, cardiovascular diseases, and clinical frailty upon clinical outcome.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Assessment of other underestimated factors, such as lack of social support and patient-ventilator asynchrony, which may impact the effectiveness of LTH-NIV.</p> |
| | <p>Cost effectiveness studies reporting the health economic value of LTH-NIV in chronic stable COPD.</p> |
| <p><i>PICO 2</i> <i>LTH-NIV in COPD following an episode of acute hypercapnic respiratory failure</i></p> | <p>Developing more accurate criteria for identifying patients who are likely to benefit from LTH-NIV, such as severity of illness (hypothesis that treatment of higher PaCO₂ at initiation will drive greater clinical benefits), trajectory of hypercapnia recovery after exacerbation (as some patients return to eucapnia more rapidly than others) and treatment response (e.g. early reduction in PaCO₂ level after starting LTH-NIV, with the hypothesis that greater reduction in PaCO₂ will drive greater clinical benefit).</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Physiological and biological mechanisms of action of LTH-NIV: physiological mechanisms determining reduction in PaCO₂; the biological effects of PaCO₂ reduction in chronic hypercapnia upon immune, pulmonary vasculature, and skeletal muscle; biological mechanisms determining reduction in exacerbation; and physiological mechanisms determining enhanced sleep quality.</p> |
| | <p>The effects of NIV upon mental health and cognition upon patients, including effects upon HRQL and , cognitive function after an acute hypercapnic respiratory failure, the relationship between HRQL and cognitive function upon adherence and acceptability of LTH-NIV.</p> |
| | <p>Health service delivery research to promote the delivery of LTH-NIV after an acute hypercapnic respiratory failure to the right patient at the right time and prevent the 'overuse' or 'underuse' of the treatment.</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Assessment of novel home treatments, e.g. high flow humidified nasal oxygen, that are capable of reducing PaCO₂ in stable hypercapnic COPD patients.</p> |
| <p>PICO 3 LTH-NIV to normalize or reduce PaCO₂</p> | <p>The impact of NIV ventilator strategy targeted to maximise PaCO₂ reduction compared to conventional ventilator modes on long-term clinical outcomes (i.e. hyperinflation, exacerbations, cardiovascular complications, hospitalisations, survival, costs, patient's adherence).</p> |
| <p>PICO 4 Fixed pressure vs new adaptive/auto-titrating modes in LTH-NIV</p> | <p>The role of adaptive/auto-titrating modes to improve the long-term outcome of COPD, acute exacerbation vs chronic stable hypercapnic COPD and optimization of overnight ventilation, especially in specific subgroups in which ventilatory requirements may vary substantially overnight.</p> <p>The assessment of auto-EPAP modes (in addition to adaptive/auto-titrating modes) in the sub-group of patients with COPD-OSA overlap syndrome</p> |

| | |
|--|--|
| | The clinical efficacy and cost effectiveness of of auto-titrating modes in the inpatient vs outpatient settings avoiding the need for hospitalization to initiate NIV, thereby increasing access to NIV. |
|--|--|

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, EPAP: Expiratory positive airway pressure, HRQL : Health related quality of life, LTH-NIV: Long-term home noninvasive ventilation, OSA: Obstructive sleep apnea, PaCO₂: Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, ERS TF: European Respiratory Society Task Force

Appendix. Study comparators in trials included for PICO Question 1.

| Trials (Author, year) | Comparator* |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| Duiverman 2008 | Standard of care |
| Köhnlein 2014 | Standard of care (LTOT if indicated) |
| Eman Shebi 2015 | Standard of care |
| Zhou 2017 | Standard of care |
| Strumpf 1991 | Standard of care |
| Gay 1996 | Sham NIV |
| Kaminski 1999 | LTOT alone |
| Garrod 2000 | Standard of care |
| Casanova 2000 | Standard of care |
| Clini 2002 | LTOT alone |
| Sin 2007 | Sham NIV |
| McEvoy 2009 | LTOT alone |
| Bhatt 2013 | Standard of care |

*Standard of care consists of pharmacological (inhaled and systematic treatments) and if present, nonpharmacological (pulmonary rehabilitation) therapies for the management of COPD.

LTOT: Long term oxygen therapy, NIV: Noninvasive ventilation.

GRADE Evidence Profile – Q1: NIV vs usual care in stable patients with COPD

| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|--------------|----------------------|----------------------|----------------|-----------------|---------------------------|---|---|------------|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Long-term NIV | usual care | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Mortality (follow up: range 3 months to 12 months) | | | | | | | | | | | | |
| 13 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 78/422 (18.5%) | 101/415 (24.3%) | RR 0.86 (0.58 to 1.27) | 34 fewer per 1,000 (from 66 more to 102 fewer) |  LOW | CRITICAL |
| Number of Hospitalizations (follow up: range 3 months to 12 months) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ^a | not serious ^c | not serious | serious ^b | none | 154 | 154 | - | MD 1.26 fewer (2.59 fewer to 0.08 more) |  LOW | CRITICAL |
| Quality of Life (higher is better) (follow up: range 3 months to 12 months; assessed with: Multiple validated scales) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | randomised trials | serious ^a | serious ^d | not serious | serious ^b | none | 244 | 244 | - | SMD 0.49 SD higher (0.01 lower to 0.98 higher) |  VERY LOW | CRITICAL |
| Change in Dyspnea Score (assessed with: lower is better) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | not serious | none | 92 | 96 | - | SMD 0.51 SD lower (0.95 lower to 0.06 lower) |  MODERATE | CRITICAL |
| Change in PaCO2 (follow up: range 3 months to 12 months; assessed with: mmHg) | | | | | | | | | | | | |
| 12 | randomised trials | serious ^a | not serious ^c | not serious | not serious | none | 374 | 373 | - | MD 3.37 mmHg lower (5.75 lower to 0.99 lower) |  MODERATE | IMPORTANT |
| Change in PaO2 (follow up: range 3 months to 12 months; assessed with: mmHg) | | | | | | | | | | | | |
| 9 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | not serious | none | 278 | 277 | - | MD 3.09 mmHg higher (1.45 higher to 4.74 higher) |  MODERATE | IMPORTANT |
| Change in FEV1 (follow up: range 3 months to 12 months; assessed with: % or L) | | | | | | | | | | | | |
| 10 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^e | none | 366 | 374 | - | SMD 0.07 SD higher (0.14 lower to 0.27 higher) |  LOW | IMPORTANT |
| Change in FVC (follow up: range 3 months to 12 months; assessed with: & or L) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^e | none | 287 | 296 | - | SMD 0.1 SD higher (0.06 lower to 0.26 higher) |  LOW | IMPORTANT |
| Change in 6 minute walk distance (follow up: range 3 months to 12 months; assessed with: metres) | | | | | | | | | | | | |

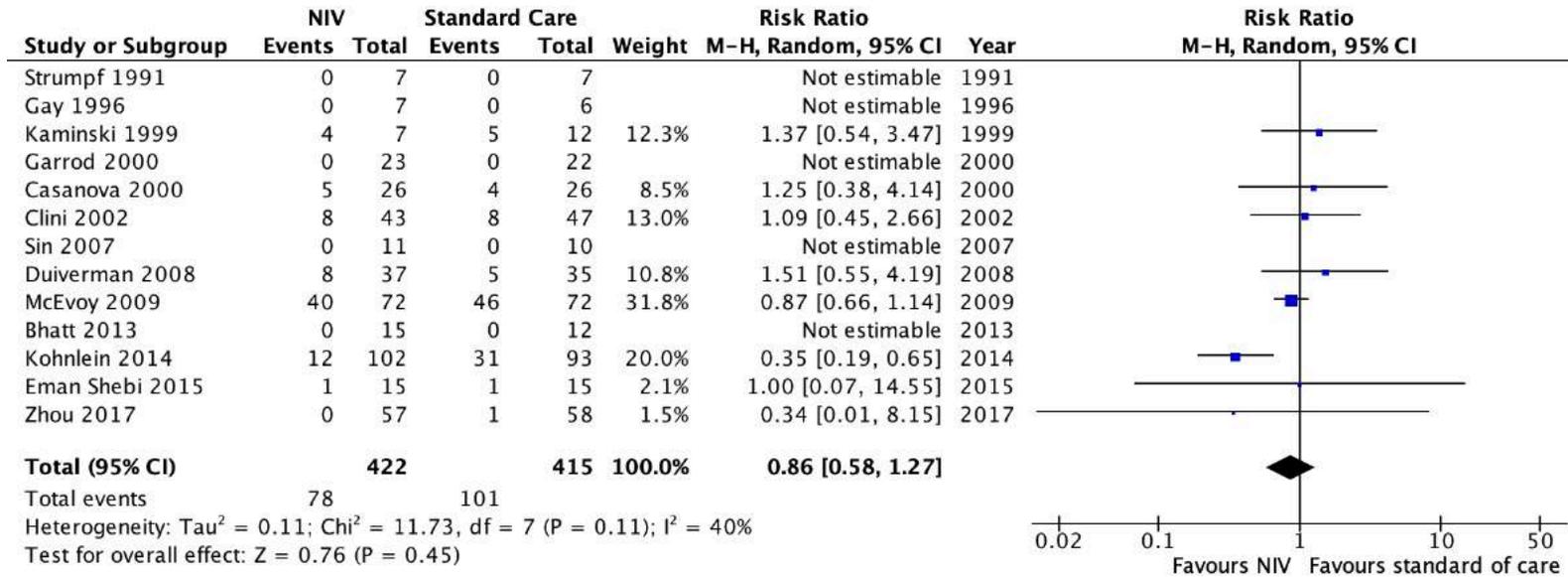
| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|--|-------------------|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|--------------|--------------------------|---|---|------------|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Long-term NIV | usual care | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| 10 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | not serious | none | 256 | 260 | - | MD 32.03 metres higher (10.79 higher to 53.26 higher) |  MODERATE | IMPORTANT |
| Change in Sleep Efficiency (follow up: range 3 months to 12 months) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^f | none | 61 | 65 | - | SMD 0.55 SD lower (1.13 lower to 0.03 higher) |  LOW | IMPORTANT |
| Minor Adverse Events (follow up: range 3 months to 12 months; assessed with: discomfort, skin break or rash) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ^a | not serious | serious ^a | not serious | none | 27/189 (14.3%) | 0/175 (0.0%) | RR 10.35 (2.45 to 43.71) | 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer) |  LOW | IMPORTANT |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; SMD: Standardised mean difference

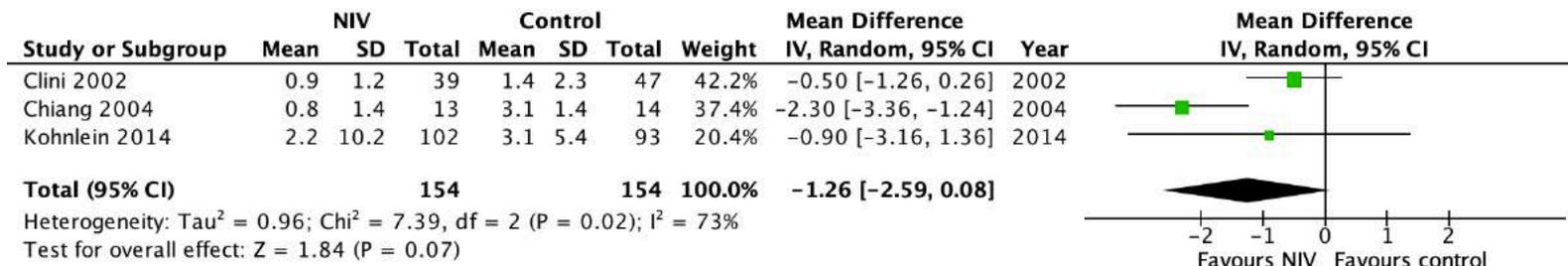
Explanations

- Most trials unblinded, variable lost-to-follow up which was significant in some included trials.
- Wide confidence intervals that do not exclude significant harm.
- High Isquared (>70%) however in most included studies point estimate is on the side of benefit.
- High Isquared (>70%) and variable effects between studies.
- No effect, however confidence intervals don't exclude significant benefit or harm.
- Wide confidence intervals that do not exclude benefit.
- Varying importance and severity of these minor adverse effects.

Forest plot 1: Mortality



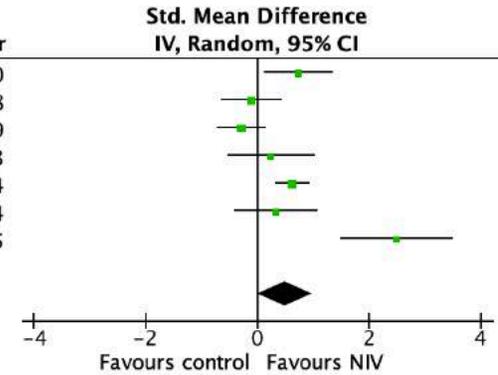
Forest plot 2: Hospitalizations



Forest plot 3: Quality of Life

| Study or Subgroup | NIV | | Standard Care | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year | |
|-----------------------|------|------|---------------|------------|-------|--------|--|---------------------------|------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Total | | | | |
| Garrod 2000 | 24.1 | 17.4 | 23 | 11.8 | 15.8 | 22 | 14.4% | 0.73 [0.12, 1.33] | 2000 |
| Duiverman 2008 | -3.6 | 12.3 | 24 | -2.3 | 10.4 | 32 | 15.2% | -0.11 [-0.64, 0.42] | 2008 |
| McEvoy 2009 | 5 | 13 | 50 | 10 | 21.3 | 40 | 16.3% | -0.29 [-0.71, 0.13] | 2009 |
| Bhatt 2013 | 0.6 | 2.58 | 15 | -0.1 | 3.1 | 12 | 12.8% | 0.24 [-0.52, 1.00] | 2013 |
| Kohnlein 2014 | 7.5 | 21.1 | 102 | -6 | 22.2 | 93 | 17.3% | 0.62 [0.33, 0.91] | 2014 |
| Marquez-Martin 2014 | 1.1 | 0.85 | 15 | 0.83 | 0.75 | 15 | 13.2% | 0.33 [-0.39, 1.05] | 2014 |
| Eman Shebi 2015 | 12 | 4.9 | 15 | 1 | 3.6 | 15 | 10.7% | 2.49 [1.50, 3.47] | 2015 |
| Total (95% CI) | | | 244 | 229 | | | 100.0% | 0.49 [-0.01, 0.98] | |

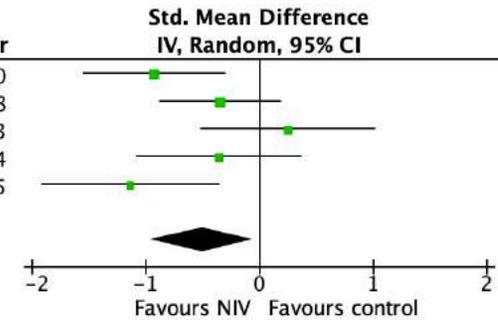
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.35$; $\chi^2 = 34.92$, $df = 6$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 83\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.93$ ($P = 0.05$)



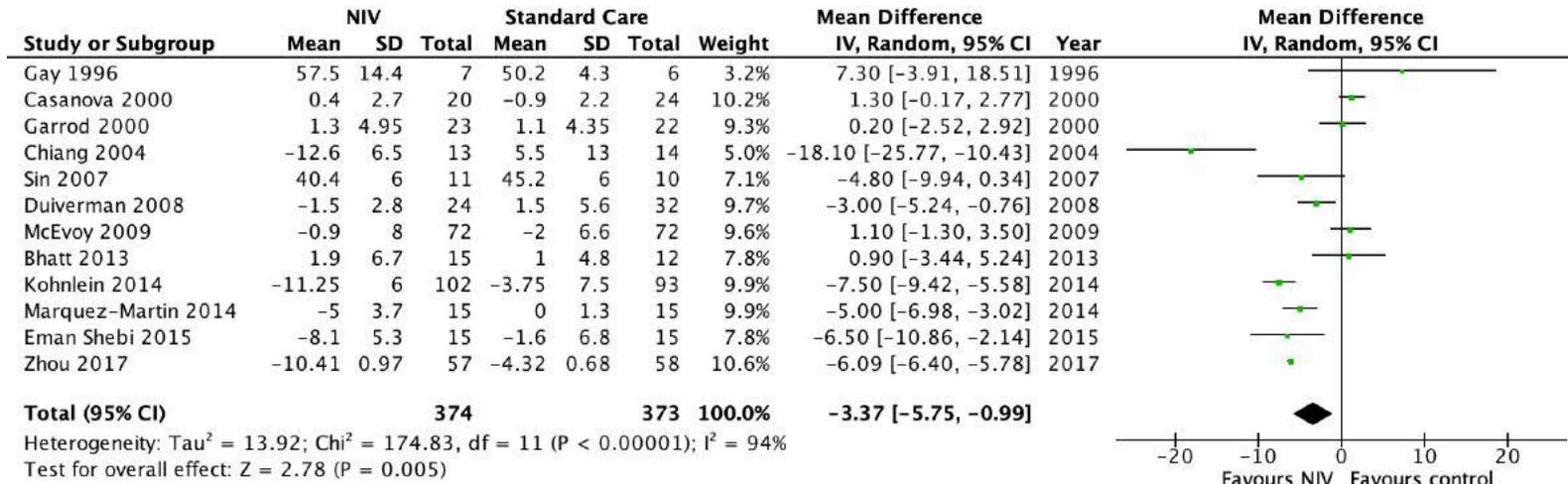
Forest plot 4: Dyspnea

| Study or Subgroup | NIV | | Standard Care | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year | |
|-----------------------|-------|------|---------------|-----------|-------|--------|--|-----------------------------|------|
| | Mean | SD | Mean | SD | Total | | | | |
| Garrod 2000 | -4.94 | 8.37 | 23 | 1.65 | 5.11 | 22 | 21.7% | -0.93 [-1.55, -0.31] | 2000 |
| Duiverman 2008 | -1.5 | 4.5 | 24 | 0 | 4.1 | 32 | 24.3% | -0.35 [-0.88, 0.19] | 2008 |
| Bhatt 2013 | -3.4 | 4.7 | 15 | -4.7 | 5.4 | 12 | 17.8% | 0.25 [-0.51, 1.01] | 2013 |
| Marquez-Martin 2014 | -2 | 1.5 | 15 | -1.5 | 1.2 | 15 | 18.8% | -0.36 [-1.08, 0.36] | 2014 |
| Eman Shebi 2015 | -1.1 | 1.1 | 15 | -0.1 | 0.5 | 15 | 17.4% | -1.14 [-1.92, -0.36] | 2015 |
| Total (95% CI) | | | 92 | 96 | | | 100.0% | -0.51 [-0.95, -0.06] | |

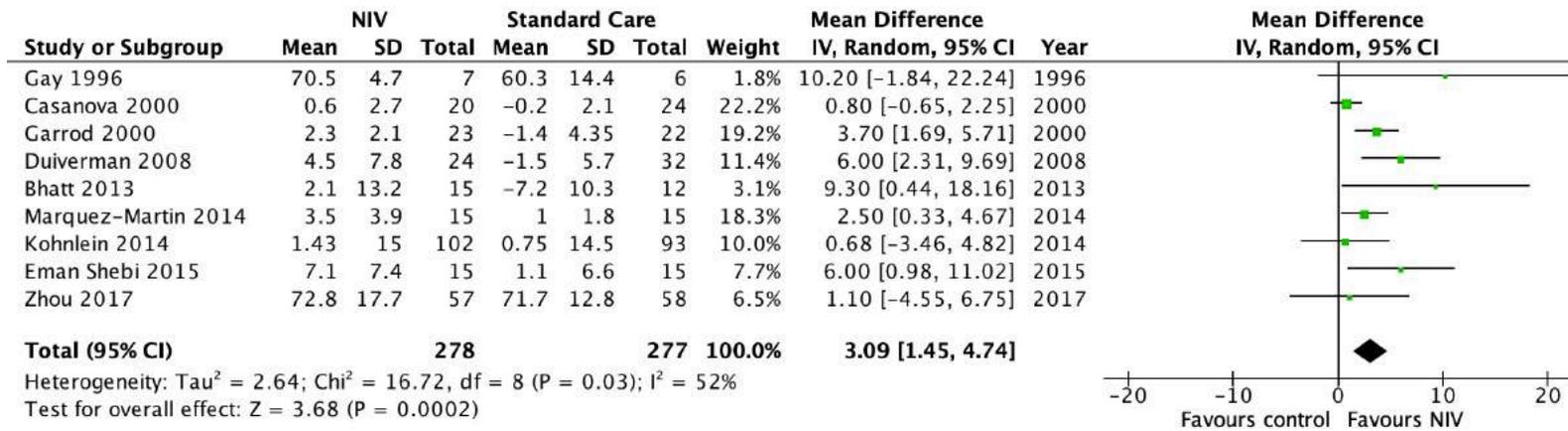
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.13$; $\chi^2 = 8.62$, $df = 4$ ($P = 0.07$); $I^2 = 54\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.24$ ($P = 0.02$)



Forest plot 5: PCO2



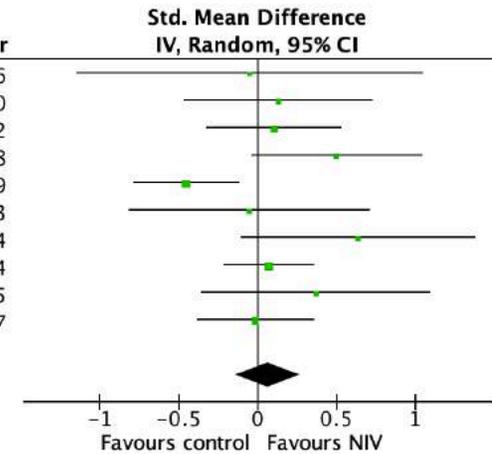
Forest plot 6: PO2



Forest plot 7: FEV1

| Study or Subgroup | NIV | | | Standard Care | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|-------|------|------------|---------------|------|------------|---------------|--|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Gay 1996 | -0.02 | 0.23 | 7 | -0.01 | 0.1 | 6 | 3.1% | -0.05 [-1.14, 1.04] | 1996 |
| Casanova 2000 | 1 | 8.65 | 20 | 0 | 6.43 | 24 | 8.3% | 0.13 [-0.46, 0.72] | 2000 |
| Clini 2002 | 0.9 | 10.2 | 39 | -0.2 | 10.6 | 47 | 12.6% | 0.10 [-0.32, 0.53] | 2002 |
| Duiverman 2008 | -0.03 | 0.14 | 24 | -0.14 | 0.26 | 32 | 9.5% | 0.50 [-0.04, 1.04] | 2008 |
| McEvoy 2009 | -1.2 | 9 | 72 | 2.4 | 6.6 | 72 | 16.0% | -0.45 [-0.78, -0.12] | 2009 |
| Bhatt 2013 | 0.9 | 10.1 | 15 | 1.4 | 8 | 12 | 5.7% | -0.05 [-0.81, 0.71] | 2013 |
| Marquez-Martin 2014 | 3 | 7.4 | 15 | -0.5 | 1.6 | 15 | 6.0% | 0.64 [-0.10, 1.37] | 2014 |
| Kohnlein 2014 | 0.5 | 10.3 | 102 | -0.2 | 9 | 93 | 18.1% | 0.07 [-0.21, 0.35] | 2014 |
| Eman Shebi 2015 | 2.6 | 10.7 | 15 | -1.3 | 9.9 | 15 | 6.2% | 0.37 [-0.35, 1.09] | 2015 |
| Zhou 2017 | 27.4 | 19.3 | 57 | 27.6 | 4.8 | 58 | 14.6% | -0.01 [-0.38, 0.35] | 2017 |
| Total (95% CI) | | | 366 | | | 374 | 100.0% | 0.07 [-0.14, 0.27] | |

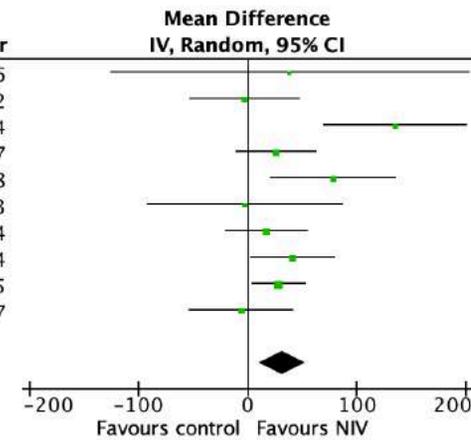
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 15.01, df = 9 (P = 0.09); I² = 40%
 Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)



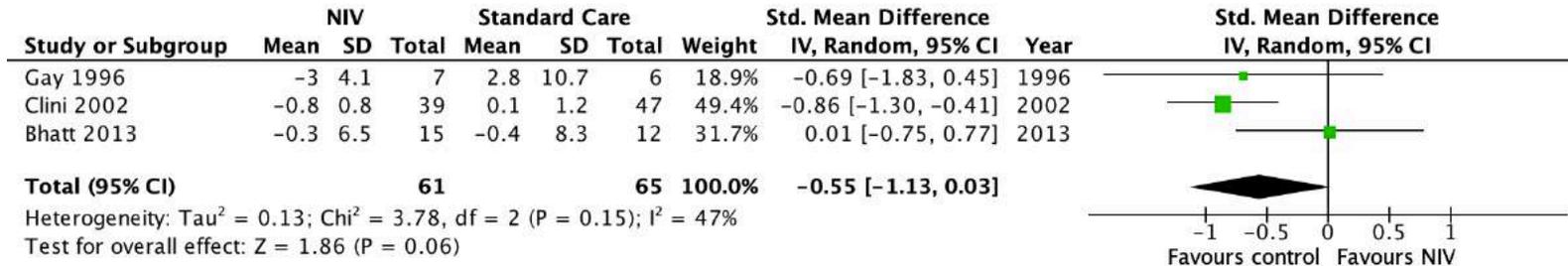
Forest plot 8: Six minute walk distance

| Study or Subgroup | NIV | | | Standard Care | | | Weight | Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|-------|-------|------------|---------------|-------|------------|---------------|---------------------------------------|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Gay 1996 | 46.39 | 190.5 | 7 | 8 | 103.6 | 6 | 1.6% | 38.39 [-125.28, 202.06] | 1996 |
| Clini 2002 | -18 | 126.7 | 39 | -15 | 105.1 | 47 | 10.0% | -3.00 [-52.84, 46.84] | 2002 |
| Chiang 2004 | 101.2 | 81.8 | 13 | -33.8 | 90.9 | 14 | 7.2% | 135.00 [69.85, 200.15] | 2004 |
| Sin 2007 | 30 | 32.2 | 11 | 4 | 49.7 | 10 | 13.6% | 26.00 [-10.21, 62.21] | 2007 |
| Duiverman 2008 | -4 | 44.4 | 24 | -82 | 155.9 | 32 | 8.6% | 78.00 [21.14, 134.86] | 2008 |
| Bhatt 2013 | 14 | 116.3 | 15 | 17 | 117.8 | 12 | 4.6% | -3.00 [-91.92, 85.92] | 2013 |
| Kohnlein 2014 | 17.2 | 117.2 | 102 | 0 | 144.8 | 93 | 13.3% | 17.20 [-19.99, 54.39] | 2014 |
| Marquez-Martin 2014 | 83 | 61.9 | 15 | 42 | 42.8 | 15 | 13.1% | 41.00 [2.92, 79.08] | 2014 |
| Eman Shebi 2015 | 30 | 35.4 | 15 | 2 | 32.7 | 15 | 17.4% | 28.00 [3.61, 52.39] | 2015 |
| Schneeberger 2017 | 34 | 63 | 15 | 40 | 71 | 16 | 10.7% | -6.00 [-53.19, 41.19] | 2017 |
| Total (95% CI) | | | 256 | | | 260 | 100.0% | 32.03 [10.79, 53.26] | |

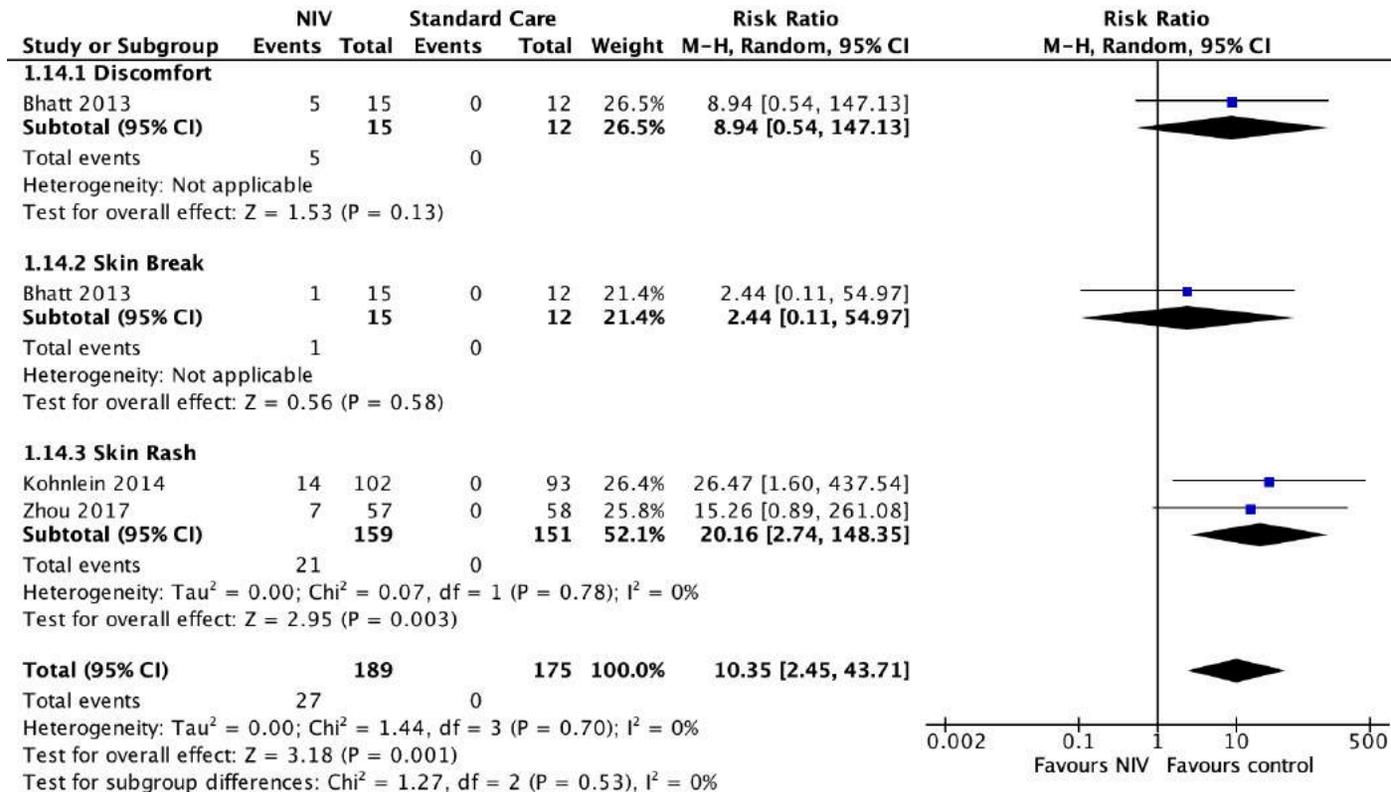
Heterogeneity: Tau² = 521.24; Chi² = 18.02, df = 9 (P = 0.03); I² = 50%
 Test for overall effect: Z = 2.96 (P = 0.003)



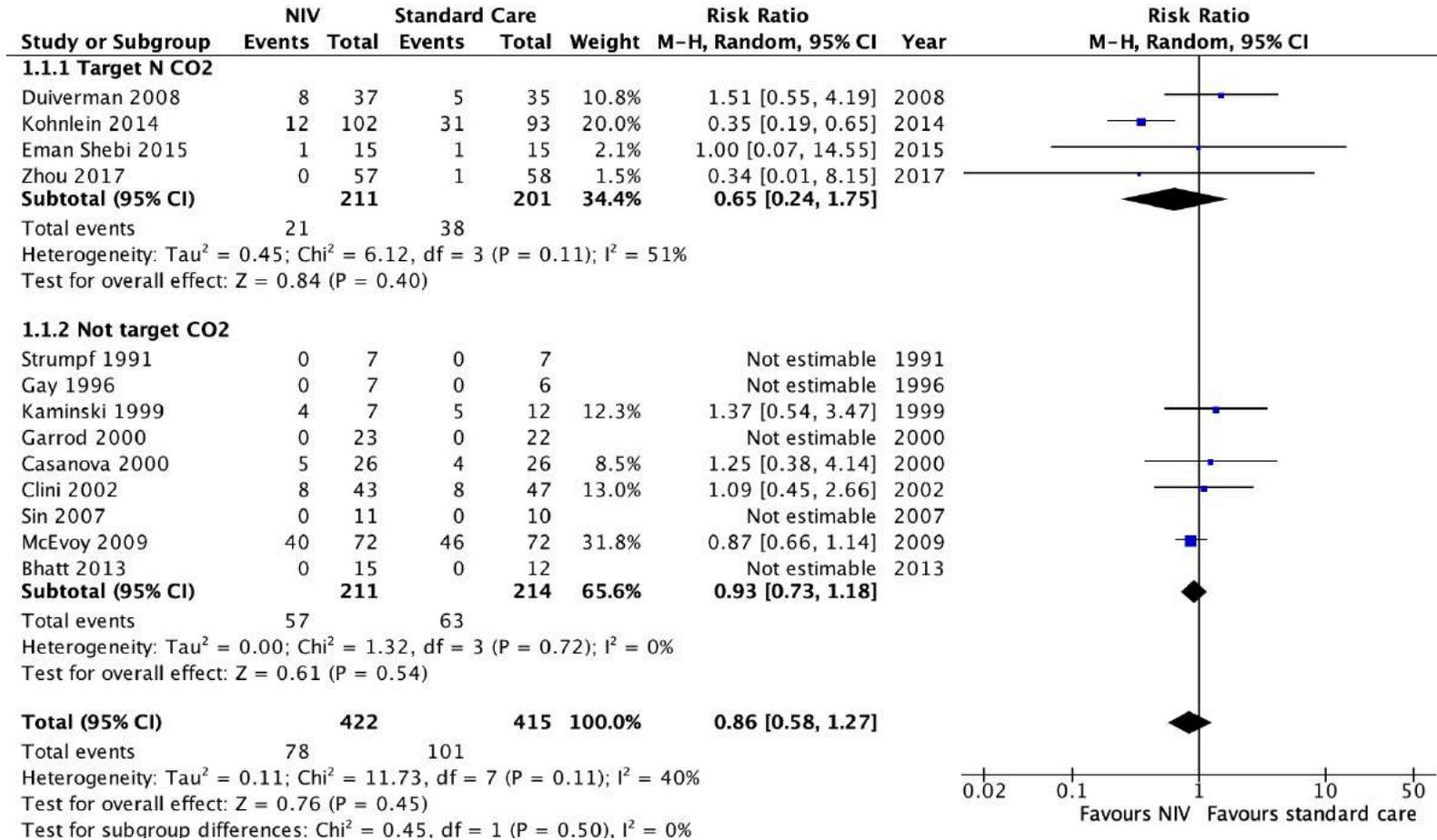
Forest plot 9: Sleep efficiency



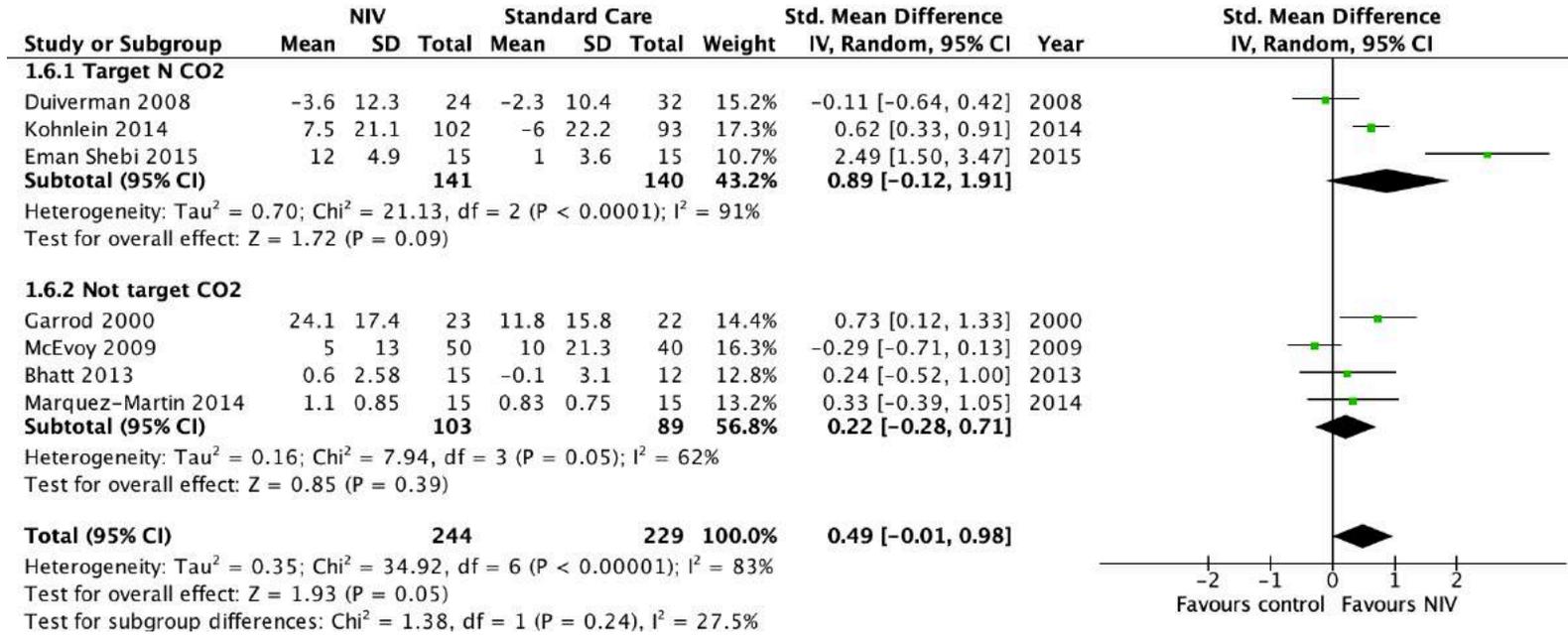
Forest plot 10: Minor adverse events



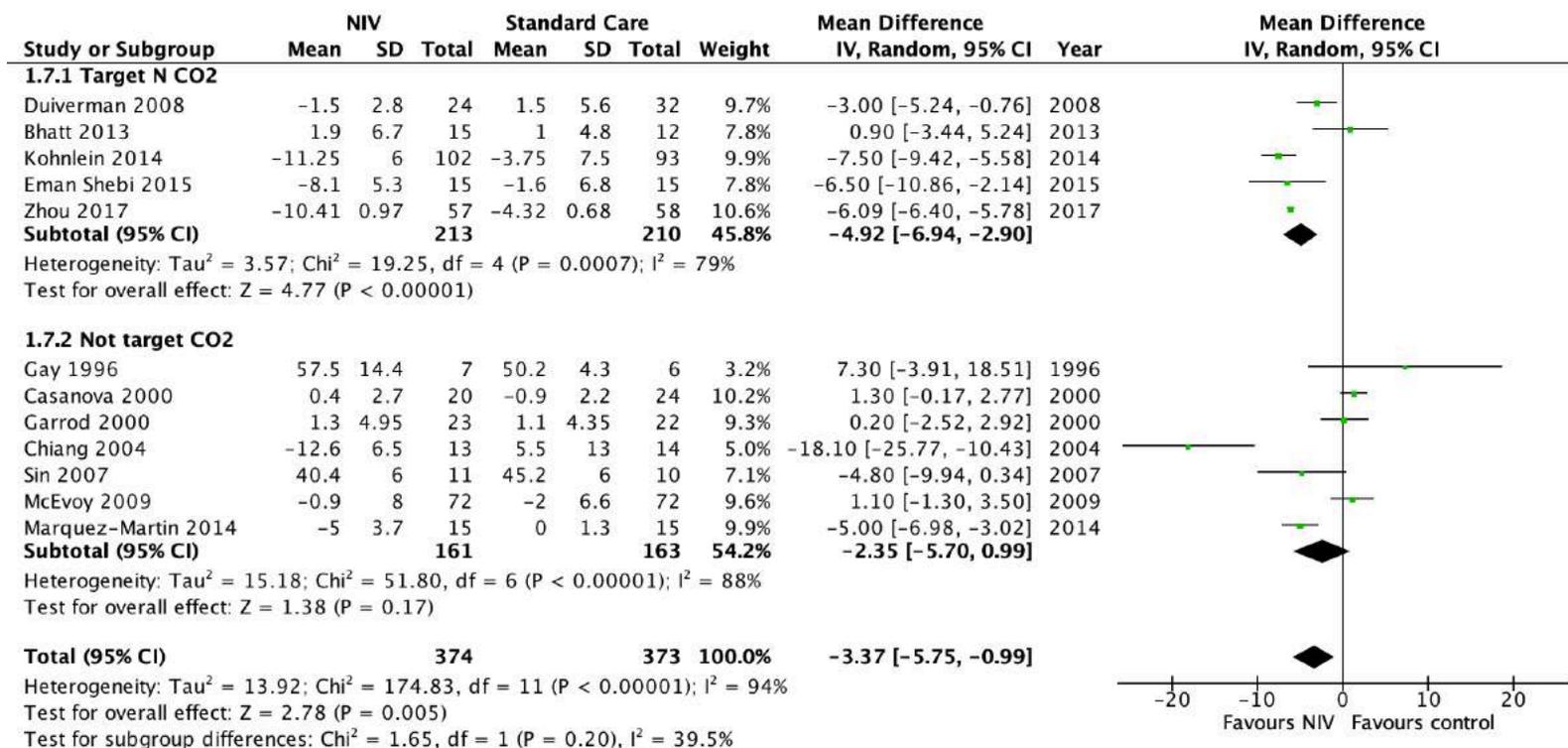
Forest plot 11: Mortality subgroup analysis - targeted PCO2 vs. non-targeted PCO2



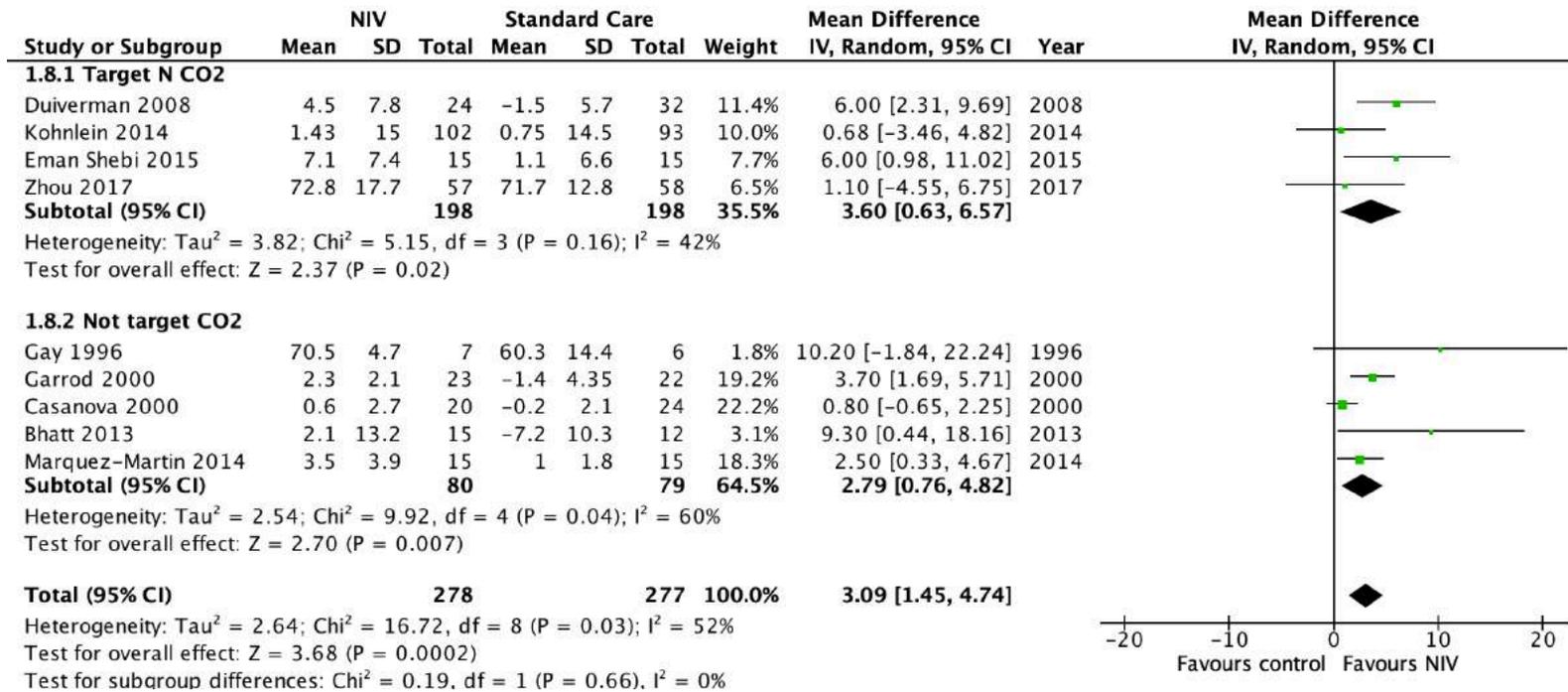
Forest plot 12: Quality of Life subgroup analysis - targeted PCO2 vs. non-targeted PCO2



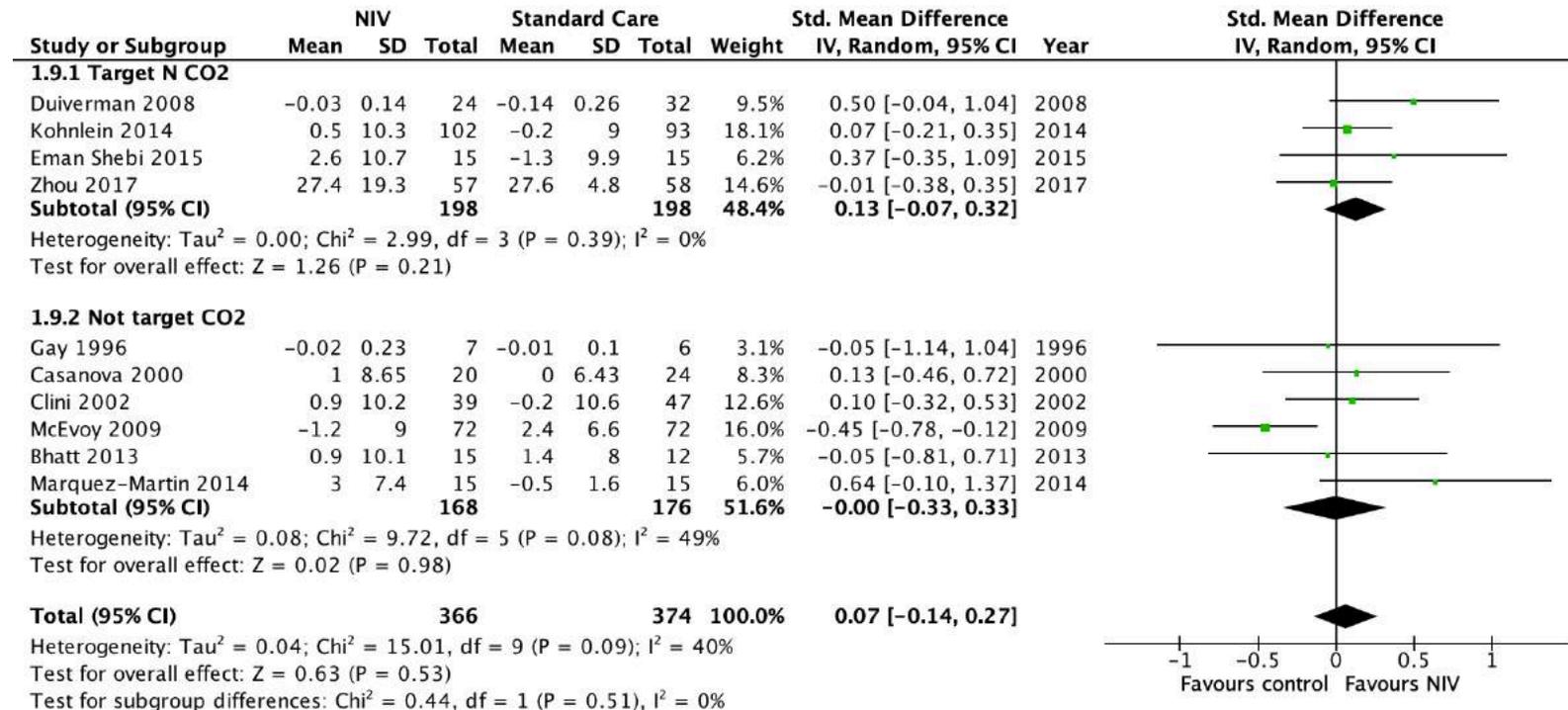
Forest plot 13: PCO2 subgroup analysis - targeted PCO2 vs. non-targeted PCO2



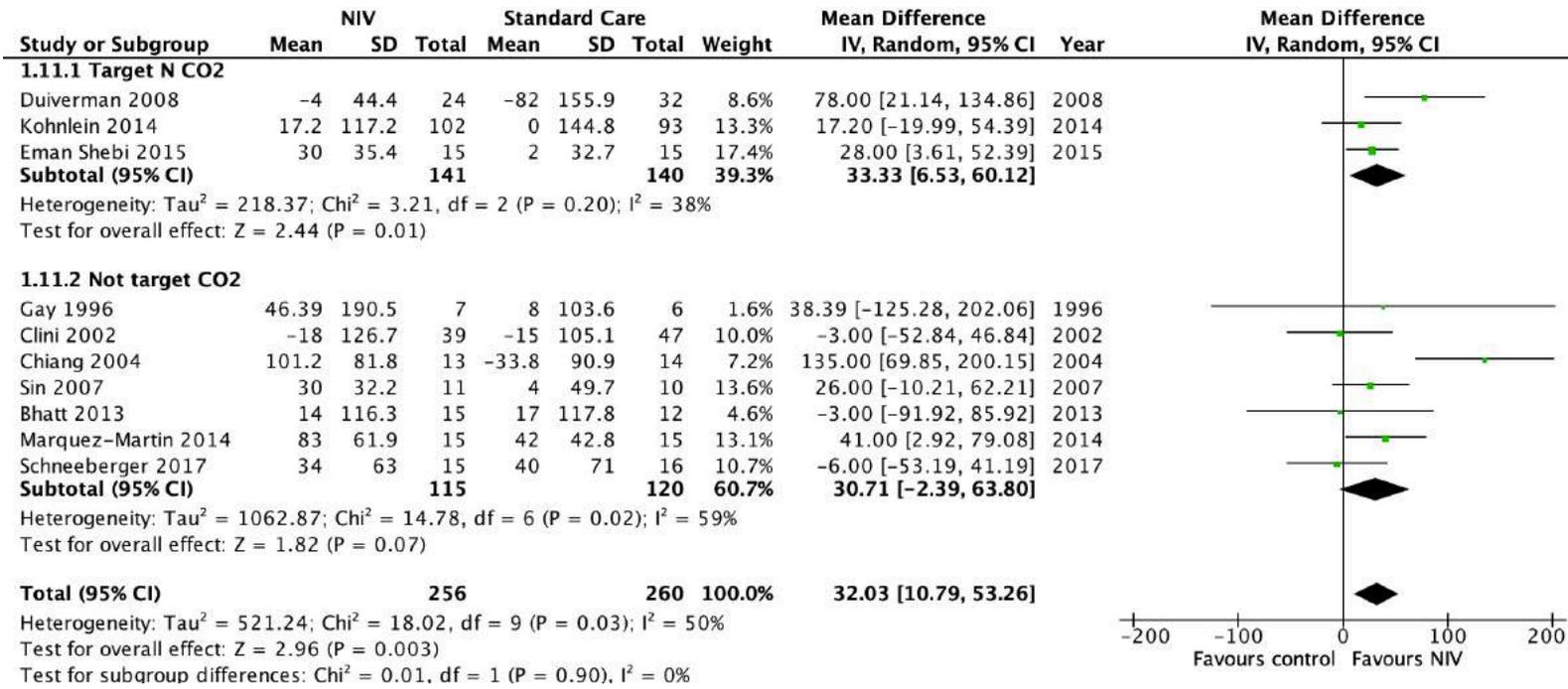
Forest plot 14: PO2 subgroup analysis - targeted PCO2 vs. non-targeted PCO2



Forest plot 15: FEV1 subgroup analysis - targeted PCO2 vs. non-targeted PCO2



Forest plot 16: Six minute walk distance subgroup analysis - targeted PCO2 vs. non-targeted PCO2



GRADE Evidence Profile – Q2: NIV vs usual care after an exacerbation of COPD

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|--|--------------|----------------------|--------------------------|--------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|---|------------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Long-term NIV | Usual care | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Mortality (follow up: range 1 years to 2 years) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | RCTs | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 55/201 (27.4%) | 62/205 (30.2%) | RR 0.92 (0.67 to 1.25) | 24 fewer per 1,000 (from 76 more to 100 fewer) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Exacerbations per year (follow up: range 1 years to 2 years) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | RCTs | serious ^c | not serious | not serious | serious ^b | none | 181 | 185 | - | SMD 0.19 SD lower (0.40 lower to 0.01 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Hospitalizations (follow up: range 1 years to 2 years) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | RCTs | serious ^a | serious ^d | not serious | serious ^b | none | 71/181 (39.2%) | 93/185 (50.3%) | RR 0.61 (0.30 to 1.24) | 196 fewer per 1,000 (from 121 more to 352 fewer) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Dyspnea score (follow up: range 1 years to 2 years; assessed with: Medical Research Council Dyspnea (MRC) Score) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | RCTs | serious ^c | not serious ^e | not serious | serious ^b | none | 69 | 71 | - | MD 0.8 lower (2.17 lower to 0.58 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Quality of Life (follow up: range 1 years to 2 years; assessed with: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | RCTs | serious ^c | not serious ^e | not serious | serious ^b | none | 85 | 77 | - | MD 2.89 points higher (6.8 higher to 1.03 lower) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| PaO ₂ (follow up: range 6 months to 2 years) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | RCTs | serious ^c | serious ^d | not serious | serious ^b | none | 107 | 99 | - | MD 1.53 mmHg lower (4.24 lower to 1.17 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
| PaCO ₂ (follow up: range 6 months to 2 years) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | RCTs | serious ^c | not serious | not serious | not serious | none | 134 | 126 | - | MD 3.41 mmHg lower (4.09 lower to 2.73 lower) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | IMPORTANT |
| Exercise tolerance (follow up: range 6 months to 2 years; assessed with: 6 minute walk test) | | | | | | | | | | | | |

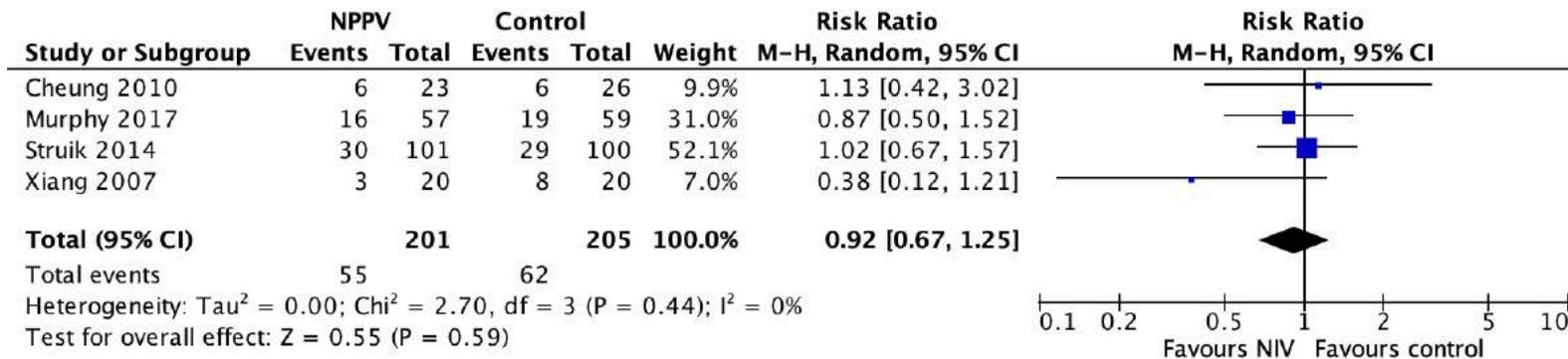
| | | | | | | | | | | | | |
|---|------|----------------------|---------------------------|-------------|----------------------|------|----|----|---|---|------------------|-----------|
| 2 | RCTs | serious ^c | very serious ^f | not serious | serious ^b | none | 30 | 25 | - | MD 8.64 m lower (209 lower to 192 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
| FEV1 (follow up: range 6 months to 1 years) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | RCTs | serious ^c | not serious | not serious | serious ^b | none | 58 | 51 | - | SMD 0.36 SD lower (0.74 lower to 0.03 higher) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |

CI: Confidence interval; **RCT:** Randomized controlled trial; **RR:** Risk ratio; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference

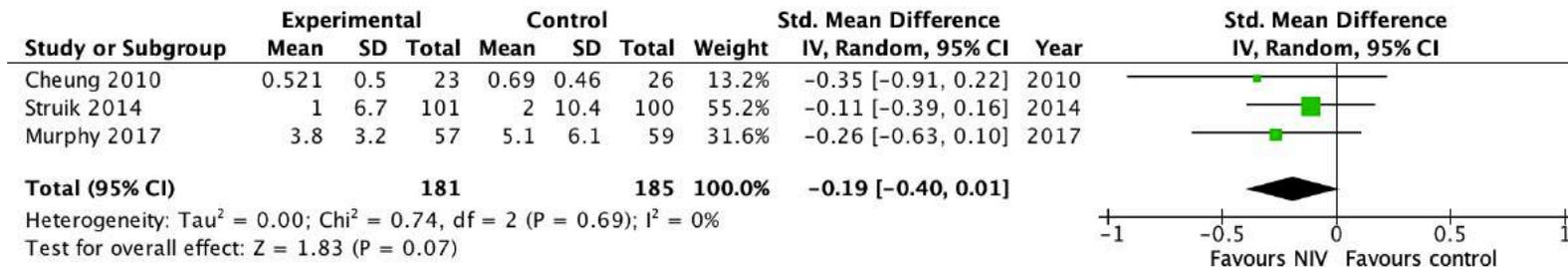
Explanations

- a. Lack of blinding of patients and clinicians which could result in cointervention.
- b. Wide 95% confidence intervals which do not exclude significant benefit nor significant harm.
- c. Lack of blinding of patients and clinicians in most studies which could result in cointervention and/or biased assessment of subjective outcomes, as well as significant loss to follow-up for end-of-study measurements.
- d. I-squared (I²) values high, with individual studies on different sides of the line of no effect.
- e. Though high I-squared (I²) values, all point estimates are on the side of benefit.
- f. Very high I-squared (I²) values with studies on each side of the line of no effect.

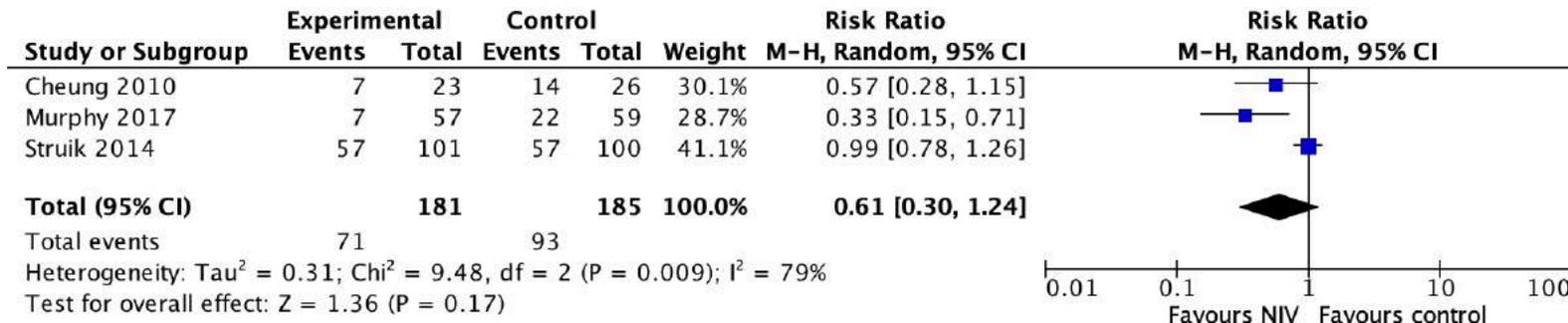
Forest plot 1: Mortality



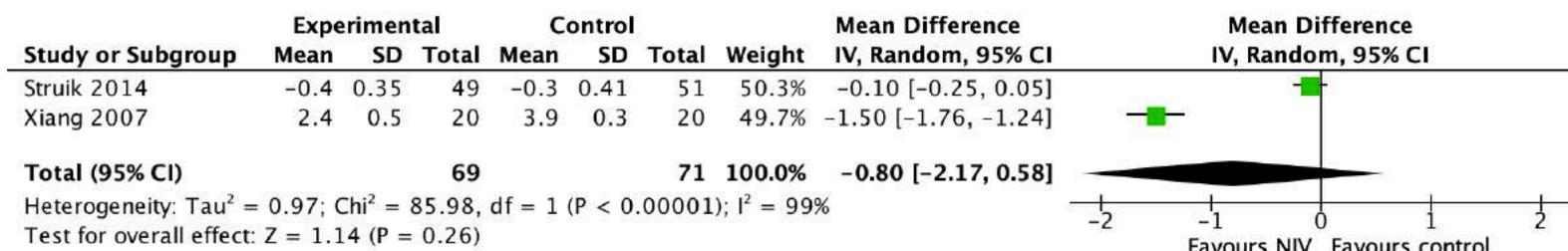
Forest plot 2: Exacerbations



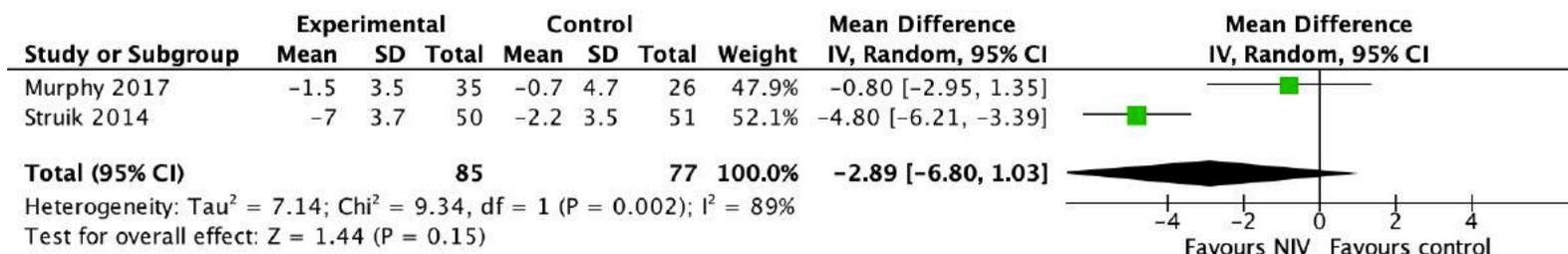
Forest plot 3: Hospitalizations



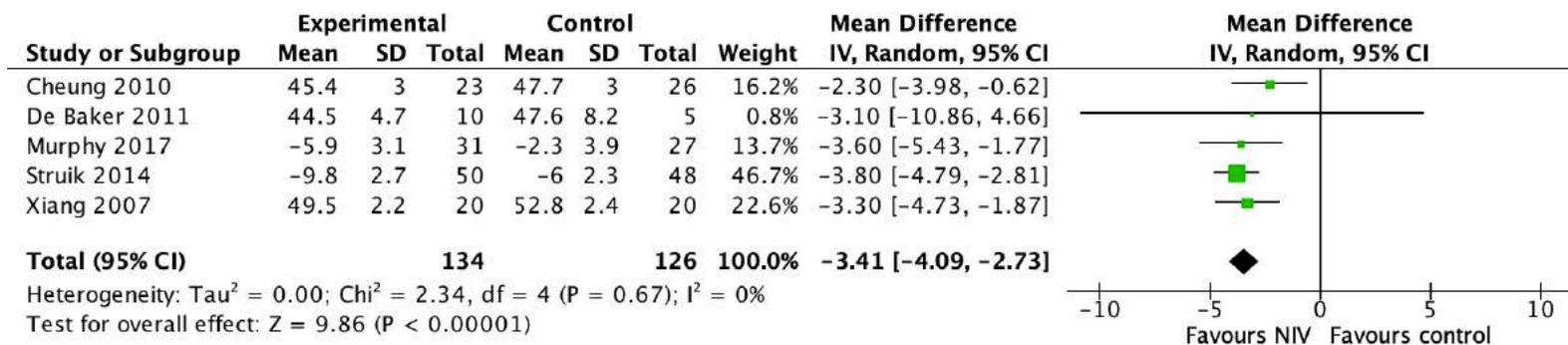
Forest plot 4: Dyspnea



Forest plot 6: Quality of life



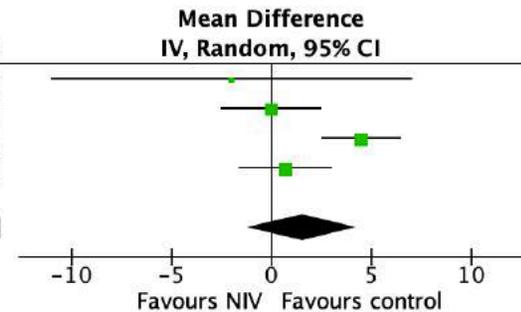
Forest plot 6: PCO2



Forest plot 7: PO2

| Study or Subgroup | Experimental | | | Control | | | Weight | Mean Difference IV, Random, 95% CI |
|-----------------------|--------------|-----|------------|---------|-----|-----------|---------------|---------------------------------------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | |
| De Baker 2011 | -68 | 7 | 10 | -66 | 9 | 5 | 7.3% | -2.00 [-11.00, 7.00] |
| Murphy 2017 | 7 | 4.1 | 32 | 7 | 5.3 | 26 | 29.5% | 0.00 [-2.48, 2.48] |
| Struik 2014 | 0 | 4.6 | 45 | -4.5 | 5 | 48 | 32.6% | 4.50 [2.55, 6.45] |
| Xiang 2007 | -60.8 | 4.7 | 20 | -61.5 | 2.3 | 20 | 30.6% | 0.70 [-1.59, 2.99] |
| Total (95% CI) | | | 107 | | | 99 | 100.0% | 1.53 [-1.17, 4.24] |

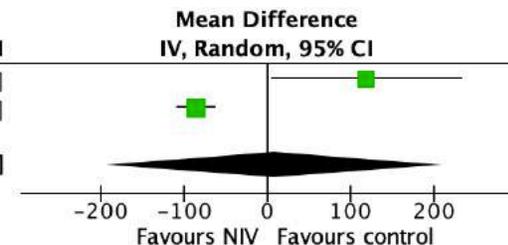
Heterogeneity: $\tau^2 = 4.85$; $\chi^2 = 10.78$, $df = 3$ ($P = 0.01$); $I^2 = 72\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.11$ ($P = 0.27$)



Forest plot 8: Exercise tolerance

| Study or Subgroup | Experimental | | | Control | | | Weight | Mean Difference IV, Random, 95% CI |
|-----------------------|--------------|-----|-----------|---------|----|-----------|---------------|---------------------------------------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | |
| De Baker 2011 | -282 | 146 | 10 | -401 | 78 | 5 | 46.2% | 119.00 [5.59, 232.41] |
| Xiang 2007 | -213 | 45 | 20 | -127 | 23 | 20 | 53.8% | -86.00 [-108.15, -63.85] |
| Total (95% CI) | | | 30 | | | 25 | 100.0% | 8.64 [-191.66, 208.95] |

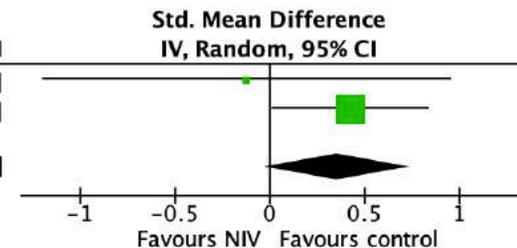
Heterogeneity: $\tau^2 = 19274.45$; $\chi^2 = 12.09$, $df = 1$ ($P = 0.0005$); $I^2 = 92\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.08$ ($P = 0.93$)



Forest plot 9: Pulmonary function- FEV1

| Study or Subgroup | Experimental | | | Control | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI |
|-----------------------|--------------|------|-----------|---------|------|-----------|---------------|--|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | |
| De Baker 2011 | -38.5 | 14.6 | 10 | -36.8 | 8.7 | 5 | 12.7% | -0.12 [-1.20, 0.95] |
| Struik 2014 | -0.01 | 0.07 | 48 | -0.04 | 0.07 | 46 | 87.3% | 0.43 [0.02, 0.83] |
| Total (95% CI) | | | 58 | | | 51 | 100.0% | 0.36 [-0.03, 0.74] |

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.87$, $df = 1$ ($P = 0.35$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.82$ ($P = 0.07$)



GRADE Evidence Profile – Q3: NIV with targeted normalization of PaCO2 levels compared to NIV without targeting normal PaCO2 level for long-term NIV in COPD patients

| Certainty assessment | | | | | | | № of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|---|-------------------|----------------------|---------------|--------------|-----------------------------|----------------------|---|--|-------------------|--|------------------|------------|
| № of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | NIV with targeted normalization of PaCO2 levels | NIV without targeting normal PaCO2 level | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Quality of Life (follow up: mean 6 weeks; assessed with: SRI-SS score (higher is better)) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^{b,c} | none | 34 | 36 | - | MD 0.95 points lower (8.33 lower to 6.42 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Dyspnea (follow up: mean 6 weeks; assessed with: Borg score) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^c | none | 15 | 15 | - | MD 1.54 points higher (0.56 higher to 2.52 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| FEV1 (follow up: mean 6 weeks; assessed with: L) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^{b,c} | none | 11 | 14 | - | MD 0.04 L higher (0.34 lower to 0.42 higher) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| PaCO2 (follow up: mean 6 weeks; assessed with: mmHg) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^c | none | 65 | 68 | - | MD 4.93 mmHg lower (7.43 lower to 2.42 lower) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| PaO2 (follow up: mean 6 weeks; assessed with: mmHg) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^{b,c} | none | 39 | 39 | - | MD 3.4 mmHg higher (2.39 lower to 9.19 higher) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| 6MWD (follow up: mean 6 weeks; assessed with: metres) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | serious ^{b,c} | none | 15 | 15 | - | MD 14 metres higher (70.42 lower to 98.42 higher) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| Sleep Comfort (follow up: mean 6 weeks; assessed with: VAS scale) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | randomised trials | serious ^a | not serious | not serious | very serious ^{b,c} | none | 8 | 7 | - | MD 1 cm higher (28.42 lower to 30.42 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

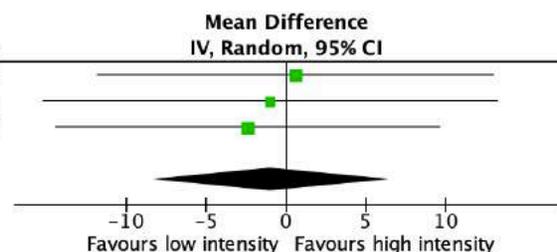
Explanations

- a. Unblinded intervention may affect co-intervention use. Crossover study with potential for carryover effect.
- b. Wide confidence intervals don't exclude significant harm or significant benefit.
- c. Small number of patients limit precision.

Forest plot 1: Quality of Life

| Study or Subgroup | High Intensity | | | Low Intensity | | | Weight | Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|----------------|------|-----------|---------------|------|-----------|---------------|---------------------------------------|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Dreher 2010 | 63.22 | 16.9 | 15 | 62.6 | 17.7 | 15 | 35.4% | 0.62 [-11.76, 13.00] | 2010 |
| Murphy 2012 | 66 | 16 | 8 | 67 | 12 | 7 | 26.9% | -1.00 [-15.21, 13.21] | 2012 |
| Duiverman 2017 | 51.3 | 15 | 11 | 53.7 | 15.5 | 14 | 37.6% | -2.40 [-14.42, 9.62] | 2017 |
| Total (95% CI) | | | 34 | | | 36 | 100.0% | -0.95 [-8.33, 6.42] | |

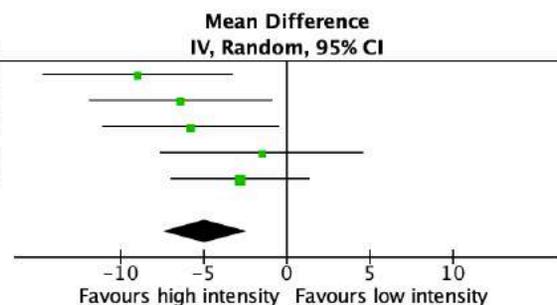
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.12, df = 2 (P = 0.94); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)



Forest plot 2: PCO2

| Study or Subgroup | High Intensity | | | Low Intensity | | | Weight | Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|----------------|------|-----------|---------------|------|-----------|---------------|---------------------------------------|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Dreher 2010 | 47.8 | 7.2 | 15 | 56.8 | 8.6 | 15 | 17.3% | -9.00 [-14.68, -3.32] | 2010 |
| Dreher 2011 | 50.2 | 6.2 | 16 | 56.6 | 9.6 | 17 | 18.4% | -6.40 [-11.88, -0.92] | 2011 |
| Lukacsovits 2012 | 49.4 | 7.8 | 15 | 55.2 | 6.9 | 15 | 19.7% | -5.80 [-11.07, -0.53] | 2012 |
| Murphy 2012 | 52.5 | 6 | 8 | 54 | 6 | 7 | 15.3% | -1.50 [-7.59, 4.59] | 2012 |
| Duiverman 2017 | 45.3 | 5.33 | 11 | 48.1 | 5.18 | 14 | 29.4% | -2.80 [-6.96, 1.36] | 2017 |
| Total (95% CI) | | | 65 | | | 68 | 100.0% | -4.93 [-7.43, -2.42] | |

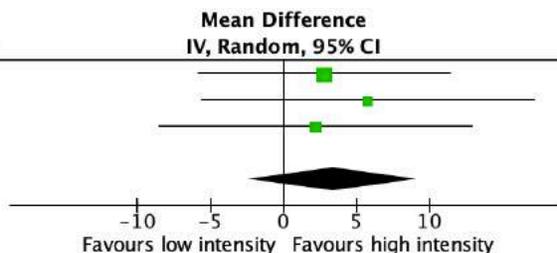
Heterogeneity: Tau² = 1.05; Chi² = 4.58, df = 4 (P = 0.33); I² = 13%
 Test for overall effect: Z = 3.86 (P = 0.0001)



Forest plot 3: PO2

| Study or Subgroup | High Intensity | | | Low Intensity | | | Weight | Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|----------------|------|-----------|---------------|-------|-----------|---------------|---------------------------------------|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Dreher 2011 | 71.7 | 10.8 | 16 | 68.9 | 14.3 | 17 | 45.1% | 2.80 [-5.81, 11.41] | 2011 |
| Lukacsovits 2012 | 71.6 | 19.1 | 15 | 65.8 | 11.9 | 15 | 25.8% | 5.80 [-5.59, 17.19] | 2012 |
| Murphy 2012 | 61.5 | 9.75 | 8 | 59.3 | 11.25 | 7 | 29.1% | 2.20 [-8.53, 12.93] | 2012 |
| Total (95% CI) | | | 39 | | | 39 | 100.0% | 3.40 [-2.39, 9.19] | |

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.24, df = 2 (P = 0.89); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 1.15 (P = 0.25)



Question 4: Adaptive ventilatory modes in long-term NIV for COPD

| Certainty assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Certainty | Importance |
|--|--------------|----------------------|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|------------------|-------------------|--|------------------|------------|
| No of studies | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adaptive NIV | Conventional NIV | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Quality of Life (follow up: range 2 months to 3 months; assessed with: Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (1 study); St. George's Respiratory Questionnaire (2 studies)) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | RCTs | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 54 | 54 | - | SMD 0.28 SD higher (0.66 higher to 0.1 lower) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Sleep quality (follow up: range 1 days to 3 months; assessed with: Visual analogue scale (2 studies); unvalidated questionnaire (2 studies); Epworth Sleepiness Scale (1 study)) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | RCTs | serious ^a | not serious | serious ^c | serious ^b | none | 80 | 80 | - | SMD 0.14 lower (0.53 lower to 0.26 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
| Exercise tolerance (follow up: range 2 months to 3 months; assessed with: Shuttle walk test (2 studies); 6 minute walk test (1 study)) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | RCTs | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 47 | 47 | - | SMD 0.1 lower (0.51 lower to 0.3 higher) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| PaCO ₂ (follow up: range 1 days to 3 months) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | RCTs | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 91 | 91 | - | MD 1.95 mmHg lower (4.29 lower to 0.4 higher) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |
| Oxygenation (follow up: range 1 days to 3 months; assessed with: PaO ₂ , or SaO ₂ oximetry) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | RCTs | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 91 | 91 | - | SMD 0.04 lower (0.33 lower to 0.26 higher) | ⊕⊕○○ LOW | IMPORTANT |

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference

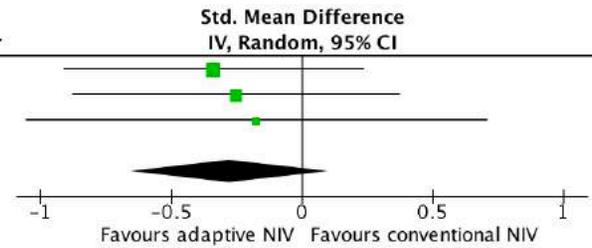
Explanations

- a. Lack of blinding which could result in cointervention, or affect judgement of subjective outcomes.
- b. Wide 95% confidence interval which fails to exclude significant benefit or harm.
- c. Most studies did not use a validated instrument to assess sleep quality.

Forest plot 1: Quality of Life

| Study or Subgroup | Hybrid NIV | | | Pressure NIV | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|------------|------|-----------|--------------|------|-----------|---------------|--|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Oscroft 2010 | 55 | 13 | 24 | 59 | 10 | 24 | 44.2% | -0.34 [-0.91, 0.23] | 2010 |
| Oscroft 2014 | 59.7 | 20.8 | 20 | 64.4 | 15.1 | 20 | 37.1% | -0.25 [-0.88, 0.37] | 2014 |
| Storre 2014 | -62.4 | 18.9 | 10 | -59.3 | 14.8 | 10 | 18.6% | -0.17 [-1.05, 0.70] | 2014 |
| Total (95% CI) | | | 54 | | | 54 | 100.0% | -0.28 [-0.66, 0.10] | |

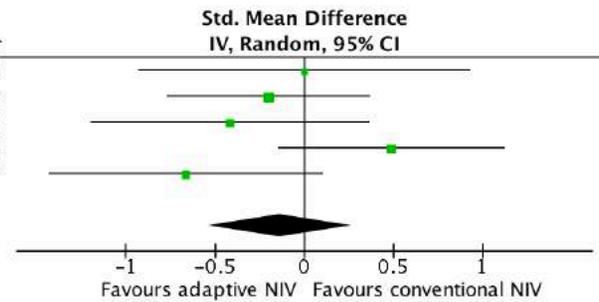
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.10, df = 2 (P = 0.95); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)



Forest plot 2: Sleep quality

| Study or Subgroup | Hybrid NIV | | | Pressure NIV | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|------------|-----|-----------|--------------|------|-----------|---------------|--|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Crisafulli 2009 | 5.1 | 2 | 9 | 5.1 | 1.7 | 9 | 14.0% | 0.00 [-0.92, 0.92] | 2009 |
| Oscroft 2010 | -78 | 22 | 24 | -73 | 27 | 24 | 26.3% | -0.20 [-0.77, 0.37] | 2010 |
| Ekkenkamp 2014 | -81 | 7.4 | 13 | -77 | 10.8 | 13 | 17.9% | -0.42 [-1.20, 0.36] | 2014 |
| Oscroft 2014 | -6.2 | 4.1 | 20 | -8.9 | 6.5 | 20 | 23.4% | 0.49 [-0.14, 1.12] | 2014 |
| Nilius 2017 | 7 | 3.6 | 14 | 9.3 | 3.1 | 14 | 18.4% | -0.66 [-1.43, 0.10] | 2017 |
| Total (95% CI) | | | 80 | | | 80 | 100.0% | -0.14 [-0.53, 0.26] | |

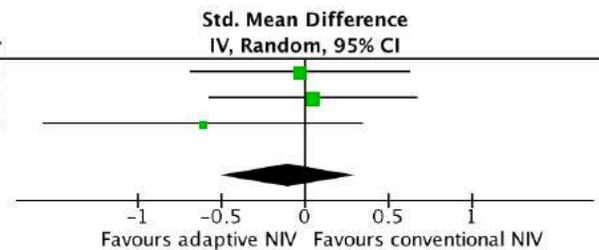
Heterogeneity: Tau² = 0.07; Chi² = 6.22, df = 4 (P = 0.18); I² = 36%
 Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.51)



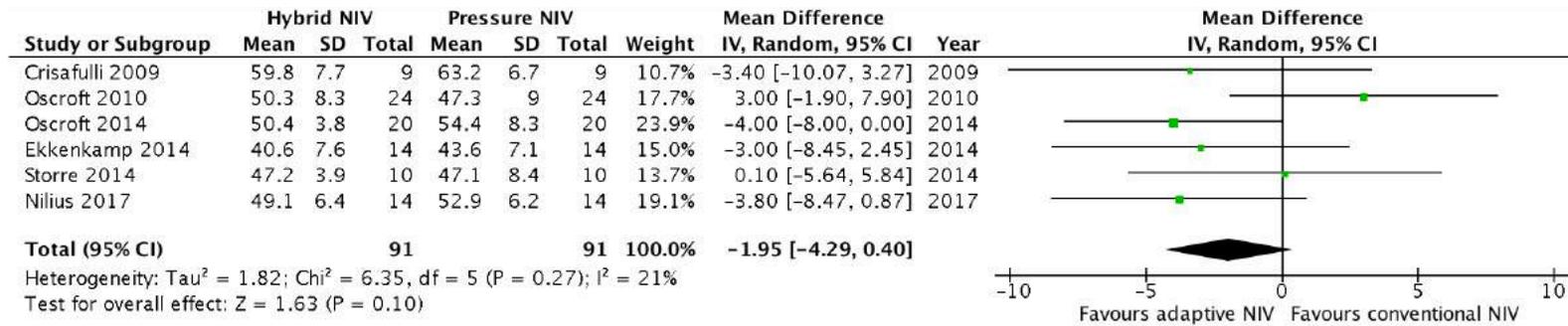
Forest plot 3: Exercise tolerance

| Study or Subgroup | Hybrid NIV | | | Pressure NIV | | | Weight | Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI | Year |
|-----------------------|------------|-----|-----------|--------------|-----|-----------|---------------|--|------|
| | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | | | |
| Oscroft 2010 | -173 | 97 | 18 | -170 | 107 | 18 | 38.7% | -0.03 [-0.68, 0.62] | 2010 |
| Oscroft 2014 | -129 | 90 | 20 | -133 | 71 | 20 | 43.0% | 0.05 [-0.57, 0.67] | 2014 |
| Storre 2014 | -311 | 115 | 9 | -238 | 113 | 9 | 18.3% | -0.61 [-1.56, 0.34] | 2014 |
| Total (95% CI) | | | 47 | | | 47 | 100.0% | -0.10 [-0.51, 0.30] | |

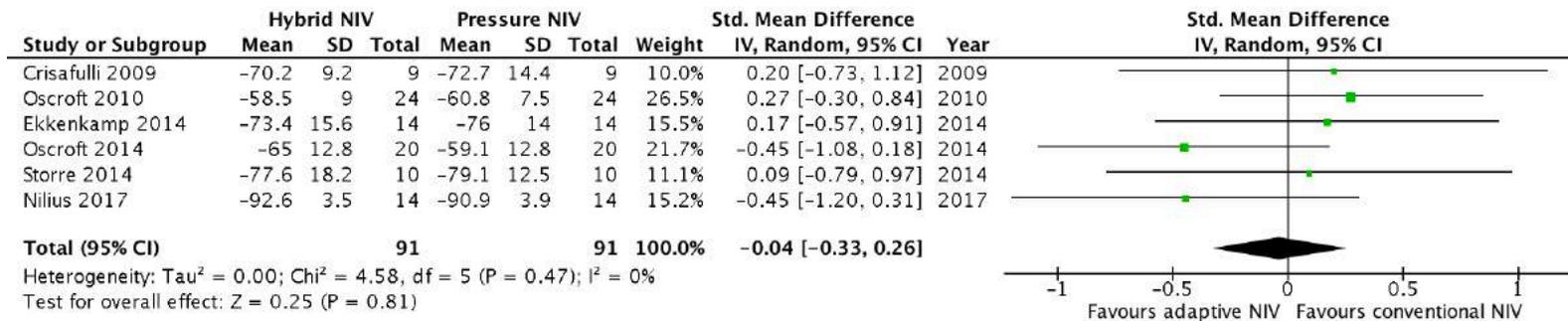
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.37, df = 2 (P = 0.50); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.62)



Forest plot 4: PCO2



Forest plot 5: PO2



QUESTION

Should Long-term NIV vs. usual care be used for stable patients with COPD?

| | |
|-------------------------------|---|
| POPULATION: | stable patients with COPD |
| INTERVENTION: | Long-term NIV |
| COMPARISON: | usual care |
| MAIN OUTCOMES: | Mortality; Number of Hospitalizations; Quality of Life (higher is better); Change in Dyspnea Score ; Change in PaCO ₂ ; Change in PaO ₂ ; Change in FEV ₁ ; Change in FVC; Change in 6 minute walk distance; Change in Sleep Efficiency; Minor Adverse Events; |
| SETTING: | |
| PERSPECTIVE: | |
| BACKGROUND: | |
| CONFLICT OF INTERESTS: | |

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | The panel decided on these PICO questions in advance of the guideline meeting on the basis of their importance to clinical practice. |

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|--|---|
| <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>Desirable Quality of life increased (0.49 SD higher) Reduced dyspnea score (0.51 SD lower). Really key-- this is a critical outcome for patients. Small improvement in 6 minute walk test (~30 m longer)</p> <p>Undesirable Slightly lower sleep efficiency (0.55 SD lower)</p> | <p>Significant concerns raised about the heterogeneity of ventilatory settings-- do studies with higher CO₂ clearance or settings demonstrate a greater effect?</p> <p>Further analysis requested on settings and whether or not there are other effects. Sensitivity analysis done looking at high-vs-low CO₂ targeting.</p> |

Increase in minor adverse events eg skin breakdown etc. (10 fold increase)

Neutral/little effect

Reduced mortality with NIV (14%) -not explicitly respiratory causes; and potentially high rate of dropouts, but imprecise with wide 95% CI.
Reduced hospitalizations (mean 1.26 fewer), but imprecise with wide 95% CI
No significant effect upon FEV1 or FVC.

Studies targeting normal CO2 had stronger signal for benefit of NIV.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Large<input type="radio"/> Moderate<input checked="" type="radio"/> Small<input type="radio"/> Trivial<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know | <p>Desirable Quality of life increased (0.49 SD higher) Reduced dyspnea score (0.51 SD lower). Really key-- this is a critical outcome for patients. Small improvement in 6 minute walk test (~30 m longer)</p> <p>Undesirable Slightly lower sleep efficiency (0.55 SD lower) Increase in minor adverse events eg skin breakdown etc. (10 fold increase)</p> <p>Neutral/little effect Reduced mortality with NIV (14%) -not explicitly respiratory causes; and potentially high rate of dropouts, but imprecise with wide 95% CI. Reduced hospitalizations (mean 1.26 fewer), but imprecise with wide 95% CI No significant effect upon FEV1 or FVC.</p> | <p>Dropout is also a concern here. Those that did not tolerate NIV fell out and therefore not exposed to benefit. (getting at lack of adherence as well) Meecham-Jones study data missing for sleep quality, though unlikely to change effects.</p> |

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Very low<input checked="" type="radio"/> Low<input type="radio"/> Moderate<input type="radio"/> High<input type="radio"/> No included studies | <p>Moderate certainty for dyspnea scores, changes in PaO2, PCO2. Low or very low certainty evidence for all other outcomes</p> | |

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability | <p>Exacerbations, dyspnea, and quality of life are among the most important outcomes in patients with COPD. Symptom relief was generally found to be more important than adverse events. PMID: 30002103</p> | |

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>The onyl negative effects see were sleep efficiency and minor adverse events; most other outcomes were positive (QOL, dyspnea, exercise tolerance) or neutral. Of note, mortality and hospitalizations the signal is towards benefit, which is reassuring.</p> |

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>The estimated costs of providing a domiciliary NIV service are reported in Table 34 and for NIV were £2373 in the first year and £1536 in subsequent years. This estimate was in between cost estimates reported in the two studies identified in the clinical review. Tuggey et al. (2003)⁴⁰ estimate domiciliary NIV to cost £1060 per year in 2003 prices, which converts to £1344 in 2012 prices (assuming a 3% inflation rate), and Clini et al. (2009)¹³⁴ estimated NIV to cost €1920 in 2008 prices, which converts to £2727 (converting to GBP at the mid-year conversion rate of 1.263168 and inflating to 2012 prices at a rate of 3%).</p> | |

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies | | <p>Low certainty as the cost and availability of resources for NIV may vary greatly across settings.</p> |

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies | <p>Economic modelling suggested that NIV may be cost-effective in a stable population at a threshold of £30,000 per quality-adjusted life-year (QALY) gained (incremental cost-effectiveness ratio £28,162), but this is associated with uncertainty. In the case of the post-hospital population, results for three separate base cases ranged from usual care dominating to NIV being cost-effective, with an incremental cost-effectiveness ratio of less than £10,000 per QALY gained. All estimates were sensitive suggested that reductions in the rate of hospital admissions per patient per year of 24% and 15% in the stable and post-hospital populations, respectively, are required for NIV to be cost-effective.</p> | <p>The group vacillated between "Favours the intervention" vs. "Probably favours the intervention." All agreed towards the side of cost effectiveness of NIV vs. comparison.</p> |

Equity

What would be the impact on health equity?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|-------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>COPD patients disproportionately come from disadvantaged populations, so treating COPD may improve equity. In low or middle income countries/populations, home NIV may not be feasible and a recommendation for NIV may exacerbate health equity vs. more financially advantageous regions.</p> |

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>Many clinicians would find NIV acceptable due to its use in acute exacerbations-- it is a familiar therapy to those who treat COPD.</p> <p>Patients may vary with regard to acceptability of NIV in the long-term settings, however if it improves dyspnea and quality of life it may be acceptable.</p> |

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>Some regions may not have infrastructure to support this; however there is widespread use of NIV in other countries which can provide practice models to guide practice. This will vary depending on the health care system, resources, and patient location.</p> |

SUMMARY OF JUDGEMENTS

| PROBLEM | JUDGEMENT | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|---|--|---|-------------------------|--------|---------------------|
| | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |
| DESIRABLE EFFECTS | Trivial | Small | Moderate | Large | | Varies | Don't know |
| UNDESIRABLE EFFECTS | Large | Moderate | Small | Trivial | | Varies | Don't know |
| CERTAINTY OF EVIDENCE | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| VALUES | Important uncertainty or variability | Possibly important uncertainty or variability | Probably no important uncertainty or variability | No important uncertainty or variability | | | |
| BALANCE OF EFFECTS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | Does not favor either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | Don't know |

| | | | | | | | |
|--|-----------------------|--------------------------------|--|---|-------------------------|---------------|---------------------|
| RESOURCES REQUIRED | Large costs | Moderate costs | Negligible costs and savings | Moderate savings | Large savings | Varies | Don't know |
| CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| COST EFFECTIVENESS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | Does not favor either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | No included studies |
| EQUITY | Reduced | Probably reduced | Probably no impact | Probably increased | Increased | Varies | Don't know |
| ACCEPTABILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |
| FEASIBILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |

TYPE OF RECOMMENDATION

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> | Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/> | Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> | Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/> | Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/> |
|---|--|---|--|---|

CONCLUSIONS

Recommendation

The ERS TF suggests long-term NIV be used for patients with chronic stable hypercapnic COPD (conditional recommendation, low certainty evidence).

Justification

Most outcomes favour NIV, including patient-important outcomes of dyspnea, QOL, exercise tolerance, with reassuring signal for mortality and exacerbations (towards benefit of NIV), and few harms (minor reduction in sleep efficacy and minor adverse events). Factors such as cost, acceptability, feasibility probably in favour though could vary between patients and settings. Overall balance of effects favour NIV though certainty of evidence is low, hence the panel chose a conditional/weak recommendation for NIV only; this allows a tailored approach to patient and setting-specific conditions as well.

Subgroup considerations

We examined the subgroup of studies which targeted normal CO₂ (generally newer studies). The signal if anything was for more benefit of NIV if lower CO₂ targeted, again suggesting hypercapnic patients derive the most benefit from NIV.

Implementation considerations

The panel recognized that the acceptability, feasibility, and costs of NIV vary greatly. For some patients and clinicians, the potential benefits (dyspnea, QOL, exercise tolerance; possible reduction in hospitalizations, though imprecise evidence) may not be worth it. This is consistent with a conditional recommendation in GRADE.

Monitoring and evaluation

See research priorities, below.

Research priorities

- 1) Strategies for initiating NIV. It is obvious that ventilator setting and acclimatization to NIV are crucial for effectiveness, including better adherence. NIV may be initiated in the hospital or at home. In-hospital initiation can be easily performed in some centers; however, it is more expensive and complex.
- 2) The benefits of NIV in subgroups of patients with COPD. The variability of both adherence and treatment response may vary according to different clinical phenotypes. Indeed, it seems that the response is better in those patients with PaCO₂ > 50mmHg and PaCO₂ reduction to normal following NIV. A phenotyping strategy of hypercapnic COPD subgroups is needed for better defined the populations to be prioritized in further studies.
- 3) The impact of comorbid conditions in this population e.g. the effect of obesity, OSA-overlap, cardiovascular diseases, and clinical frailty upon clinical outcome.
- 4) Assessment of other underestimated factors, such as lack of social support and patient-ventilator asynchrony, which may impact the effectiveness of long-term NIV.
- 5) Cost effectiveness studies reporting the health economic value of long-term NIV in chronic stable COPD.

QUESTION

Should Long-term NIV vs. usual care be used for patients with COPD after an acute hypercapnic respiratory failure episode?

| | |
|-------------------------------|---|
| POPULATION: | patients with COPD after an acute hypercapnic respiratory failure episode |
| INTERVENTION: | Long-term NIV |
| COMPARISON: | usual care |
| MAIN OUTCOMES: | Mortality; Exacerbations; Hospitalizations; Dyspnea score; Quality of Life; PaO ₂ ; PaCO ₂ ; Exercise tolerance; FEV ₁ ; |
| SETTING: | |
| PERSPECTIVE: | |
| BACKGROUND: | |
| CONFLICT OF INTERESTS: | |

ASSESSMENT

| Problem | | |
|---|--|---|
| Is the problem a priority? | | |
| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | The panel decided on these PICO questions in advance of the guideline meeting on the basis of their importance to clinical practice. |
| Desirable Effects | | |
| How substantial are the desirable anticipated effects? | | |
| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
| <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | Desirable effect Exacerbations-- small reduction, but imprecise (SMD -0.19 exacerbations, -0.4 to 0.01) Hospitalizations-- small reduction, but imprecise (RR 0.61, 95%CI 0.30 to 1.24) Reduction in PCO ₂ (-3.41 mmHg) Dyspnea (MD -0.80) | Limited evidence based for this discussion. Small sample size and number of trials limit precision. May be a reduction in exacerbations and hospitalizations but limited by imprecision; other patient important outcomes likely also favour NIV but again issues with imprecision. |

Quality of life (MD -2.89 measured using SRI)

Undesirable effect

PO2 MD 1.53 mmHg

Little to no effect

Mortality RR 0.92

Exercise tolerance MD 8.64

Inclusion of Chung study which is considered to be at high risk of bias may limit interpretation of some outcome (eg. exacerbations). Sensitivity analysis including and excluding Chung has minimal impact upon point estimates; including increases precision slightly.

Timing of initiation is also an important consideration-- HOT-HMV demonstrated reduction in exacerbations in select population of patients who remain hypercapenic ~2-4 weeks after their exacerbation; this is the subgroup most likely to benefit and possibly why smaller benefits seen with Struik. Sensitivity analysis excluding RESCUE trial demonstrates statistical significance for reduction in events; unfortunately no subgroup of persistent hypercapnia from Struik et al to compare.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>Desirable effect Exacerbations-- small reduction, but imprecise (SMD -0.19 exacerbations, -0.4 to 0.01) Hospitalizations-- small reduction, but imprecise (RR 0.61, 95%CI 0.30 to 1.24) Reduction in PCO2 (-3.41 mmHg) Dyspnea (MD -0.80) Quality of life (MD -2.89 measured using SRI)</p> <p>Undesirable effect PO2 MD 1.53 mmHg</p> <p>Little to no effect Mortality RR 0.92 Exercise tolerance MD 8.64</p> | <p>Even though not reflected in this evidence base, adverse events from Q1 also apply here as indirect evidence as presumably the mask and interfaces have the same effects whether used early after exacerbation or later in stable phase.</p> <p>Its possible that newer techniques and newer interfaces have less side effects.</p> |

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low | <p>Low for almost all outcomes due to imprecision.</p> | |

| | | |
|---|--|--|
| <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies | | |
|---|--|--|

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--|---------------------------|
| <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability | Exacerbations, dyspnea, and quality of life are among the most important outcomes in patients with COPD. Symptom relief was generally found to be more important than adverse events. PMID: 30002103 | |

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>Probably favors the intervention, especially in subgroup of patients with persistent hypercapnia 2-4 weeks post exacerbation as seen in HOT-HMV trial. Reduction of events is of great importance to patients. Possibly improvements in QOL and dyspnea as well. All outcomes limited by imprecision.</p> <p>ALSO, little evidence of harm from NIV-- suspect that still occurs-- will assume similar rates of minor adverse reactions as in PICO 1, as mask fit etc. likely similar in post-exacerbation as chronic stable population.</p> |

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|---|---------------------------|
| <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings | The estimated costs of providing a domiciliary NIV service are reported in Table 34 and for NIV were £2373 in the first year and £1536 in subsequent years. This estimate was in between cost estimates reported in the two | |

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>studies identified in the clinical review. Tuggey et al. (2003)⁴⁰ estimate domiciliary NIV to cost £1060 per year in 2003 prices, which converts to £1344 in 2012 prices (assuming a 3% inflation rate), and Clini et al. (2009)¹³⁴ estimated NIV to cost €1920 in 2008 prices, which converts to £2727 (converting to GBP at the mid-year conversion rate of 1.263168 and inflating to 2012 prices at a rate of 3%).</p> | |
|---|--|--|

Certainty of evidence of required resources
 What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies | | <p>Low certainty as the cost and availability of resources for NIV may vary greatly across settings.</p> |

Cost effectiveness
 Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> No included studies | <p>Economic modelling suggested that NIV may be cost-effective in a stable population at a threshold of £30,000 per quality-adjusted life-year (QALY) gained (incremental cost-effectiveness ratio £28,162), but this is associated with uncertainty. In the case of the post-hospital population, results for three separate base cases ranged from usual care dominating to NIV being cost-effective, with an incremental cost-effectiveness ratio of less than £10,000 per QALY gained. All estimates were sensitive to effectiveness estimates, length of benefit from NIV (currently unknown) and some costs. Modelling suggested that reductions in the rate of hospital admissions per patient per year of 24% and 15% in the stable and post-hospital populations, respectively, are required for NIV to be</p> | <p>Probably favours NIV in hypercapnic, "frequent flyer" population with recurrent hospitalizations and exacerbations.</p> |

| | | | | | | | |
|--|--------------------------------------|--|--|---|-------------------------|---------------|---------------------|
| DESIRABLE EFFECTS | Trivial | Small | Moderate | Large | | Varies | Don't know |
| UNDESIRABLE EFFECTS | Large | Moderate | Small | Trivial | | Varies | Don't know |
| CERTAINTY OF EVIDENCE | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| VALUES | Important uncertainty or variability | Possibly important uncertainty or variability | Probably no important uncertainty or variability | No important uncertainty or variability | | | |
| BALANCE OF EFFECTS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | Does not favor either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | Don't know |
| RESOURCES REQUIRED | Large costs | Moderate costs | Negligible costs and savings | Moderate savings | Large savings | Varies | Don't know |
| CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| COST EFFECTIVENESS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | Does not favor either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | No included studies |
| EQUITY | Reduced | Probably reduced | Probably no impact | Probably increased | Increased | Varies | Don't know |
| ACCEPTABILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |
| FEASIBILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |

TYPE OF RECOMMENDATION

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> | Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/> | Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> | Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/> | Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/> |
|---|--|---|--|---|

CONCLUSIONS

Recommendation

The ERS TF suggests long-term NIV be used in patients with COPD following a life-threatening episode of acute hypercapnic respiratory failure requiring acute NIV, if hypercapnia persists beyond 2-4 weeks following the episode (conditional recommendation, low certainty evidence).

Justification

Generally low certainty of evidence, but most important outcomes are neutral (mortality, exercise tolerance) or favour NIV (exacerbations, hospitalizations, HRQOL measured using SRI) without any major harms seen. Reduction in events seen in HOT-HMV trial likely because that trial included patients with persistent hypercapnia some time (2-4 weeks) after event; unfortunately subgroup data from Struik/RESCUE study does not have equivalent subgroup data; NIV appears to result in statistically significant reduction in exacerbations in the persistent hypercapnic subgroup. Subgroup analysis excluding Cheung et al study (thought to be high risk of bias) does not significantly affect estimates. Overall less certainty of effects but desirable effects likely outweigh undesirable effects; given low certainty of evidence only conditional/week recommendation could be made, and this after considering patient values & preferences; acceptability, feasibility and cost of NIV in local setting. Future evidence could change this recommendation in the future.

Subgroup considerations

Major issue is that subgroup of persistently hypercapnic patients from HOT-HMV appear to be most likely to benefit; this subgroup has statistically significant reduction in hospitalizations compared to Struik/RESCUE data.

Implementation considerations

Patients who are started early may not remain hypercapnic; suggest that the group most likely to benefit from NIV is the group who remains hypercapnic 2-4 weeks after the episode, as seen in HOT-HMV. The panel recognized that the acceptability, feasibility, and costs of NIV vary greatly. For some patients and clinicians, the potential benefits (dyspnea, QOL, exercise tolerance; possible reduction in hospitalizations, though imprecise evidence) may not be worth it. This is consistent with a conditional recommendation in GRADE.

Monitoring and evaluation

Research priorities

1. Developing more accurate criteria for identifying patients who are likely to benefit from long-term NIV, such as severity of illness (hypothesis that treatment of higher PaCO₂ at initiation will drive greater clinical benefits), trajectory of hypercapnia recovery after exacerbation (as some patients return to eucapnia more rapidly than others) and treatment response (e.g. early reduction in PaCO₂ level after starting home NIV, with the hypothesis that greater reduction in PaCO₂ will drive greater clinical benefit).

2. Physiological and biological mechanisms of action of long-term NIV: physiological mechanisms determining reduction in PaCO₂; the biological effects of PaCO₂ reduction in chronic hypercapnia upon immune, pulmonary vasculature, and skeletal muscle; biological mechanisms determining reduction in exacerbation; and physiological mechanisms determining enhanced sleep quality.
3. The effects of NIV upon mental health and cognition upon patients, including effects upon HRQL post ARF, cognitive function post-AHRF, the relationship between HRQL and cognitive function upon adherence and acceptability of home NIV.
4. Health service delivery research to promote the delivery of post-acute NIV to the right patient at the right time and prevent the 'overuse' or 'underuse' of the treatment.
5. Assessment of novel home treatments, e.g. high flow humidified nasal oxygen, that are capable of reducing PaCO₂ in stable hypercapnic COPD patients.

QUESTION

Should NIV with targeted normalization of PaCO₂ levels vs. NIV without targeting normal PaCO₂ level be used for long-term NIV in COPD patients?

| | |
|-------------------------------|--|
| POPULATION: | long-term NIV in COPD patients |
| INTERVENTION: | NIV with targeted normalization of PaCO ₂ levels |
| COMPARISON: | NIV without targeting normal PaCO ₂ level |
| MAIN OUTCOMES: | Quality of Life; Dyspnea; FEV ₁ ; PaCO ₂ ; PaO ₂ ; 6MWD; Sleep Comfort; |
| SETTING: | |
| PERSPECTIVE: | |
| BACKGROUND: | |
| CONFLICT OF INTERESTS: | |

ASSESSMENT

| Problem | | |
|---|--|--|
| Is the problem a priority? | | |
| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | The panel chose the PICO questions based upon their apparent relevance to clinical practice. |
| Desirable Effects | | |
| How substantial are the desirable anticipated effects? | | |
| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
| <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>Desirable effects Reduction in PaCO₂, generally at rest (reduction 5 mmHg)</p> <p>Undesirable effects Slightly higher dyspnea scores in only 1 RCT</p> | Consider sensitivity analysis excluding Lukacsovits 2012 as measurements for PaO ₂ and PaCO ₂ were measured during NIV. Murphy looked at high-intensity vs. high-pressure. Thus substantial questions therefore raised about the directness of the evidence. |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Minimal effect Quality of life measured with SRI Sleep quality Exercise tolerance</p> | <p>The panel examined the studies from PICO 1 and the subgroup of studies which targeted normalization of CO2 vs. studies which did not target normalization. The subgroup which targeted normal CO2 demonstrated more benefit for NIV (ie effect sizes were larger in studies which targeted normal CO2).</p> <p>The panel judged overall there may be a small benefit to targeting normal CO2.</p> |
|--|---|--|

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>Desirable effects Reduction in PaCO2, generally at rest (reduction 5 mmHg)</p> <p>Undesirable effects Slightly higher dyspnea scores in only 1 RCT</p> <p>Minimal effect Quality of life measured with SRI Sleep quality Exercise tolerance</p> | <p>Trivial undesirable effects-- slightly higher dypnea scores in a single study.</p> |

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies | <p>Very low certainty evidence. Less certainty as well because studies were generally short-term, without measuring effects upon mortality, hospitalizations, exacerbations.</p> | |

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability | <p>Exacerbations, dyspnea, and quality of life are among the most important outcomes in patients with COPD. Symptom relief was generally found to be more important than adverse events. PMID: 30002103</p> | |

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>While very low certainty of evidence of a small benefit, the anticipated harms are trivial, meaning the evidence probably favours the intervention.</p> |

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input checked="" type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>Implimenting higher intensity CO2 reduction required more time in hospital in one study, though admittedly limited evidence. No formal analysis of cost in any studies.</p> |

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|-----------|-------------------|---------------------------|
|-----------|-------------------|---------------------------|

| | | |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies | | |
|---|--|--|

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|-------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies | | <p>Given lack of certainty of benefits, lack of evidence for costs, the task force could not provide a judgement of the cost-effectiveness of targeting normalization of CO2 levels. If targeting normal CO2 was technically challenging in a given setting, it may not be cost-effective.</p> |

Equity

What would be the impact on health equity?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>Probably no impact upon equity when implementing in a patient population already receiving NIV.</p> |

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>This approach is probably acceptable to clinicians, who appreciate having a clear "target" for CO2. It makes physiologic sense to clinicians as well.</p> <p>Patients probably have no issues with acceptability unless settings need to be very high to achieve normal CO2; in such cases high-intensity NIV may not be acceptable.</p> |

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|--|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>In situations where NIV is planned, more targeting a significant reduction of CO2 is feasible, though actual normalization of CO2 levels is unlikely to be achieved for many patients, based upon the results of the included studies, which did not demonstrate complete normalization of CO2.</p> |

SUMMARY OF JUDGEMENTS

| | JUDGEMENT | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|--|--|---|-------------------------|--------|---------------------|
| PROBLEM | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |
| DESIRABLE EFFECTS | Trivial | Small | Moderate | Large | | Varies | Don't know |
| UNDESIRABLE EFFECTS | Large | Moderate | Small | Trivial | | Varies | Don't know |
| CERTAINTY OF EVIDENCE | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| VALUES | Important uncertainty or variability | Possibly important uncertainty or variability | Probably no important uncertainty or variability | No important uncertainty or variability | | | |
| BALANCE OF EFFECTS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | Does not favor either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | Don't know |
| RESOURCES REQUIRED | Large costs | Moderate costs | Negligible costs and savings | Moderate savings | Large savings | Varies | Don't know |
| | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----------------------|--------------------------------|--|----------------------------------|-------------------------|--------|----------------------------|
| CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| COST EFFECTIVENESS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | Does not favor either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | No included studies |
| EQUITY | Reduced | Probably reduced | Probably no impact | Probably increased | Increased | Varies | Don't know |
| ACCEPTABILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |
| FEASIBILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |

TYPE OF RECOMMENDATION

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| Strong recommendation against the intervention ○ | Conditional recommendation against the intervention ○ | Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○ | Conditional recommendation for the intervention ● | Strong recommendation for the intervention ○ |
|---|--|---|---|---|

CONCLUSIONS

Recommendation

The ERS TF suggests titrating long-term NIV to normalize or reduce PaCO₂ levels in patients with COPD (conditional recommendation, very low certainty evidence).

Justification

We make a conditional recommendation due to the minimal potential harms of targeted normalization of CO₂ and it is recognized that this is unlikely to be achieved in many patients. While high-intensity NIV may or may not have benefits, this is the approach most commonly used in many centres, and thus this is probably the most acceptable approach for many clinicians. Setting NIV to target a reduction in PaCO₂ may require more time spent in hospital and therefore possibly increase costs and decrease feasibility of NIV. Recognizing the lack of compelling evidence, the panel made a conditional recommendation for high-intensity NIV, but low-intensity approaches may also be acceptable and useful in many patients.

Subgroup considerations

Implementation considerations

It is likely reasonable for initially aim for a normal CO₂ in most patients, given the lack of harms and the possible, though very small, benefits with such an approach. If achieving normal CO₂ was very difficult or the settings very high and uncomfortable for the patient, targeting normal CO₂ may not worth lots of effort to achieve.

Monitoring and evaluation

Research priorities

1) The impact of NIV ventilator strategy targeted to maximise PaCO₂ reduction compared to conventional ventilator modes on long-term clinical outcomes (i.e. hyperinflation, exacerbations, cardiovascular complications, hospitalisations, survival, costs, patient's adherence).

QUESTION

Should Adaptive volume-targeted NIV vs. conventional NIV be used for long-term NIV in patients with COPD?

| | |
|-------------------------------|--|
| POPULATION: | long-term NIV in patients with COPD |
| INTERVENTION: | Adaptive volume-targeted NIV |
| COMPARISON: | conventional NIV |
| MAIN OUTCOMES: | Quality of Life; Sleep quality; Exercise tolerance; PaCO ₂ ; Oxygenation; |
| SETTING: | |
| PERSPECTIVE: | |
| BACKGROUND: | |
| CONFLICT OF INTERESTS: | |

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know | | <p>Question about variable modes is clearly important, however most modes are not studied,</p> <p>All studies in the systematic reviewer compared volume-targeted ventilator modes. The number of studies looking at these modes may reflect the desire of industry to find evidence to support these modes, rather than patient or clinician needs. Safety is the priority question given that these modes could result in hypoventilaion or result in large leaks.</p> <p>The studies included in PICOs 1-3 generally used fixed-pressure modes, making the applicability of evidence for these questions uncertain for auto-titrating modes: there is no long-term evidence of the impact of these modes upon mortality, hospitalizations etc.</p> |

Desirable Effects

| How substantial are the desirable anticipated effects? | | |
|--|--|---------------------------|
| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
| <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>Desirable effects Small improvement in short-term (~2-3 months) QoL PCO2</p> <p>Undesirable effects</p> <p>Little to no effect Sleep quality Exercise tolerance</p> <p>Unknown Mortality Hospitalizations Exacerbations</p> | |

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>Desirable effects Small improvement in short-term (~2-3 months) QoL PCO2</p> <p>Undesirable effects</p> <p>Little to no effect Sleep quality Exercise tolerance</p> <p>Unknown Mortality Hospitalizations Exacerbations</p> | <p>Potential harms not included in short-term studies included in meta-analysis.</p> <p>Theoretical risk of large leaks and hypoventilation with auto-titrating modes which may not be evident in short-term studies. Risks of impacting mortality, hospitalizations, and exacerbations.</p> |

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies | <p>Generally low certainty of pooled evidence.</p> | <p>Substantial uncertainty about the effectiveness across algorithms, machines, makes and models.</p> |

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Important uncertainty or variability<input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability<input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability<input type="radio"/> No important uncertainty or variability | Exacerbations, dyspnea, and quality of life are among the most important outcomes in patients with COPD. Symptom relief was generally found to be more important than adverse events. PMID: 30002103 | |

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favors the comparison<input type="radio"/> Probably favors the comparison<input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison<input type="radio"/> Probably favors the intervention<input type="radio"/> Favors the intervention<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know | | <p>Auto-titrating modes may be more beneficial in those in the setting of exacerbation or in the time of titration when trying to decide on levels of support.</p> <p>Despite possible improvement in short-term QOL, there is no clear benefit to use overall, and ongoing safety concerns about leaks and hypoventilation in the long-term.</p> |

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Large costs<input type="radio"/> Moderate costs<input type="radio"/> Negligible costs and savings<input type="radio"/> Moderate savings<input type="radio"/> Large savings<input checked="" type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know | | It will cost more to upgrade from an existing machine. For a new machine, the price of a ventilator with these capabilities will vary, but could be anything from no extra cost to expensive depending on make, model, funding strategy, etc. |

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|-----------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Very low<input type="radio"/> Low<input type="radio"/> Moderate<input type="radio"/> High<input checked="" type="radio"/> No included studies | | No real evidence to address cost. |

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|--|-------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favors the comparison<input type="radio"/> Probably favors the comparison<input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison<input type="radio"/> Probably favors the intervention<input type="radio"/> Favors the intervention<input type="radio"/> Varies<input checked="" type="radio"/> No included studies | | Given lack of evidence for benefits and harms, lack of certainty around costs it is difficult to assess cost-effectiveness. |

Equity

What would be the impact on health equity?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Reduced<input type="radio"/> Probably reduced<input type="radio"/> Probably no impact | | Cost is higher so implementing these modes may increase inequity, heightening disparities between those with financial resources and those without. May reduce inequity as patients who do not have |

| | |
|--|--|
| <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>access to a sleep laboratory to titrate NIV may benefit from some titration of NIV settings, though this question has not been studied in the existing clinical trials.</p> |
|--|--|

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|--|--|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | <p>Compliance between adaptive VTPCV and conventional NIV were not significantly different in 5 studies (Crisafulli 2009, Oscroft 2010, Oscroft 2014, Ekkernkamp 2014, Storre 2014) which used data directly from the NIV devices. Patient self-reported tolerance was not significantly different in 2 studies (Oscroft 2010, Storre 2014). Self-reported comfort was not different in 2 studies (Crisafulli 2009, Oscroft 2010). One study (Nilius 2017) used a questionnaire to assess acceptability, again finding no differences.</p> | <p>Overall doesn't seem to be any differences in acceptability of these modes vs. conventional fixed pressure modes.</p> |

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

| JUDGEMENT | RESEARCH EVIDENCE | ADDITIONAL CONSIDERATIONS |
|---|-------------------|---|
| <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know | | <p>Probably feasible, if ventilators already have these modes included. If not, would be less feasible.</p> |

SUMMARY OF JUDGEMENTS

| | JUDGEMENT | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------------------|--|--|---|--|--------|---------------------|
| PROBLEM | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |
| DESIRABLE EFFECTS | Trivial | Small | Moderate | Large | | Varies | Don't know |
| UNDESIRABLE EFFECTS | Large | Moderate | Small | Trivial | | Varies | Don't know |
| CERTAINTY OF EVIDENCE | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| VALUES | Important uncertainty or variability | Possibly important uncertainty or variability | Probably no important uncertainty or variability | No important uncertainty or variability | | | |
| | | | Does not favor | | | | |

| | | | | | | | |
|--|-----------------------|--------------------------------|--|----------------------------------|-------------------------|---------------|----------------------------|
| BALANCE OF EFFECTS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | Don't know |
| RESOURCES REQUIRED | Large costs | Moderate costs | Negligible costs and savings | Moderate savings | Large savings | Varies | Don't know |
| CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES | Very low | Low | Moderate | High | | | No included studies |
| COST EFFECTIVENESS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | Does not favor either the intervention or the comparison | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | No included studies |
| EQUITY | Reduced | Probably reduced | Probably no impact | Probably increased | Increased | Varies | Don't know |
| ACCEPTABILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |
| FEASIBILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes | | Varies | Don't know |

TYPE OF RECOMMENDATION

| | | | | |
|---|--|---|--|---|
| Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/> | Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/> | Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/> | Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/> | Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/> |
|---|--|---|--|---|

CONCLUSIONS

Recommendation

The ERS TF suggests using fixed pressure support mode as first-choice ventilator mode in patients with COPD using long-term NIV (conditional recommendation, very low certainty evidence).

Justification

While there may be benefits based upon the included short-term studies, further research is needed to demonstrate safety, especially given potential safety concerns

about dynamic auto-changes of the ventilator resulting in leaks or hypoventilation. Given that virtually all studies in other questions (PICO 1, 2, 3) used fixed-pressure modes, and that the PICO recommendations are thus based upon studies using this mode, it is unclear if the existing evidence would also apply to ventilators using these auto-titrating modes. Lastly, changing to these auto-modes may require purchase or exchange of new ventilators, reducing feasibility. While these modes may theoretically be useful to titrate without monitoring, until the safety of such approach is demonstrated the risks of unmonitored titration are unclear and this is not recommended.

Overall, given the uncertainty of long-term benefits, difficulty applying the evidence and recommendations from PICOs 1-3, the panel made a conditional recommendation against using auto-titrating modes as the initial mode of ventilation. However, conditional recommendation also means there may be some circumstances where these modes are considered for use, though the panel did not identify any such situations.

Subgroup considerations

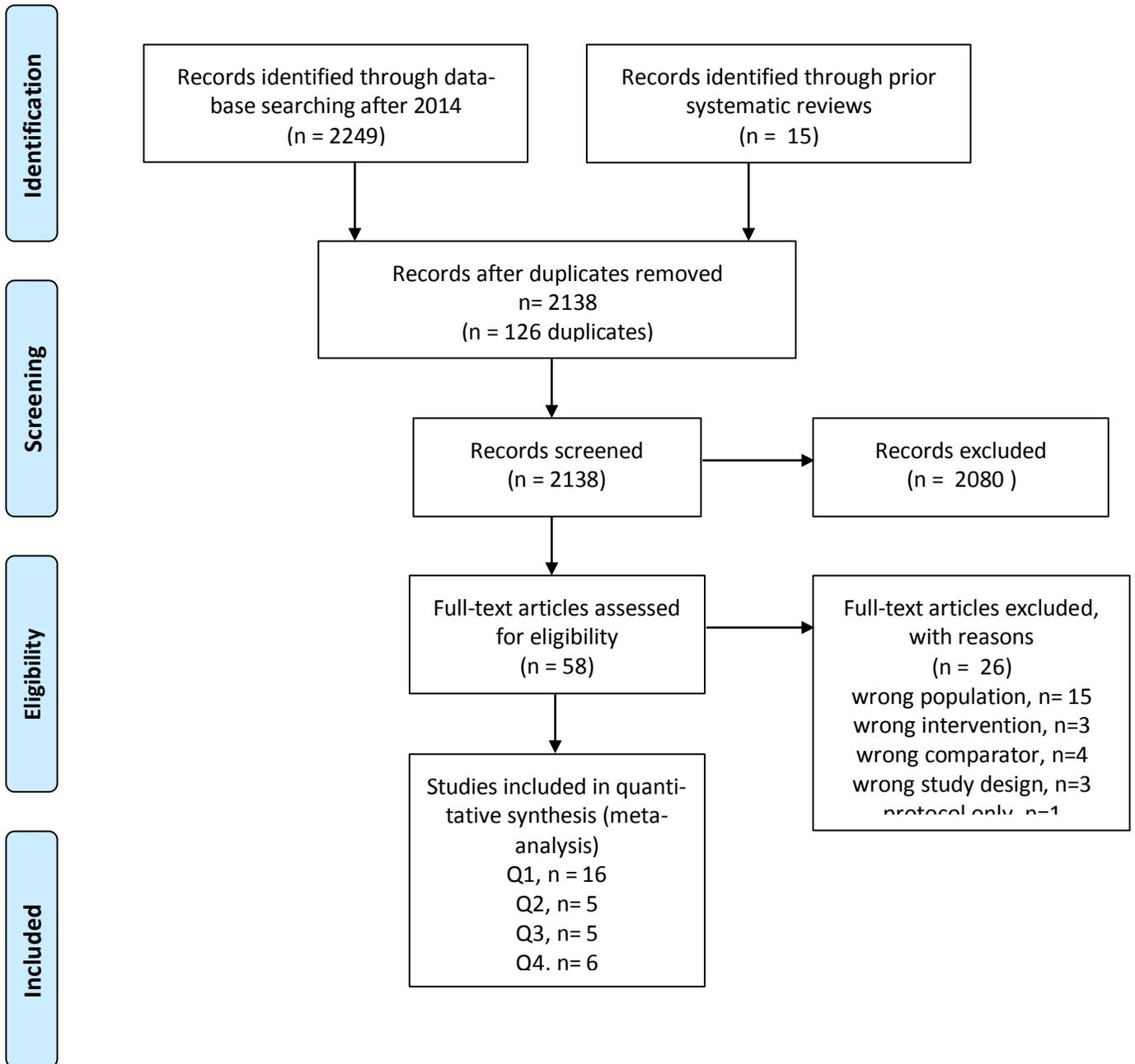
Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

- 1) The role of adaptive/auto-titrating modes to improve the long-term outcome of COPD, acute exacerbation vs chronic stable hypercapnic COPD and optimization of overnight ventilation, especially in specific subgroups in which ventilatory requirements may vary substantially overnight.
- 2) The assessment of auto-EPAP modes (in addition to adaptive/auto-titrating modes) in the sub-group of patients with COPD-OSA overlap syndrome
- 3) The clinical efficacy and cost effectiveness of auto-titrating modes in the inpatient vs outpatient settings avoiding the need for hospitalization to initiate NIV, thereby increasing access to NIV.

Supplementary Figure 1: PRISMA Diagram of Included Studies



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial

Thomas Köhnlein, Wolfram Windisch, Dieter Köhler, Anna Drabik, Jens Geiseler, Sylvia Hartl, Ortrud Karg, Gerhard Laier-Groeneveld, Stefano Nava, Bernd Schönhöfer, Bernd Schucher, Karl Wegscheider, Carl P Criée, Tobias Welte

Summary

Background Evidence is weak for the ability of long-term non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) to improve survival in patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Previous prospective studies did not target a reduction in hypercapnia when adjusting ventilator settings. This study investigated the effect of long-term NPPV, targeted to markedly reduce hypercapnia, on survival in patients with advanced, stable hypercapnic COPD.

Methods This investigator-initiated, prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial enrolled patients with stable GOLD stage IV COPD and a partial carbon dioxide pressure (PaCO₂) of 7 kPa (51.9 mm Hg) or higher and pH higher than 7.35. NPPV was targeted to reduce baseline PaCO₂ by at least 20% or to achieve PaCO₂ values lower than 6.5 kPa (48.1 mm Hg). Patients were randomly assigned (in a 1:1 ratio) via a computer-generated randomisation sequence with a block size of four, to continue optimised standard treatment (control group) or to receive additional NPPV for at least 12 months (intervention group). The primary outcome was 1-year all-cause mortality. Analysis was by intention to treat. The intervention was unblinded, but outcome assessment was blinded to treatment assignment. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00710541.

Findings Patients were recruited from 36 respiratory units in Germany and Austria, starting on Oct 29, 2004, and terminated with a record of the vital status on July 31, 2011. 195 patients were randomly assigned to the NPPV group (n=102) or to the control group (n=93). All patients from the control group and the NPPV group were included in the primary analysis. 1-year mortality was 12% (12 of 102 patients) in the intervention group and 33% (31 of 93 patients) in the control group; hazard ratio 0.24 (95% CI 0.11–0.49; p=0.0004). 14 (14%) patients reported facial skin rash, which could be managed by changing the type of the mask. No other intervention-related adverse events were reported.

Interpretation The addition of long-term NPPV to standard treatment improves survival of patients with hypercapnic, stable COPD when NPPV is targeted to greatly reduce hypercapnia.

Funding German Lung Foundation; ResMed, Germany; Tyco Healthcare, Germany; and Weinmann, Germany.

Introduction

Advanced-stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by severe bronchial obstruction, pulmonary hyperinflation, and chronic ventilatory failure. Ventilatory failure is thought to be a result of respiratory muscle insufficiency¹ and alterations in central ventilatory control.² The consequences of ventilatory failure are chronic hypercapnia and (compensated) respiratory acidosis. Previous studies suggest that chronic hypercapnic respiratory failure is inversely associated with overall prognosis.³

In patients with chronic hypercapnic respiratory failure, long-term non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) has been shown to improve important physiological variables such as blood gases and lung hyperinflation.⁴ Results from clinical studies showed improvements in exercise capacity (6-min walk distance,⁵ exercise-related dyspnoea,⁶ pulmonary cachexia,⁷ and sleep quality⁸). Furthermore, disease-specific aspects of health-related quality of life (HRQL) reportedly improve in patients with

COPD following long-term NPPV.⁹ Additionally, NPPV treatment might be associated with fewer hospital admissions and lower overall treatment costs.¹⁰

Despite these positive indicators, large randomised trials have failed to document survival benefits when NPPV was added to long-term oxygen treatment compared with long-term oxygen treatment alone.^{11,12} Results from the most recent randomised trial showed a small survival benefit, but this benefit was at the cost of worsened HRQL.¹³ However, NPPV in these studies was done using quite low inspiratory pressures and therefore did not improve hypercapnia. The best results with long-term NPPV have been noted in studies using more intensive forms of NPPV, with higher inspiratory pressures and high backup frequencies that improved or even normalised hypercapnia.¹⁴ The effects of such an approach to NPPV on patient survival has yet to be determined.

This study investigated the effect of long-term NPPV, targeted to markedly reduce hypercapnia, on outcomes in patients with advanced COPD with chronic

Lancet Respir Med 2014;

2: 698–705

Published Online

July 25, 2014

[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70153-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70153-5)

See [Comment](#) page 672

From the Department of

Respiratory Medicine,

Hannover Medical School,

Hannover, Germany

(T Köhnlein MD); Centre for

Respiratory Medicine,

Hospital Köln-Merheim,

University of Witten/

Herdecke, Cologne, Germany

(W Windisch MD);

Department of

Pneumology I,

Fachkrankenhaus Kloster

Grafschaft, Schmalleberg,

Germany (D Köhler MD);

Department of Medical

Biometry and Epidemiology,

University Medical Centre

Hamburg-Eppendorf,

Hamburg, Germany

(A Drabik PhD,

K Wegscheider PhD); Centre of

Pneumology and Thoracic

Surgery, Asklepios Hospital

Gauting, Department of

Intensive Care Medicine and

Long-term Ventilation,

Gauting, Germany

(J Geiseler MD, O Karg MD);

Department of Respiratory

and Critical Care Medicine,

and Ludwig Boltzmann

Institute of COPD and

Respiratory Epidemiology,

Otto Wagner Hospital,

Vienna, Austria (S Hartl MD);

Department of Respiratory

Medicine, Evangelisches

Klinikum Niederrhein,

Oberhausen, Germany

(G Laier-Groeneveld MD);

Department of Specialist,

Diagnostic, and

Experimental Medicine,

School of Medicine,

Università di Bologna,

Bologna, Italy (S Nava MD);

Department of Respiratory

Medicine, Klinikum

Oststadt-Heidehaus,

Hannover, Germany

hypercapnic respiratory failure receiving optimised standard treatment.¹⁵

Methods

Study design and patients

This was an investigator-initiated, multicentre, prospective, randomised, controlled clinical trial using a PROBE design.¹⁶ Patients were recruited from 36 respiratory units in Germany and Austria, starting on Oct 29, 2004, and terminated with a record of the vital status on July 31, 2011.

Patients with clinically stable, hypercapnic GOLD stage IV COPD, aged 18 years or older, were eligible for this study if they had a baseline arterial carbon dioxide pressure (PaCO₂) of 7 kPa (51.9 mm Hg) or higher and a pH higher than 7.35, measured after at least 1 h rest in a sitting position. Patients were judged as clinically stable if they had no acute exacerbation (defined as an increase in or new onset of more than one respiratory symptom [cough, sputum production, sputum purulence, wheezing, or dyspnoea] lasting 2 days or more and requiring any change of pharmacological treatment) during the 4-week run-in period before randomisation.

Patients were ineligible if they had abnormalities of the thorax or the lung other than COPD, obesity with a body-mass index (BMI) ≥ 35 kg/m², or other conditions resulting in hypercapnia. Additional exclusion criteria were previously-initiated NPPV, malignant co-morbidities, severe heart failure (New York Heart Association stage IV), unstable angina, and severe arrhythmias. We did not include patients in impaired general condition that could preclude regular follow-up visits (appendix; study protocol).

Primary care physicians were encouraged to refer successive patients with chronic hypercapnic COPD to one of the study centres. No further screening procedure was applied. We did not include a highly selected group of patients to maintain the generalisability of the results. Each of the participating clinical centres was advised to record the screening of their patients with COPD (eligible, not eligible, randomised) in a screening log. All patients were being treated according to the national COPD and long-term oxygen treatment guidelines.^{17,18}

The study protocol was approved by the local ethics committees of all participating institutions. The study was designed and performed according to the Declaration of Helsinki 2004. Patients gave written informed consent before participating in the trial.

Randomisation and masking

After a 4-week run-in period patients were admitted to hospital and randomly assigned (in a 1:1 ratio) to either the non-invasive positive pressure ventilation group or the control group. Randomisation was stratified according to study site. For each of the 36 study sites, an independent statistician produced computer-generated block randomisation lists with a block size of four patients. After inclusion of a patient, the peripheral investigators called a 24 h hotline at the coordinating centre, where an

independent study coordinator registered the patient's baseline data and then disclosed the group allocation for this patient. We applied the PROBE Design¹⁶ because NPPV cannot be blinded, and an effective sham measure is not available. Staff members who performed NPPV were aware of the treatment assignment of every participant. Outcome assessors were unaware of treatment assignment throughout the study.

Procedures

Patients in the control group received optimised COPD therapy without NPPV. NPPV was allowed temporarily in the case of an acute exacerbation with an increase in PaCO₂ of more than 10 kPa (74 mm Hg; appendix). In the intervention group, patients received optimised COPD therapy plus NPPV. They were advised to use NPPV for at least 6 h per day, preferably during sleep, but usage during daytime was also accepted.

They were followed-up for at least 1 year. In the first year, regular follow-up visits were scheduled at 14 days, and 3, 6, 9, and 12 months after randomisation. All patients from both groups were admitted to hospital for the follow-up visits to ensure optimised medical treatment and optimised NPPV. Additionally, all patients were contacted by telephone every 4 weeks to monitor health status, detect problems with technical devices, and ensure adherence to therapy.

NPPV was done according to national recommendations.¹⁹ Patients were treated with ventilators marketed not earlier than 2004 from manufacturers ResMed (Martinsried, Germany), Weinmann (Hamburg, Germany), or Tyco Healthcare (Neuburg, Germany), all set in pressure support ventilation mode. Ventilation with high backup rates to achieve controlled ventilation was preferred, but assisted ventilation was also acceptable if patients did not tolerate high backup rates. NPPV was targeted to reduce baseline PaCO₂ by 20% or more, or achieve PaCO₂ values lower than 6.5 kPa (48.1 mm Hg). We assessed treatment compliance using the internal time meters on the ventilator. Face masks or nasal masks were used according to the clinical judgment of the investigators. Specialised nurses trained patients at all study centres; they thoroughly practised familiarisation with the interface and the ventilator after randomisation, and did re-assessments of mask fitting, ventilator settings, and technical control of the equipment at all follow-up visits. Additionally, health-care providers were available within 24 h for customer calls at patients' homes in case of technical problems with the mask, ventilator, or long-term oxygen treatment. In patients with long-term oxygen treatment, supplemental oxygen was inserted into the ventilator or into the circuit during ventilation.

Each study centre regularly assessed survival status of study patients. For patients lost to clinical follow-up, we retrieved survival status from the national population register. We did all blood gas measurements from arterialised capillary ear lobe blood during spontaneous

(B Schönhofer MD); LungenClinic Grosshansdorf, Center for Pneumology and Thoracic Surgery, Grosshansdorf, Germany (B Schucher MD); Department of Pneumology, Respiratory Care, and Sleep Medicine, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende, Bovenden-Lengler, Germany (C P Criée MD); and Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany, and Member of the German Centre for Lung Research (T Welte MD)

Correspondence to: Dr Thomas Köhnelein, Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, D-30625 Hannover, Germany koehnelein.thomas@mh-hannover.de

See Online for appendix

For the study protocol see http://mh-hannover.de/fileadmin/cliniken/pneumologie/Pneumologie_Homepage/PDFs/NIV_in_COPD_15122003.pdf

breathing, at least 1 h after patients had switched from NPPV to spontaneous breathing. Patients under long-term oxygen treatment received oxygen via nasal cannula at a flow rate as previously prescribed. We assessed lung function and 6-min walk distance as previously specified.^{20–22} Staff who took these measurements were masked to treatment assignment and not involved in the study. Long-term oxygen treatment patients received oxygen during the 6-min walk test.

We assessed HRQL using validated German versions of the Short Form-36 (SF-36)²³ and St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).²⁴ We used the Severe Respiratory Insufficiency (SRI) questionnaire²⁵ as a tool to specifically assess HRQL in patients receiving long-term home mechanical ventilation.

The study protocol provided that adverse events were recorded during all visits and during the telephone calls.

Statistical analysis

1-year mortality for patients fulfilling the inclusion criteria was previously estimated as 20–22%.²⁶ Extending COPD treatment with NPPV was expected to reduce the relative mortality risk by 30%⁴ ($\alpha=5\%$; $\beta=20\%$, power=80%). We calculated a sample size of 150 patients per group. Baseline characteristics are presented for the intention-to-treat population, and according to treatment assignment. Continuous variables are reported as mean (SD) and categorical variables are presented as frequencies and percentages.

The primary outcome, one-year patient survival, was assessed in the intention-to-treat population using the Kaplan-Meier approach and the log rank test. Hazard rate reduction was assessed using a Cox proportional hazards model with NPPV treatment as a time-dependent covariate (on-treatment analysis). We assessed proportional hazards assumption by visual inspection of log-log plots and tested using the rank of analysis time as the time-scaling function. We analysed long-term survival to end of observation in the same way as the primary endpoint analysis. We used linear mixed models to analyse the effect of NPPV on changes from baseline to follow-up of secondary endpoints (PaCO₂, arterial oxygen pressure [PaO₂], arterial oxygen saturation [SaO₂], pH, bicarbonate [HCO₃⁻], forced vital capacity [FVC], forced expiratory volume in one second [FEV₁], residual volume/total lung capacity, 6-min walk distance) and HRQL summary measures (SF-36, SGRQ, SRI). Except for pH and HRQL, we studied relative changes for better comparison of effects in secondary endpoints; for this purpose, we calculated CIs for logarithms and then transformed them to the percent scale to receive appropriate asymmetric CIs larger than 0. We adjusted all models for baseline age, and sex. To take the cluster structure of the data into account, we included random intercepts for patient and study site. For repeated measurements, we applied a first order autoregressive structure. We used a logistic regression for non-responder analysis (questionnaires not returned or not assessable). We deemed a two-tailed p value lower than 0.05 to be significant. We did all analyses using SAS Version 9.4 (SAS Institute).

Role of the funding source

None of the sponsors had any role in the design and conduct of the study, the collection, management, analysis and interpretation of the data, the preparation, review, or approval of the report, or the decision to

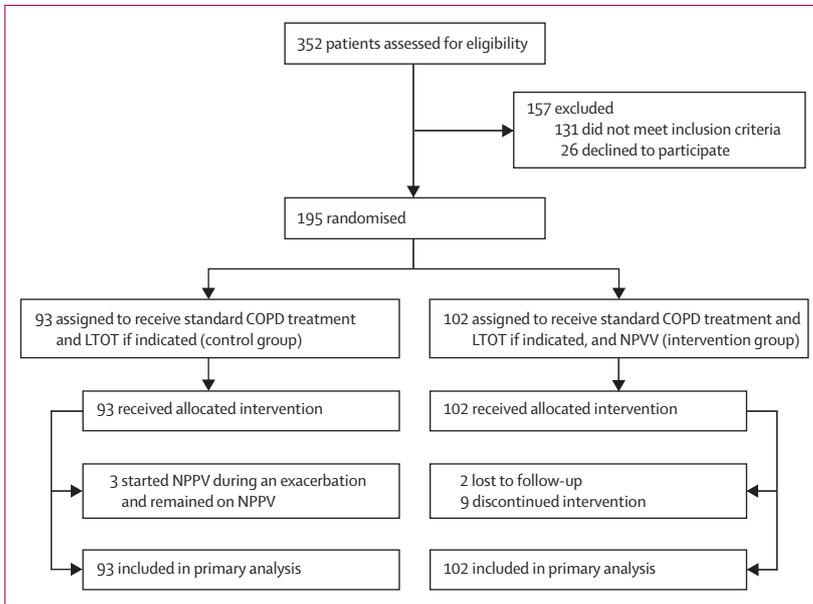


Figure 1: Trial profile
COPD=chronic obstructive pulmonary disease. LTOT=long-term oxygen therapy. NPPV=non-invasive positive pressure ventilation.

| | Control group (n=93) | Non-invasive positive pressure ventilation group (n=102) |
|--|----------------------|--|
| Age, years | 64.4 (8.0) | 62.2 (8.6) |
| Male, n (%) | 56 (60%) | 65 (64%) |
| Body-mass index, kg/m ² | 24.5 (5.8) | 24.8 (5.8) |
| FVC, % predicted | 53.3% (13.8) | 50.4% (13.3) |
| FEV ₁ , % predicted | 27.5% (8.9) | 26% (11.0) |
| FEV ₁ /FVC, % | 41.2% (11.4) | 40.4% (11.5) |
| Residual volume/total lung capacity, % | 72.7% (8.9) | 73.0% (8.5) |
| pH | 7.39 (0.05) | 7.39 (0.04) |
| PaCO ₂ , kPa | 7.7 (0.7) | 7.8 (0.8) |
| PaO ₂ , kPa* | 8.7 (1.9) | 8.6 (2.1) |
| SaO ₂ , %* | 90.8% (5.9) | 90.3% (6.2) |
| HCO ₃ ⁻ , mmol/L | 33.9 (4.1) | 34.3 (4.0) |
| Base excess, mmol/L | 8.0 (3.9) | 7.8 (3.8) |
| 6-min walk distance, m | 249.6 (145.3) | 226.7 (121.2) |
| Long-term oxygen treatment, n (%) | 60 (65%) | 67 (66%) |

Data are mean (SD), unless otherwise stated. FVC=forced vital capacity. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. PaCO₂=arterial carbon dioxide pressure. PaO₂=arterial oxygen pressure. SaO₂=arterial oxygen saturation. HCO₃⁻=bicarbonate. *In patients with long-term oxygen treatment, oxygen was applied via nasal cannula at the previously prescribed flow rate.

Table 1: Baseline demographic and clinical characteristics of patients

submit the manuscript for publication. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

Results

195 (55%) of 352 patients who were referred to a study centre fulfilled all criteria and could be randomly assigned to treatment (figure 1). In August 2010, a national guideline on NPPV treatment was published including recommendations for COPD patients.²⁷ This guideline provided more liberal application criteria for NPPV establishment than those used in this study, and this therefore prevented enrolment of patients into the study and resulted in premature cessation of patient recruitment. Baseline characteristics were similar in both treatment groups (table 1). One patient in the control group was recognised immediately after randomisation to have an acute COPD exacerbation. This patient stayed in the group and in the analysis. During the 1-year study period, two patients from the NPPV group were lost to follow-up, both at day 14.

At study entry, patients were admitted to hospital for a mean of 2.5 (0.2) days for the control group and 5.6 (SD 1.1) days for the intervention group. For follow-up visits at 14 days, 3 months, 6 months, 9 months, and 12 months, patients were electively admitted to hospital for 2.0 (0.1) days in the control group and 3.1 (0.9) days in the intervention group.

Emergency hospital admissions were rare (table 2). Three patients (3%) in the control group were treated with acute NPPV during an acute exacerbation of COPD, and all three continued on NPPV for the rest of the observation period. In the intervention group, nine patients (9%) discontinued NPPV treatment (appendix). The reasons were mask intolerance in five patients, and patients' impression of uselessness of NPPV in four. Long-term oxygen treatment was newly initiated for 12 patients in the control group and 11 patients in the intervention group during the 1-year observation period, with oxygen flow rates of 1–3 L/min.

Data for ventilatory pressures and backup frequencies were available in 85 patients (83%) in the intervention group. The mean inspiratory pressure was 21.6 cmH₂O (4.7) and the mean expiratory pressure 4.8 cmH₂O (1.6). The mean backup frequency was 16.1±3.6 (range 2–24) min⁻¹. 70 patients (69%) had backup rates of 14 min⁻¹ or higher. At least one measure of exact ventilator usage was available in 122 3-months follow-up periods in a subset of 48 patients (47%), of whom 65% (52.5% of periods) exceeded the prescribed usage time of more than 6 h per day. Usage time was less than 3 h in 18.8% of patients (23.8% of periods). Mean NPPV usage was 5.9 h per day (3.1).

For the primary endpoint, 31 (33%) of 93 patients in the control group, and 12 (12%) of 102 patients in the intervention group died within 1 year after randomisation

(log rank $p=0.0004$; hazard ratio (HR) 0.24, 95% CI 0.11–0.49; figure 2). Proportional hazards assumption was not violated ($p=0.16$, appendix). After 1 year, the survival benefit in the intervention group was maintained (log-rank $p=0.0023$; appendix, HR not constant over time, $p=0.0305$).

Improvements from baseline to follow-up in PaCO₂, pH, SaO₂, HCO₃⁻, and FEV₁ reached significance in patients receiving NPPV compared with controls. No significant between-group differences were noted for changes in PaO₂, FVC, 6-min walk distance and residual volume/total lung capacity (table 3). Results for 6-min walk distance did not reach the predefined significance level, but the suggested²⁸ minimal clinically important increase in 6-min walk distance of 54 m was reached by 45 (44%) patients in the intervention group versus 23 (25%) control patients. Table 4 shows the observed means of PaCO₂ for all visits.

We did HRQL assessments in selected study centres (24 of 36) at least once during follow-up in 111 patients (59 in the intervention group, 52 patients in the control group). The analysis of patients answering or not answering the questionnaires to assess HRQL showed a significant gender effect (67.6% response in women, 52.1% response in men, $p=0.0344$) and no effect of group, age or BMI, or their two-way interactions. 80 patients (44 in the intervention group, 36 in the control group) with

| | 3 months | 6 months | 9 months | 12 months |
|--|-----------|-----------|-----------|------------|
| Overall | 0.8 (3.5) | 2.1 (5.7) | 0.9 (4.0) | 2.6 (8.6) |
| Non-invasive positive pressure ventilation group | 0.2 (1.1) | 1.4 (4.7) | 1.3 (4.9) | 2.2 (10.2) |
| Control group | 1.5 (4.9) | 3.0 (6.9) | 0.4 (1.9) | 3.1 (5.4) |

Values are mean (SD).

Table 2: Emergency hospital admissions per patient by follow-up period and treatment group

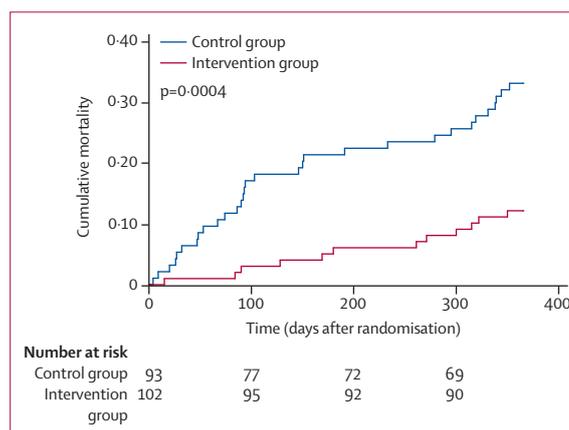


Figure 2: Kaplan-Meier estimate of cumulative all-cause mortality during the first year after randomisation (primary outcome)

The p value results from a log-rank test of the between-group difference.

| | Control group | | Non-invasive positive pressure ventilation group | | Difference | p value |
|-------------------------------------|---|--|---|--|------------------------|---------|
| | One-year change from baseline, adjusted for baseline, age and sex (95% confidence interval) | Number of patients who contributed to estimation (%) | One-year change from baseline, adjusted for baseline, age and sex (95% confidence interval) | Number of patients who contributed to estimation (%) | | |
| PaCO ₂ | -2.4% (-3.7% to -1.1%) | 69/83 (83%) | -7.4% (-8.6% to -6.2%) | 79/89 (89%) | -5.1% (-6.8% to -3.4%) | <0.0001 |
| PaO ₂ | 1.4% (-0.3% to 3.2%) | 69/83 (83%) | 2.2% (0.6% to 3.8%) | 79/89 (89%) | 0.8% (-1.6% to 3.1%) | 0.53 |
| SaO ₂ | 0.5% (0.1% to 1.0%) | 63/76 (83%) | 1.1% (0.7% to 1.5%) | 71/79 (90%) | 0.6% (0.0% to 1.2%) | 0.0405 |
| HCO ₃ ⁻ | -2.1% (-3.2% to -0.9%) | 53/65 (82%) | -5.0% (-6.0% to -4.0%) | 63/71 (89%) | -3.0% (-4.6% to -1.5%) | 0.00018 |
| FVC | 0.1% (-1.9% to 2.2%) | 66/78 (85%) | -0.2% (-2.1% to 1.8%) | 72/87 (83%) | -0.3% (-3.1% to 2.5%) | 0.83 |
| FEV ₁ | -0.8% (-2.6% to 1.0%) | 66/78 (85%) | 2.0% (0.2% to 3.8%) | 71/86 (83%) | 2.8% (0.2% to 5.4%) | 0.034 |
| Residual volume/total lung capacity | 0.2% (-0.7% to 1.2%) | 61/73 (84%) | 0.1% (-0.8% to 1.0%) | 69/80 (86%) | -0.2% (-1.4% to 1.1%) | 0.81 |
| 6-min walk distance | 0.0% (-5.5% to 5.8%) | 60/71 (85%) | 7.6% (1.9% to 13.6%) | 65/79 (82%) | 7.6% (-0.5% to 16.2%) | 0.07 |
| pH* | 0.006 (-0.002 to 0.013) | 68/83 (82%) | 0.020 (0.013 to 0.028) | 79/89 (89%) | 0.015 (0.025 to 0.004) | 0.0056 |

PaCO₂=arterial carbon dioxide pressure. PaO₂=arterial oxygen pressure. SaO₂=arterial oxygen saturation. HCO₃⁻=bicarbonate. FVC=forced vital capacity. FEV₁=forced expiratory volume in 1 s. Percent changes, 95% CIs, and p values were calculated using logscale repeated measurement mixed models with patients and centres as random effects and baseline, age, and sex as fixed effects. *Changes from baseline for pH are absolute values rather than percent change because pH is measured on a log scale.

Table 3: Secondary endpoints (change from baseline after 1 year)

| | Baseline | 14 days | 3 months | 6 months | 9 months | 12 months |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| All patients | 7.9 (0.8) | 7.0 (1.1) | 7.0 (1.1) | 6.7 (1.0) | 6.8 (0.9) | 6.9 (1.1) |
| Control group | 7.9 (0.7) | 7.5 (1.1) | 7.4 (0.9) | 7.1 (1.0) | 7.3 (0.8) | 7.4 (1.2) |
| Non-invasive positive pressure ventilation group | 8.0 (0.8) | 6.6 (0.9) | 6.6 (1.1) | 6.4 (0.9) | 6.4 (0.9) | 6.5 (0.9) |

Values are mean (SD).

Table 4: Arterial carbon dioxide pressure (kPa) during the 1-year study

follow-up HRQL assessments were included into the mixed model analysis. Changes in SF-36 score did not differ significantly between treatment groups, apart from the General Health Perception subscale, which improved to a greater extent (8.6 points, 95% CI 1.8–13.3) in the intervention group compared with the control group (p=0.0133; figure 3A, appendix). The SGRQ summary score improved more (6.2 points, 95% CI 0.7–11.8) in the intervention group (p=0.0289; figure 3B). The minimal clinically important decrease of 4 points in the SGRQ²⁹ was reached by 26.4% of patients in the NPPV group versus 28.9% in the control group. Changes in the SRI summary scale score were in favour of the NPPV group (difference of 5.6 points, 95% CI 0.1–11.1; p=0.0445; figure 3C). 14 (14%) patients reported skin rash at the facial skin, which could be managed by changing the type of the mask. No other adverse effects were reported that could be attributable to the intervention. Since minor skin lesions can often happen during NPPV, we did not judge this as a relevant adverse event.

Discussion

The main finding of this study is the positive effect of long-term NPPV on overall survival in patients with hypercapnic, chronic, stable COPD. This survival benefit became evident over 1 year of treatment and seemed to persist thereafter without further increase, although a formal proof of long-term results for more than 1 year

was beyond the scope of this study. Additionally, continuous 1-year NPPV treatment was associated with significant improvements in PaCO₂, pH, bicarbonate, FEV₁, and HRQL.

The findings of the current study are in contrast to the results of previous randomised trials showing that NPPV did not improve long-term survival.^{11,12} The main difference between these trials and our study is the technique used to apply NPPV. In previous studies, NPPV did not significantly reduce hypercapnia. Also, in the most recent randomised trial (n=144),¹³ NPPV did not improve blood gases. Thus, even though a significant survival benefit was seen in an adjusted Cox model, the unadjusted model showed no significant improvement in survival with NPPV. In the current study, the mean inspiratory pressure was 22 cmH₂O, and many patients received high back-up rates or even controlled ventilation. The present findings support the concept that unloading of the ventilatory muscles with higher NPPV doses (pressure support and usage times) can improve alveolar ventilation and thereby reduce chronic hypercapnia.

To our knowledge, this trial brings for the first time strong supporting evidence that NPPV targeted to greatly reduce PaCO₂ (decrease baseline PaCO₂ by ≥20% or achieve PaCO₂ <6.5 kPa [48.1 mm Hg]) improves long-term survival (panel). An additional important finding was that HRQL significantly improved with NPPV treatment. This finding could be shown by both generic and highly specific HRQL assessment methods. By contrast, HRQL predominantly remained stable in the previous randomised trial¹³ and even deteriorated in two of the eight subscales of the SF-36. However, only generic aspects of HRQL (SF-36) were investigated, even though the assessment of HRQL following a specific treatment intervention has been shown to require the application of disease-specific assessment methods.³⁰ Additionally, low-pressure ventilation, as discussed above, might also have

contributed to the finding that HRQL was not improved. However, previous findings suggest that SF-36 scores can improve when PaCO₂ is reduced in patients with COPD after NPPV.⁹

Other strengths of the present trial include the methods to minimise bias (blinded and centralised randomisation, PROBE design, and intention-to-treat analysis). Furthermore, the present study assessed the largest COPD cohort studied prospectively for a survival benefit of NPPV. The trial aimed to maintain routine practice in both groups as much as possible. NPPV was not done with predefined pressure settings. Instead, ventilator settings were individually tailored according to body constitution, airway obstruction, and compliance of the lungs and the thorax to achieve a maximum of CO₂ reduction in all patients. Backup breathing frequencies were slowly increased in the initiation phase to reach controlled ventilation. Most patients tolerated frequencies between 14 and 24 breaths per min, which was similar to the strategy of Dreher and colleagues¹⁴ who described best treatment effects by the application of controlled ventilation.

By targeting the prespecified reduction in PaCO₂, patients in the NPPV group received a range of ventilator pressure settings and minimum backup frequencies. Ventilator settings were adjusted during all follow-up visits. We cannot exclude the possibility that these settings became inefficient during the 3-month periods between the study visits, especially in patients with inspiratory pressure settings below the average or low backup frequencies. Influencing factors might be patients' adherence to other treatment components (pharmacotherapy, physiotherapy) and progression of COPD. The study thus presents the net effect on mortality that can be expected under real life conditions. The mortality rates in the current control group were higher than those reported in the trial of McEvoy and colleagues,¹³ even though our control patients received intense medical attention. This difference might be explained by different inclusion criteria. McEvoy and colleagues¹³ included patients with mild hypercapnia (PaCO₂ > 6.2 kPa vs 7.0 kPa in our study), and baseline hypercapnia in McEvoy's patients was less severe (7.3 kPa in the control group and 7.1 kPa in the intervention group) versus 7.7 kPa and 7.8 kPa in both groups in our study.

During the follow-up visits, average fluctuation of the SGRQ was plus or minus two points (figure 3B). Interestingly, the minimum clinically important improvement of four points in the SGRQ was achieved by a number of control group patients. The authors have no clear explanation for this phenomenon, which was even larger than in other clinical trials (TORCH,³¹ UPLIFT³²).

There are several limitations to our study. Similar to a previous study,¹³ patients with chronic stable COPD eligible for these trials are rarely treated in hospital, and therefore recruitment took 6 years. However, no relevant changes in ventilator technology and COPD treatment

guidelines took place over this period. Patients in the control group were treated with acute NPPV only when they had hypercapnia with a PaCO₂ of 10 kPa or higher, regardless of pH. At the time of protocol development, the investigators expected severe patients with hypercapnic COPD to have high baseline bicarbonate levels, resulting from chronic renal compensation. Bicarbonate levels and pH fluctuations are dependent

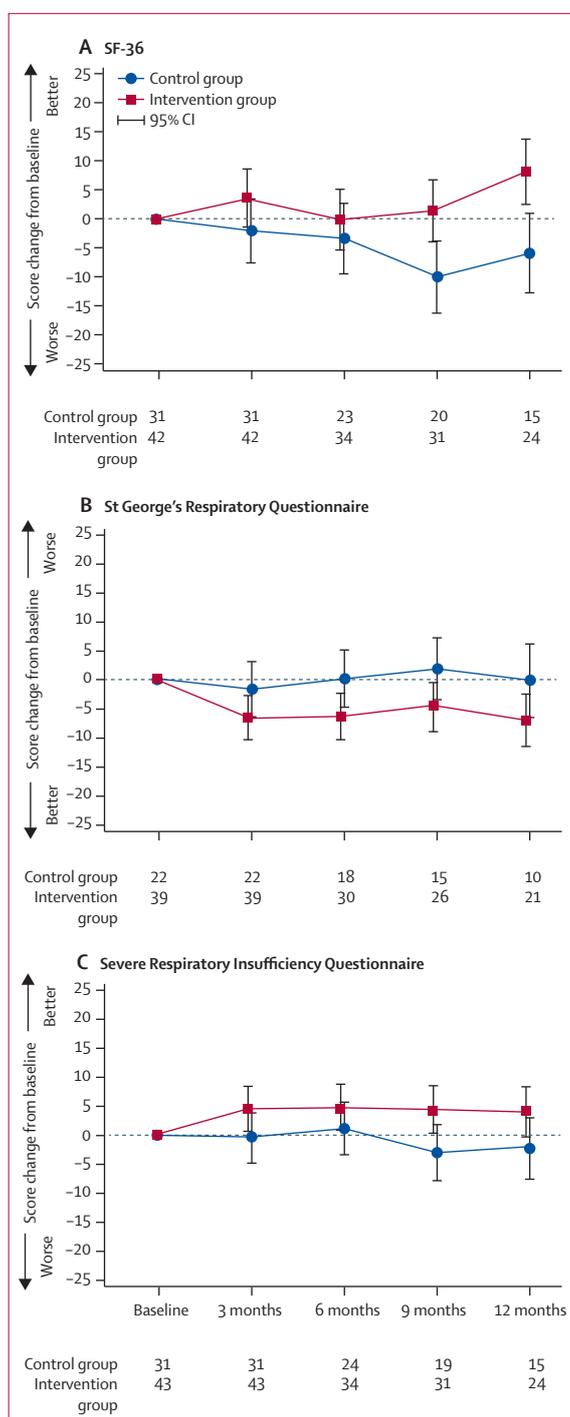


Figure 3: Changes from baseline in secondary quality of life outcomes (HRQL) in patients with severe, stable COPD with or without additional long-term NPPV treatment)

HRQL=health-related quality of life. SF-36=short form 36 health survey. (A) HRQL assessed by the generic questionnaire SF-36;²³ significantly greater improvements in the general health perception subscale were noted in the NPPV group ($p=0.0133$; appendix).

(B) disease-specific HRQL assessed using the St George's Respiratory Questionnaire;²⁴ lower values indicate better HRQL; the summary score improved by 5.8 points more in the intervention group ($p=0.0289$). (C) The Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire²⁵ specifically assesses HRQL in patients with long-term home mechanical ventilation; higher values indicate better HRQL; the HRQL improved by 5.6 points more in the intervention group ($p=0.0445$).

Panel: Research in context**Systematic review**

We searched PubMed for reports in any language published before June 30, 2004, using the search terms "COPD" AND "non-invasive ventilation" AND "clinical trial". We identified four clinical trials.^{8,10-12} In all studies, low ventilatory pressures were applied, which did not result in sufficient improvement in alveolar ventilation. Two studies assessed overall outcome, and both did not document an effect on survival in patients with severe, stable hypercapnic COPD treated with NPPV compared with those on long-term oxygen treatment. During the course of the present study, another multicentre, randomised, controlled clinical trial was published, which showed a small survival benefit by the addition of NPPV treatment at the cost of worsened health-related quality of life.¹³ No notable safety concerns were raised in these trials.

Interpretation

After follow-up of 12 months, long-term treatment with NPPV with increased ventilatory pressures that reduced hypercapnia was associated with significant and sustained improvements in overall mortality, quality of life, and exercise capacity in patients with severe, stable hypercapnic COPD. Thus, long-term NPPV seems to offer important benefits in this patient group, but the treatment success might be dependent on effective ventilatory strategies.

on renal function, and the investigators wanted to exclude any renal influences. Therefore, PaCO₂ was selected as the variable on which to base the decision to initiate acute NPPV treatment in the control group. Patients with acidosis in the control group with a PaCO₂ lower than 10 kPa might have been treated late with acute NPPV. This aspect had no major effect on the survival in the control group, since only two control group patients died in one of the study centres. All the other control patients reached the primary endpoint at local hospitals that applied their own standards, or died outside hospital.

Treatment allocation and intervention could not be masked because sham NPPV for 1 year in the control group was not deemed to be appropriate. Secondary endpoint analysis might be biased because of the differential mortality in the two groups, but we assume the effect to be small due to baseline adjustment and use of relative changes instead of absolute changes. HRQL data were incomplete because only selected study centres were prepared to provide three questionnaires per visit to their patients and, especially in the late phase of the study, many questionnaires were not returned. Thus, the representativeness of HRQL data might be small. The protocol provided for hospital admissions every 3 months. These scheduled hospital admissions might interfere with necessary hospital admissions due to the natural course of the disease or for acute exacerbations. Therefore, it was not possible to interpret signals relating

to frequency of exacerbations and use of primary health-care services.

Sample size did not reach the intended target, but the mortality effect was larger than anticipated. Although the study has less power for secondary endpoints than planned, it is still deemed to be sufficient because endpoints measured on metric scales usually require smaller sample sizes than mortality trials. The study power was not calculated to assess long-term outcomes after the 12-month observation period. Similar to the findings of McEvoy and colleagues,¹³ our findings in the appendix suggest a continuing survival benefit in the NPPV group. Although in our study the numbers of patients at risk were even higher for 3 years or more, both studies do not have sufficient power to interpret long-term survival. Potential adverse effects of NPPV were not systematically assessed in the current study. Increased inspiratory pressures have been reportedly associated with a lower cardiac output.³³ However, this trial was purely physiological, covering short periods of daytime NPPV only, and exclusively used non-invasive techniques (echocardiography) for cardiac output measurements. Therefore, there is still no clear evidence for negative cardiac effects of long-term NPPV. Nevertheless, further research is needed to elucidate the effect of long-term NPPV using higher pressures on haemodynamics. Finally, only a few centres were able to provide measurements of mouth occlusion pressures according to the international standards,³⁴ and could offer sufficient capacity in their sleep laboratories. Obligatory sleep studies had to be omitted from the study protocol so as not to endanger the conduct of the study that included short time frames for follow-up appointments (± 10 days), despite the fact that most patient used NPPV during sleep.

In conclusion, our study provides evidence that the addition of NPPV targeted to greatly reduce hypercapnia to standard treatment improves overall survival, exercise capacity, and HRQL over 1 year in patients with chronic hypercapnic COPD compared with guideline-oriented COPD treatment without NPPV.

Contributors

TK had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. TK, TW, CPC, DK, and GL-G came up with the study concept and design. TK, JG, SH, OK, BSchö, BSchu, and CPC participated in the data acquisition. AD and KW did the data analysis and interpretation. TK, WW, and SN drafted the report, and all authors then critically reviewed it for important intellectual content. AD and KW did the technical analysis. TW and OK obtained the study funding while TK and AD provided administrative, technical, or material support. The Trial Steering Committee consisted of TW, CPC, GL-G, DK, and TK.

Declaration of interests

TK has received grants and lecture fees from Deutsche Lungenstiftung, Resmed, Tyco, Weinmann, and Heinen und Löwenstein. WW has received open research grants and speaking fees from Weinmann, Vivisol, Breas Medical, Respironics; and he is an advisory board member at Maquet and Respironics. JG has received consultancy fees from Weinmann and Philips-Respironics; and fees for lectures from Philips-Respironics, Hill-Rom, Heinen und Löwenstein, Weinmann, Resmed,

and GE Healthcare. SH is an advisory board member at Boehringer, GlaxoSmithKline, Almirall; and Novartis, and has received research grants from GlaxoSmithKline, Boehringer, Novartis, Takeda, MSD, and Chiesi Torrex. GL-G has received research grants from Heinen und Löwenstein and Vital Aire, and lecture fees from GlaxoSmithKline, Novartis, and MSD. BSchu has received consultancy fees from Weinmann and lecture fees from Weinmann, Heinen und Löwenstein, Keller Medical, and Linde. KW has received consultancy fees from Resmed. CPC has received fees for lectures from Vital Aire. TW has received unrestricted grants from Tyco, Resmed, Weinmann, Deutsche Lungenstiftung eV (German Lung foundation), Novartis, Bayer, Intermune; is an advisory board member at Bayer, AstraZeneca, Novartis Pfizer; and has received lecture fees from Bayer AstraZeneca, Novartis, Pfizer, Astellas, Almirall, Boehringer, Gilead, MSD, GlaxoSmithKline, and Infectopharm. All other authors declare no competing interests.

Acknowledgments

This study was an investigator-initiated project supported (after review) by: Deutsche Lungenstiftung eV, Germany (German Lung Foundation); ResMed, Germany; Tyco Healthcare, Germany; and Weinmann, Germany. English language medical writing assistance was provided by Nicola Ryan, independent medical writer. The authors would also like to thank Eva Baroke, Rabea Gatzke, Melanie Wittenberg-Marangione, and Angela Bergner.

References

- 1 Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; **143**: 905–12.
- 2 Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* 2013; **114**: 1222–34.
- 3 Foucher P, Baudouin N, Merati M, et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1998; **113**: 1580–87.
- 4 Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC Jr, Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of PaCO₂. *Chest* 2005; **128**: 657–62.
- 5 Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respir Med* 2011; **105**: 427–34.
- 6 Tsolaki V, Pastaka C, Karetsi E, et al. One-year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: effect on quality of life. *Respir Med* 2008; **102**: 904–11.
- 7 Budweiser S, Heinemann F, Meyer K, Wild PJ, Pfeifer M. Weight gain in cachectic COPD patients receiving noninvasive positive-pressure ventilation. *Respir Care* 2006; **51**: 126–32.
- 8 Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**: 538–44.
- 9 Windisch W. Quality of life in home mechanical ventilation study group. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur Respir J* 2008; **32**: 1328–36.
- 10 Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003; **58**: 867–71.
- 11 Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; **118**: 1582–90.
- 12 Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; **20**: 529–38.
- 13 McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; **64**: 561–66.
- 14 Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax* 2010; **65**: 303–08.
- 15 Kohnlein T, Crie CP, Kohler D, Welte T, Laier-Groeneveld G. Multicenter study on “non-invasive ventilation in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and emphysema(COPD)”. *Pneumologie* 2004; **58**: 566–69 (in German).
- 16 Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point. Blood Press* 1992; **1**: 113–19.
- 17 Magnussen H, Kirsten AM, Kohler D, et al. Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine. *Pneumologie* 2008; **62**: 748–56 (in German).
- 18 Vogelmeier C, Buhl R, Crie CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2007; **61**: e1–40 (in German).
- 19 Hein H, Rasche K, Wiebel M, Winterholler M, Laier-Groeneveld G, Arbeitsgemeinschaft Heimbeatmung und Respiratorentwohnung e V. [Recommendations for home and long-term ventilation]. *Med Klinik* 2006; **101**: 148–52 (in German).
- 20 ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 111–17.
- 21 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; **26**: 319–38.
- 22 Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; **26**: 511–22.
- 23 Mahler DA, Mackowiak JI. Evaluation of the short-form 36-item questionnaire to measure health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1995; **107**: 1585–89.
- 24 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St George’s Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**: 1321–27.
- 25 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**: 752–59.
- 26 Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; **133**: 14–20.
- 27 Windisch W, Brambring J, Budweiser S, et al. Non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. S2-Guidelines published by the German Medical Association of Pneumology and Ventilatory Support. *Pneumologie* 2010; **64**: 207–40 (in German).
- 28 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**: 1278–82.
- 29 Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J* 2002; **19**: 398–404.
- 30 Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; **334**: 835–40.
- 31 Jones PW, Anderson JA, Calverley PM, et al. Health status in the TORCH study of COPD: treatment efficacy and other determinants of change. *Respir Res* 2011; **12**: 71.
- 32 Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1543–54.
- 33 Lukacsovits J, Carlucci A, Hill N, et al. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2012; **39**: 869–75.
- 34 American Thoracic Society/European Respiratory S. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 518–624.

JAMA | Original Investigation

Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation

A Randomized Clinical Trial

Patrick B. Murphy, PhD; Sunita Rehal, MSc; Gill Arbane, BSc (Hons); Stephen Bourke, PhD; Peter M. A. Calverley, PhD; Angela M. Crook, PhD; Lee Dowson, MD; Nicholas Duffy, MD; G. John Gibson, MD; Philip D. Hughes, MD; John R. Hurst, PhD; Keir E. Lewis, MD; Rahul Mukherjee, MD; Annabel Nickol, PhD; Nicholas Oscroft, MD; Maxime Patout, MD; Justin Pepperell, MD; Ian Smith, MD; John R. Stradling, PhD; Jadwiga A. Wedzicha, PhD; Michael I. Polkey, PhD; Mark W. Elliott, MD; Nicholas Hart, PhD

IMPORTANCE Outcomes after exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring acute noninvasive ventilation (NIV) are poor and there are few treatments to prevent hospital readmission and death.

OBJECTIVE To investigate the effect of home NIV plus oxygen on time to readmission or death in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A randomized clinical trial of patients with persistent hypercapnia ($\text{Paco}_2 > 53$ mm Hg) 2 weeks to 4 weeks after resolution of respiratory acidemia, who were recruited from 13 UK centers between 2010 and 2015. Exclusion criteria included obesity (body mass index [BMI] > 35), obstructive sleep apnea syndrome, or other causes of respiratory failure. Of 2021 patients screened, 124 were eligible.

INTERVENTIONS There were 59 patients randomized to home oxygen alone (median oxygen flow rate, 1.0 L/min [interquartile range {IQR}, 0.5-2.0 L/min]) and 57 patients to home oxygen plus home NIV (median oxygen flow rate, 1.0 L/min [IQR, 0.5-1.5 L/min]). The median home ventilator settings were an inspiratory positive airway pressure of 24 (IQR, 22-26) cm H_2O , an expiratory positive airway pressure of 4 (IQR, 4-5) cm H_2O , and a backup rate of 14 (IQR, 14-16) breaths/minute.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Time to readmission or death within 12 months adjusted for the number of previous COPD admissions, previous use of long-term oxygen, age, and BMI.

RESULTS A total of 116 patients (mean [SD] age of 67 [10] years, 53% female, mean BMI of 21.6 [IQR, 18.2-26.1], mean [SD] forced expiratory volume in the first second of expiration of 0.6 L [0.2 L], and mean [SD] Paco_2 while breathing room air of 59 [7] mm Hg) were randomized. Sixty-four patients (28 in home oxygen alone and 36 in home oxygen plus home NIV) completed the 12-month study period. The median time to readmission or death was 4.3 months (IQR, 1.3-13.8 months) in the home oxygen plus home NIV group vs 1.4 months (IQR, 0.5-3.9 months) in the home oxygen alone group, adjusted hazard ratio of 0.49 (95% CI, 0.31-0.77; $P = .002$). The 12-month risk of readmission or death was 63.4% in the home oxygen plus home NIV group vs 80.4% in the home oxygen alone group, absolute risk reduction of 17.0% (95% CI, 0.1%-34.0%). At 12 months, 16 patients had died in the home oxygen plus home NIV group vs 19 in the home oxygen alone group.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among patients with persistent hypercapnia following an acute exacerbation of COPD, adding home noninvasive ventilation to home oxygen therapy prolonged the time to readmission or death within 12 months.

TRIAL REGISTRATION clinicaltrials.gov Identifier: [NCT00990132](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00990132)

JAMA. 2017;317(21):2177-2186. doi:10.1001/jama.2017.4451
Published online May 21, 2017.

← Editorial page 2167

+ Supplemental content

+ CME Quiz at
jamanetwork.com/learning

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Patrick B. Murphy, PhD, Lane Fox Respiratory Unit, St Thomas' Hospital, Westminster Bridge Rd, London SE1 7EH, England (patrick.murphy@gstt.nhs.uk).

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by recurrent exacerbations that can cause intermittent periods of severe clinical deterioration requiring hospitalization and ventilator support. Although treating patients with COPD and acute respiratory failure with noninvasive ventilation improves outcomes,^{1,2} persistent hypercapnia after an exacerbation is associated with excess mortality^{3,4} and early rehospitalization.⁵ In 2013, the 28-day COPD readmission rate was around 20%,⁶ and there were financial penalties in place in the United Kingdom and United States for such early readmissions. These data have contributed to readmission prevention being a priority area for clinicians.

One treatment option would be to use noninvasive ventilation in addition to oxygen therapy in the home setting. Small, uncontrolled studies demonstrating the physiological efficacy of home noninvasive ventilation in patients with COPD⁷⁻⁹ have led to its prescription across Europe.¹⁰ However, subsequent clinical studies failed to demonstrate either physiological (reduced hypercapnia) or clinical (mortality) efficacy,^{11,12} and questions remain regarding whether the application of the intervention was optimized in these randomized clinical trials.

The lack of improvement in chronic respiratory failure may explain the failure of earlier trials,¹³ which is a theory supported by data from Köhnlein et al¹⁴ that demonstrated both improvement of chronic respiratory failure and a mortality reduction. However, the participants in this trial were atypical of most patients with severe COPD and had relatively preserved exercise capacity and a low exacerbation and hospital admission rate, which limits the clinical applicability of these findings. In contrast, the Respiratory Support in COPD after Acute Exacerbation (RESCUE) trial,¹⁵ which targeted patients with frequent exacerbations, failed to demonstrate a clinical benefit of home noninvasive ventilation when added to standard care.

In this multicenter randomized clinical trial conducted in the United Kingdom, it was hypothesized that the addition of home noninvasive ventilation to home oxygen therapy would prolong the time to readmission or death among patients with persistent hypercapnia following an acute life-threatening exacerbation of COPD requiring acute noninvasive ventilation.

Methods

Trial Design and Patients

The trial was a phase 3, multicenter, open-label, parallel-group randomized clinical trial with a 1:1 allocation to home oxygen therapy alone or home noninvasive ventilation plus home oxygen therapy. The trial was approved by St Thomas' Hospital research ethics committee (09/H0802/2) and by local research and development committees at participating centers. All recruited patients provided written informed consent and all trial procedures conformed to local policies. The trial protocol and statistical analysis plan appear in [Supplement 1](#).

Patients were recruited from 13 UK centers and were followed up for 12 months. Patients admitted with acute decompensated hypercapnic exacerbations of COPD requiring acute noninvasive ventilation were screened for eligibility at least 2

Key Points

Question Does the addition of home noninvasive ventilation to home oxygen therapy prolong time to readmission or death for patients with chronic obstructive pulmonary disease and persistent hypercapnia following a life-threatening exacerbation?

Findings In this randomized clinical trial of 116 patients, the addition of home noninvasive ventilation significantly prolonged time to readmission or death from 1.4 months to 4.3 months.

Meaning The addition of home noninvasive ventilation to home oxygen therapy may improve outcomes in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and persistent hypercapnia following hospital admission.

weeks after resolution of decompensated acidosis (arterial pH >7.30) and within 4 weeks of attaining clinical stability (eMethods in [Supplement 2](#)). Patients were required to have persistent hypercapnia ($\text{PaCO}_2 >53$ mm Hg) and hypoxemia ($\text{PaO}_2 <55$ mm Hg or <60 mm Hg; ≥ 1 of polycythemia, pulmonary hypertension, or cor pulmonale; $>30\%$ of sleep time with oxygen saturation $<90\%$ as measured by pulse oximetry); and arterial pH greater than 7.30 while breathing room air.

Arterial blood gas analysis was performed after at least 1 night without noninvasive ventilation support and after receiving oxygen therapy overnight. Chronic respiratory failure was attributed to severe COPD provided that the forced expiratory volume in the first second of expiration (FEV_1) was less than 50% of predicted, the ratio of FEV_1 to forced vital capacity was less than 60%, and the patient had a smoking history of greater than 20 pack-years and was in the absence of (1) obesity (body mass index [calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared] >35), (2) clinically significant obstructive sleep apnea syndrome (if clinically suspected by attending physician from history, examination, or baseline oximetry, it was then investigated with attended limited respiratory polygraphy; eMethods in [Supplement 2](#)), and (3) neuromuscular or chest wall disease.

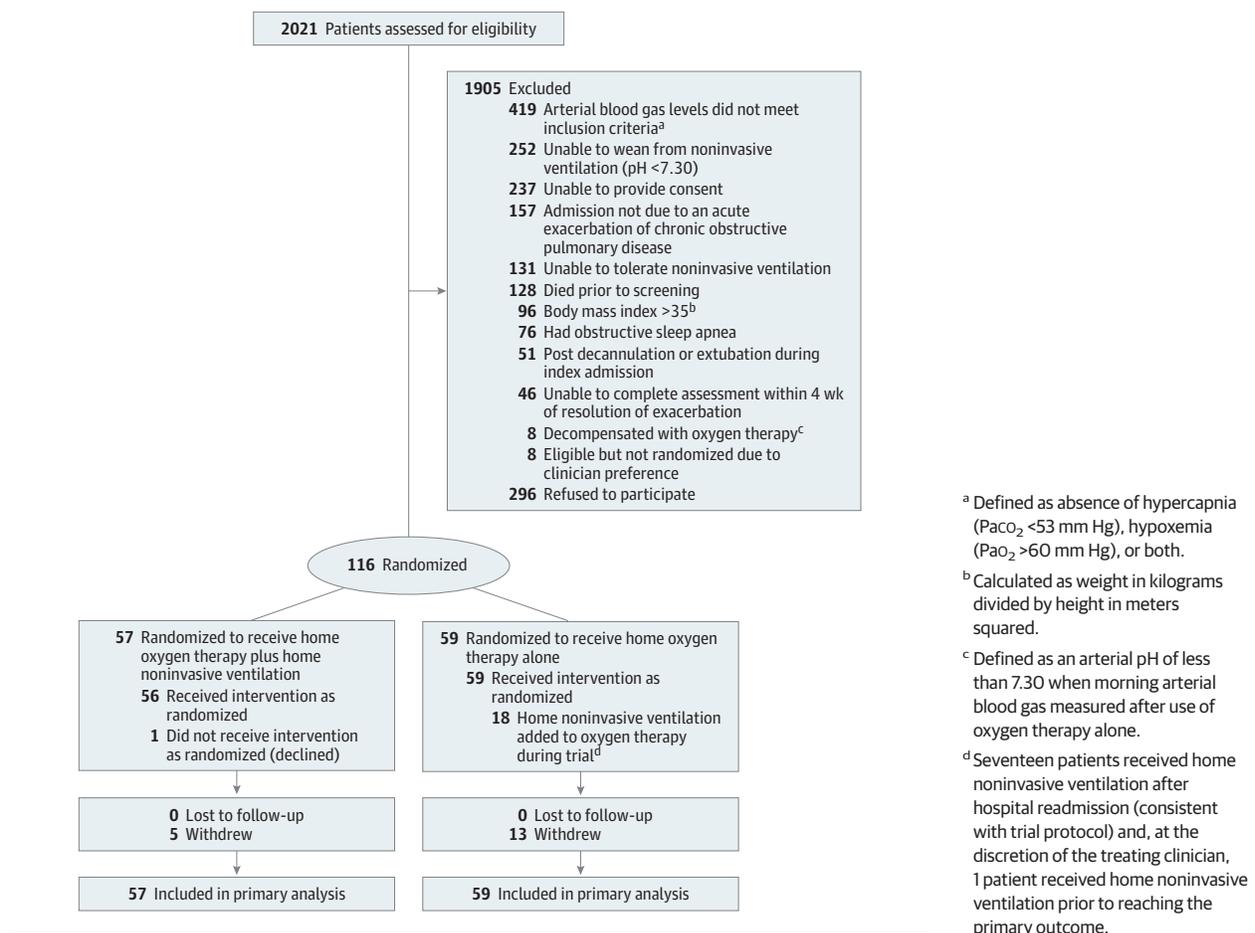
Patients were excluded if they (1) were not assessed within 4 weeks of resolution of the index COPD exacerbation, (2) required intubation and invasive mechanical ventilation during the index exacerbation, (3) were currently using noninvasive home mechanical ventilation, (4) exhibited cognitive impairment or unstable psychiatric morbidity, (5) were undergoing renal replacement therapy, (6) had active unstable coronary artery syndrome, (7) were younger than 18 years, and (8) were homeless. Additional exclusion criteria appear in [Figure 1](#).

Eligible patients were transferred for assessment to a specialist noninvasive ventilation center if they met the above criteria during the index admission and within the time frame after discharge or transfer.

Randomization and Masking

Patients were randomized by the Oxford Clinical Trials Unit using computer-based minimization software (Minim). Minimization summates the imbalance within each stratification variable if a patient is allocated to a particular treatment group,

Figure 1. Participant Flow Diagram



and the next treatment to be randomized is chosen depending on which treatment would minimize the imbalance.¹⁶

The minimization criteria were age (<65 years vs ≥65 years), body mass index (≤20 vs >20), current long-term oxygen therapy use (yes vs no), frequency of COPD-related readmissions during previous 12 months (<3 vs ≥3), and recruitment center. Although there was no suitable sham option for noninvasive ventilation, and the supervising clinicians were unblinded to treatment allocation, the trial staff conducting the outcome assessments were blinded to treatment allocation.

Intervention

Noninvasive ventilation was initiated using nasal, oronasal, or total face masks per patient preference. Noninvasive ventilation was delivered using the Harmony 2 ventilator (Philips Resironics) or the VPAP IIISt ventilator (ResMed) with each center restricted to a single model. Patients underwent daytime noninvasive ventilation acclimatization, followed by nocturnal titration with oxygen entrained at the daytime prescription rate (eMethods and eAppendix 1 in Supplement 2). The aim was to achieve control of nocturnal hypoventilation with a high-pressure ventilation strategy.¹⁷

In both patient groups, oxygen therapy was initiated at the lowest flow rate required to increase the PaO₂ level to greater

than 60 mm Hg without producing decompensated respiratory failure, which was defined as an arterial pH of less than 7.30 on the morning blood gas measurement after overnight use of oxygen without noninvasive ventilation. All patients were instructed to use oxygen therapy for at least 15 hours daily. The patients allocated to home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation were instructed to use the ventilator for a minimum of 6 hours nightly.

All patients had medical management optimized for COPD according to guidelines from the British Thoracic Society¹⁸ that included regular, triple-inhaled bronchodilator therapy (long-acting β-agonist, long-acting antimuscarinic, and steroid), as-needed inhaled short-acting β-agonist therapy, sputum clearance techniques where appropriate, smoking cessation support, and education on COPD self-management. Patients allocated to home oxygen therapy alone could receive acute noninvasive ventilation during hospital readmissions for decompensated respiratory failure with the intention of being weaned and discharged back to oxygen alone unless there was a breach in the safety criteria (eMethods in Supplement 2).

Outcome and Assessments

The primary outcome was time to readmission or death within 12 months after randomization (ie, time from randomization

to either hospital readmission or death from any cause). Patients readmitted to the hospital prior to study withdrawal were censored at the time of hospital readmission. Patients who withdrew were censored at the time of study withdrawal and were considered as not meeting the primary end point. Any patients who were readmitted to the hospital prior to withdrawal were censored at the time of the hospital readmission. Baseline descriptive data were recorded in line with local and national guidelines and included collection of anthropometric data, sex (self-reported), and spirometry and arterial blood gas analysis.

Secondary exploratory outcomes included all-cause mortality, exacerbation frequency (exacerbation defined in eMethods, eAppendix 1, and eAppendix 2 in [Supplement 2](#)), change in arterial PaCO₂ and PaO₂ while breathing room air, change in control of sleep-disordered breathing (as measured by 4% oxygen desaturation index, mean nocturnal oxygen saturation as measured by pulse oximetry, total sleep time with oxygen saturation as measured by pulse oximetry <90%, mean nocturnal transcutaneous carbon dioxide, and maximum nocturnal transcutaneous carbon dioxide), breathlessness as measured using the Medical Research Council dyspnea score¹⁹ (categorical scale from 1-5; higher scores indicate more limitations on daily activities due to breathlessness), health-related quality of life measured using the Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (0 = worst quality of life, 100 = best quality of life),²⁰ and the St George's Respiratory Questionnaire (0 = best quality of life, 100 = worst quality of life; minimally important clinical difference of 4)^{21,22} at each follow-up assessment.

Hospital readmission and exacerbation data were collected at each follow-up visit (6 weeks, 3 months, 6 months, and 12 months) and vital status at trial completion was established using the National Health Service information center for patients lost to follow-up. We performed sensitivity analyses on the primary outcome to assess for robustness post hoc.

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

The sample size was based on UK audit data (M. W. Elliott, MD, Department of Respiratory Medicine, Leeds University Hospital, oral communication, 2008), assuming a readmission rate of 55% at 12 months in patients after an admission requiring treatment with noninvasive ventilation for an acute exacerbation of COPD. If home noninvasive ventilation reduced readmissions to 25% at 12 months, and assuming a loss to follow-up of 22%, 116 patients would be needed to provide 80% power with a 2-sided significance level of .05.

Data are presented as mean (standard deviation) or median (interquartile range [IQR]) as appropriate. All primary and secondary analyses were assessed for superiority and were analyzed according to the intention-to-treat principle, including all randomized patients in whom an outcome was available. The primary outcome defined as time from randomization to hospital readmission or death was analyzed using a Cox proportional hazards regression model adjusted for minimization variables (age, body mass index, current long-term oxygen therapy use, frequency of COPD readmissions over 12 months). To avoid overstratification, recruiting center was not included in the adjusted model.²³

Sensitivity analyses using best-case and worst-case scenarios were performed post hoc to assess the robustness of the primary outcome analysis. The best-case scenario assumed patients who withdrew were neither readmitted to the hospital nor died and were censored 12 months after randomization. The worst-case scenario assumed patients who withdrew were readmitted to the hospital or died and were censored at the point of withdrawal. These analyses explore the most extreme scenarios for patients who withdrew prior to reaching the primary end point.

Other post hoc analyses included time to hospital readmission 28 days after randomization and were analyzed using a Cox proportional hazards regression model for comparison with previous studies. The per-protocol analysis excluded patients (1) who switched treatment during the trial prior to achieving the primary end point and (2) whose average daily use of noninvasive ventilation was less than 4 hours. Additional analyses included center as a fixed effect and as a random effect, with the latter being a post hoc analysis. Unadjusted hazard ratios (HRs) for treatment effects are also presented. Full details appear in the statistical analysis plan in [Supplement 1](#).

All-cause mortality was analyzed using a Cox proportional hazards regression model. A post hoc analysis of the number of exacerbations per year was performed using (1) negative binomial regression due to clustering of exacerbations within patients and (2) linear mixed-effects regression models with a random effect for center to assess continuous variables. Statistical significance was concluded at the 2-sided significance level of .05 for all analyses. All analyses were conducted using Stata software version 14.1 (StataCorp).

Results

Patients

Of the 2021 patients screened, 124 were eligible, and 116 patients were randomized between February 27, 2010, and April 6, 2015 (Figure 1). There were 57 patients randomized to home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation and 59 patients to home oxygen therapy alone. The final patient visit occurred on April 23, 2016. Sixty-four patients (28 in the home oxygen therapy alone group and 36 in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group) completed the 12-month study period.

Eighteen patients withdrew from the study, 12 before reaching the primary outcome (10 patients in the home oxygen therapy alone group and 2 in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group). Seventeen patients initially randomized to receive home oxygen therapy alone had home noninvasive ventilation added after reaching the primary outcome of readmission, which was consistent with the trial protocol (eMethods in [Supplement 2](#)).

At the discretion of the treating clinician (on trial day 2) and prior to reaching the primary outcome, 1 patient randomized to the home oxygen therapy alone group was instructed to add home noninvasive ventilation but remained in the home oxygen therapy group for analysis purposes. Baseline

Table 1. Baseline Characteristics

| | Home Oxygen Therapy Plus NIV (n = 57) | Home Oxygen Therapy Alone (n = 59) | Total (N = 116) |
|--|---------------------------------------|------------------------------------|-------------------|
| Age, mean (SD), y ^a | 66.4 (10.2) | 67.1 (9.0) | 66.7 (9.6) |
| Body mass index, median (IQR) ^{a,b} | 21.5 (18.8-24.5) | 22.2 (17.9-26.9) | 21.6 (18.2-26.1) |
| Prior use of long-term oxygen therapy, No. (%) ^a | 40 (70) | 40 (68) | 80 (69) |
| ≥3 COPD-related readmissions within past year, No. (%) ^a | 30 (53) | 31 (53) | 61 (53) |
| Female sex, No. (%) | 29 (51) | 32 (54) | 61 (53) |
| Smoking history, median (IQR), pack-years | 42.0 (30.5-60.0) | 45.0 (31.0-55.0) | 44.0 (31.0-60.0) |
| Apnea Hypopnea Index, median (IQR), /h ^c | 2.4 (0.9-6.2) | 2.0 (0.8-3.9) | 2.2 (0.8-5.1) |
| Neck circumference, median (IQR), cm | 36.3 (33.0-40.0) | 38.6 (35.3-41.0) | 37.0 (34.5-40.0) |
| Waist circumference, median (IQR), cm | 90.0 (78.0-100.5) | 87.5 (78.0-106.0) | 88.0 (78.0-102.0) |
| FEV ₁ , mean (SD), L | 0.6 (0.2) | 0.6 (0.2) | 0.6 (0.2) |
| FEV ₁ % predicted, mean (SD) | 24.0 (8.6) | 22.9 (8.6) | 23.4 (8.6) |
| Forced vital capacity, mean (SD), L | 1.8 (0.8) | 1.5 (0.6) | 1.7 (0.7) |
| Forced vital capacity % predicted, mean (SD) | 57.4 (19.7) | 49.3 (20.4) | 53.2 (20.4) |
| Ratio of FEV ₁ to forced vital capacity, mean (SD) | 0.3 (0.1) | 0.4 (0.1) | 0.4 (0.1) |
| Pao ₂ while breathing room air, mean (SD), mm Hg | 48 (9) | 48 (8) | 48 (8) |
| Paco ₂ while breathing room air, mean (SD), mm Hg | 59 (7) | 59 (7) | 59 (7) |
| Arterial pH while breathing room air, mean (SD) | 7.40 (0.04) | 7.40 (0.03) | 7.40 (0.04) |
| St George's Respiratory Questionnaire summary score, median (IQR) ^d | 74.7 (63.7-81.7) | 71.0 (62.6-78.6) | 73.8 (63.3-80.3) |
| Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire summary score, mean (SD) ^e | 45.8 (15.0) | 46.9 (15.6) | 46.4 (15.2) |
| Medical Research Council dyspnea score, median (IQR) ^f | 5.0 (4.0-5.0) | 5.0 (4.0-5.0) | 5.0 (4.0-5.0) |

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁, forced expiratory volume in the first second of expiration; IQR, interquartile range; NIV, noninvasive ventilation.

^a Minimization variable used during the randomization process to enhance the chance of creating balanced groups.

^b Calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

^c There were 25 patients in the home oxygen therapy plus home noninvasive mechanical ventilation group and 19 in the home oxygen therapy alone group.

^d On a scale of 0 to 100 in which 0 is the best quality-of-life score and 100 is the worst.

^e On a scale of 0 to 100 in which 100 is the best quality-of-life score and 0 is the worst.

^f On a categorical scale of 1 to 5; higher scores indicate more limitation on daily activities due to breathlessness.

characteristics appear in **Table 1**. The groups were well balanced for important baseline variables, including minimization factors. The randomized cohort had severe COPD as evidenced by severe airflow obstruction (mean [SD] FEV₁ of 0.6 L [0.2 L] and mean [SD] ratio of FEV₁ to forced vital capacity of 0.4 [0.1]) and hypercapnia respiratory failure (mean [SD] Paco₂ of 59 [7] mm Hg). There was no evidence of significant obstructive sleep apnea in randomized patients (eTable 1 in [Supplement 2](#)).

The dropout rate was within the prespecified power calculation and the retention and follow-up numbers appear in eTable 2 in [Supplement 2](#). The median follow-up time was 12.2 months (IQR, 8.9-12.9 months) for the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group and 8.1 months (IQR, 2.3-12.6 months) for the home oxygen therapy alone group.

Intervention

There was no significant between-group difference in the oxygen therapy flow rates after baseline titration (median oxygen flow rate, 1.0 L/min [IQR, 0.5-2.0 L/min] for the home oxygen therapy alone group vs 1.0 L/min [IQR, 0.5-1.5 L/min] for the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group; $P = .11$).

The median ventilator settings at hospital discharge in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group were an inspiratory positive airway pressure of 24 cm H₂O (IQR, 22-26 cm H₂O), an expiratory positive airway pressure of 4 cm H₂O (IQR, 4-5 cm H₂O), and a backup rate of 14 breaths/minute (IQR, 14-16 breaths/minute). Ventilator use at 6 weeks was 4.7 hours per night (IQR, 2.5-5.6 hours per night), which increased during the trial to 7.6 hours per night (IQR, 3.6-8.4 hours per night) at 12 months (eTable 3 in [Supplement 2](#)).

Delivery and Efficacy of Home Noninvasive Ventilation

There was a statistically significant reduction in nocturnal transcutaneous carbon dioxide levels on the night after initiation of noninvasive ventilation, which persisted to 12 months; however, at 6 months the between-group difference was not statistically significant (adjusted mean difference, -0.63 kPa [95% CI, -1.55 to 0.30 kPa], $P = .18$; eTable 4 in [Supplement 2](#)).

There was a statistically significant between-group difference in daytime Paco₂ at 6 weeks and 3 months favoring the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group, but not at 12 months. There was no corresponding improvement in oxygenation (**Table 2**).

Table 2. Daytime Gas Exchange

| Visit | No. of Patients | | Mean (95% CI), mm Hg | | Treatment Effect Within Each Group (95% CI), mm Hg ^a | | Mean Between-Group Difference Adjusted for Baseline Values (95% CI) | P Value | Mean Between-Group Difference Fully Adjusted Model (95% CI) ^b | P Value |
|-------------------------|-----------------|----------|----------------------|---------------|---|---------------------|---|---------|--|---------|
| | HO + NIV | HO Alone | HO + NIV | HO Alone | HO + NIV | HO Alone | | | | |
| Paco₂ | | | | | | | | | | |
| Baseline ^c | 57 | 59 | 59 (57 to 61) | 59 (57 to 61) | | | | | | |
| Wk 6 | 42 | 34 | 53 (50 to 56) | 57 (53 to 61) | -6.2 (-8.6 to -3.8) | -0.8 (-4.4 to 2.8) | -5.0 (-8.8 to -1.1) | .01 | -5.0 (-9.0 to -1.3) | .01 |
| 3 mo | 40 | 34 | 53 (51 to 55) | 56 (53 to 59) | -6.3 (-8.5 to -4.1) | -1.9 (-4.9 to 1.1) | -3.8 (-6.9 to -0.7) | .02 | -4.0 (-7.1 to -0.8) | .02 |
| 6 mo | 39 | 26 | 53 (51 to 56) | 52 (49 to 56) | -5.9 (-8.4 to -3.5) | -5.5 (-9.0 to -2.0) | 0.5 (-3.2 to 4.1) | .82 | 0.6 (-3.0 to 4.1) | .75 |
| 12 mo | 31 | 27 | 54 (50 to 58) | 56 (51 to 60) | -5.9 (-8.9 to -2.9) | -2.3 (-6.1 to 1.5) | -3.0 (-7.4 to 1.4) | .18 | -2.3 (-6.5 to 1.9) | .28 |
| Pao₂ | | | | | | | | | | |
| Baseline ^c | 57 | 59 | 48 (46 to 50) | 48 (46 to 50) | | | | | | |
| Wk 6 | 42 | 34 | 53 (50 to 56) | 52 (48 to 56) | 5.0 (1.6 to 8.3) | 2.8 (-0.9 to 6.5) | 1.3 (-3.1 to 5.6) | .57 | 1.6 (-2.6 to 5.9) | .46 |
| 3 mo | 40 | 34 | 53 (50 to 56) | 54 (50 to 58) | 4.7 (0.8 to 8.6) | 4.5 (0.6 to 8.4) | -0.6 (-5.4 to 4.2) | .81 | -2.1 (-6.8 to 2.6) | .37 |
| 6 mo | 39 | 25 | 55 (52 to 58) | 56 (52 to 59) | 6.4 (3.2 to 9.6) | 7.7 (4.1 to 11.3) | -0.9 (-5.3 to 3.4) | .67 | -0.6 (-5.1 to 3.9) | .79 |
| 12 mo | 32 | 26 | 55 (50 to 59) | 56 (51 to 62) | 7.0 (2.9 to 11.0) | 7.0 (1.8 to 12.2) | -0.8 (-0.6 to 4.5) | .78 | -0.1 (-5.3 to 5.3) | .99 |

Abbreviations: HO, home oxygen; NIV, noninvasive ventilation.

^a Mean difference from baseline.

^b Adjusted for baseline values, number of chronic obstructive pulmonary disease readmissions within past year.

prior use of long-term oxygen therapy, age, and body mass index with a random effect for center.

^c Missing results were replaced with mean imputations.

Primary Outcome: Time to Readmission or Death

The median time to readmission or death was 4.3 months (IQR, 1.3-13.8 months) in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group compared with 1.4 months (IQR, 0.5-3.9 months) in the home oxygen therapy alone group (Figure 2). For readmission or death within 12 months, there was an adjusted HR of 0.49 (95% CI, 0.31-0.77; P = .002) and an unadjusted HR of 0.54 (95% CI, 0.34-0.84; P = .007). The 12-month risk of readmission or death was 63.4% in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group compared with 80.4% in the home oxygen therapy alone group, resulting in an absolute risk reduction of 17.0% (95% CI, 0.1%-34.0%).

The per-protocol and sensitivity analyses also were consistent with these results (eResults and eTable 5 in Supplement 2). A post hoc analysis of 28-day readmission identified a significant treatment effect with an unadjusted HR of 0.27 (95% CI, 0.12-0.63; P = .003) and an adjusted HR of 0.26 (95% CI, 0.11-0.61; P = .002) (eFigure in Supplement 2). The majority of readmissions during follow-up were related to respiratory concerns (201/209 readmissions).

All-Cause Mortality

A similar number of patients in both treatment groups died during the event triggering primary outcome completion (5 in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group and 4 in the home oxygen therapy alone group). Twelve-month mortality was not significantly different between groups (16 patients [28%] in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group vs 19 patients [32%] in the home oxygen therapy alone group; unadjusted HR, 0.68 [95% CI, 0.35-1.32], P = .26; adjusted HR, 0.67 [95% CI, 0.34-1.30], P = .23) with most causes of death being respiratory (eTable 6 in Supplement 2).

Acute COPD Exacerbation Frequency

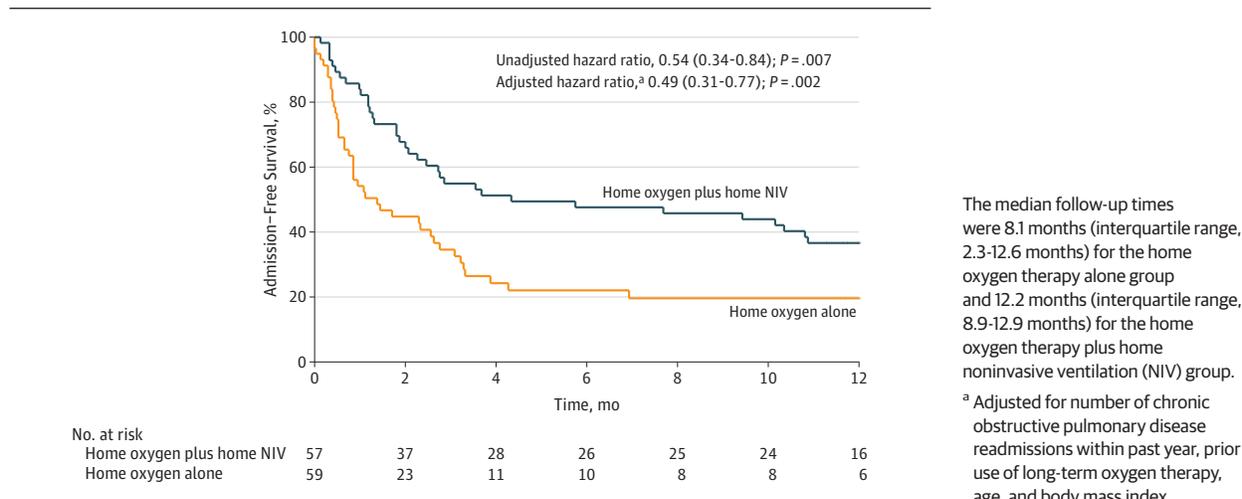
There was a reduction in the COPD exacerbation rate in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group (median, 3.8 exacerbations per year [IQR, 1.7-6.0 exacerbations per year]) compared with the home oxygen therapy alone group (median, 5.1 exacerbations per year [IQR, 1.0-9.2 exacerbations per year]; unadjusted rate ratio, 0.64 [95% CI, 0.44-0.94], P = .02; adjusted rate ratio, 0.66 [95% CI, 0.46-0.95], P = .03; eTable 7 in Supplement 2).

Health-Related Quality of Life

At 6 weeks, the Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire mean score was 50.6 in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group and 49.2 in the home oxygen therapy alone group with an unadjusted between-group difference of 4.85 (95% CI, 0.43-9.27; P = .03) and an adjusted between-group difference of 4.48 (95% CI, 0.02-8.94; P = .05), indicating improved health-related quality of life in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group at this time point.

At 3 months, the St George's Respiratory Questionnaire mean score was 62.9 in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group compared with 66.0 in the home

Figure 2. Kaplan-Meier Survival Plot of Time to Readmission or Death From Randomization to the End of Trial Follow-up at 1 Year



oxygen therapy alone group with a significant unadjusted between-group difference of -4.30 (95% CI, -8.39 to -0.21 ; $P = .04$) and a significant adjusted between-group difference of -4.85 (95% CI, -8.83 to -0.88 ; $P = .02$), indicating a beneficial effect of home noninvasive ventilation on health-related quality of life at this time point. There were no significant differences demonstrated thereafter (Table 3).

Discussion

In this randomized clinical trial, an improvement in time to readmission or death was observed when home noninvasive ventilation was added to home oxygen therapy in patients with persistent hypercapnia following a life-threatening acute exacerbation of COPD. These data support the screening of patients with COPD after receiving acute noninvasive ventilation to identify persistent hypercapnia and introduce home noninvasive ventilation.

The current data differ from the RESCUE trial,¹⁵ even though the trial designs were similar. The RESCUE trial showed no difference in time to readmission or death within 12 months. Differences in the study population and protocol may explain the discordant results because the RESCUE trial¹⁵ enrolled patients with a less stringent PaCO_2 criterion (daytime $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg) following cessation of acute noninvasive ventilation, whereas the current trial only recruited patients if the daytime PaCO_2 was greater than 53 mm Hg at least 2 weeks after resolution of acute respiratory acidemia. Furthermore, and unlike the RESCUE trial,¹⁵ the current study also required demonstration of chronic hypoxemia and thus targeted patients with more severe COPD. Such patients with chronic respiratory failure have previously been shown to benefit from noninvasive ventilation in physiological studies.^{7,9}

The early, within-hospital assessment of hypercapnia in the RESCUE trial may have led to the inclusion of patients with spontaneously reversible hypercapnia and conse-

quently a better prognosis.²⁴ Consistent with this conjecture, the control group as well as the treatment noninvasive ventilation group of the RESCUE study showed a reduction in daytime PaCO_2 within 6 weeks of enrollment,¹⁵ supporting the rationale that the trajectory of recovery for hypercapnia determines the likelihood of response to home noninvasive ventilation. However, the improvement in hypercapnia demonstrated could be accounted for by regression to the mean rather than a true physiological effect. Based on previous data from the investigators,¹⁷ the current trial protocol adopted a high-pressure titration strategy with a demonstrated effect on nocturnal hypoventilation.

Despite the delay in time to readmission or death with enhanced control of nocturnal ventilation and reduced exacerbation frequency, there was only an initial modest effect on health-related quality of life with the addition of home noninvasive ventilation. This is perhaps unsurprising given the severity of disease in the COPD cohort enrolled and the high levels of physical impairment at baseline. The results of the current trial are reassuring, suggesting that home noninvasive ventilation added to home oxygen therapy in this population improved the overall clinical outcome without adding to the health burden of the patient, countering earlier concerns raised by the Australian trial of Non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation.¹²

The participant flow diagram (Figure 1) shows that 2021 patients were screened and considered eligible for the trial. Although only 6% of screened patients were recruited into the trial, one-third of the screened patients were ineligible because they could either not wean from acute noninvasive ventilation due to clinical instability, they died prior to screening, or they were unable to provide consent. These factors highlight that this was a cohort of patients with severe disease, contributing to the recruitment rate observed. The process of assessing the patients during the recovery phase, and only recruiting those patients with a PaCO_2 of greater than 53 mm Hg, helped to ensure the cohort was enriched with patients with chronic respiratory failure, which is the cohort most

Table 3. Health-Related Quality of Life

| Visit | No. of Patients | | Mean (95% CI) | | Treatment Effect Within Each Group (95% CI) ^a | | Between-Group Difference Adjusted for Baseline Values (95% CI) | | Between-Group Difference Fully Adjusted Model (95% CI) ^b | | P Value |
|---|-----------------|----------|---------------------|---------------------|--|--------------------|--|---------------------|---|----------|---------|
| | HO + NIV | HO Alone | HO + NIV | HO Alone | HO + NIV | HO Alone | HO + NIV | HO Alone | HO + NIV | HO Alone | |
| Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (0 = worst quality-of-life score; 100 = best) | | | | | | | | | | | |
| Baseline ^c | 57 | 59 | 45.8 (41.9 to 49.7) | 46.9 (42.9 to 50.9) | | | | | | | |
| Week 6 | 43 | 36 | 50.6 (46.0 to 55.1) | 49.2 (44.1 to 54.3) | 3.8 (0.5 to 7.2) | -2.0 (-5.8 to 1.7) | 4.9 (0.4 to 9.3) | 4.5 (0.0 to 8.9) | .03 | | .05 |
| 3 mo | 40 | 32 | 52.1 (47.6 to 56.5) | 49.9 (45.4 to 54.3) | 3.9 (0.4 to 7.5) | -0.2 (-4.0 to 3.7) | 3.7 (-0.8 to 8.2) | 3.5 (-1.0 to 8.1) | .10 | | .13 |
| 6 mo | 40 | 26 | 50.7 (46.4 to 54.9) | 53.2 (47.0 to 59.5) | 3.2 (-0.4 to 6.7) | -0.6 (-5.2 to 4.1) | 2.0 (-3.0 to 6.9) | 1.5 (-3.5 to 6.6) | .43 | | .56 |
| 12 mo | 35 | 26 | 49.8 (44.3 to 55.3) | 53.9 (47.6 to 60.2) | 1.5 (-1.9 to 4.9) | 0.7 (-3.9 to 5.3) | 0.1 (-5.0 to 5.2) | -0.4 (-5.4 to 4.7) | .96 | | .89 |
| St George's Respiratory Questionnaire (0 = best quality-of-life score; 100 = worst) | | | | | | | | | | | |
| Baseline ^c | 57 | 59 | 71.9 (68.1 to 75.7) | 69.0 (65.6 to 72.5) | | | | | | | |
| Week 6 | 44 | 37 | 68.3 (63.8 to 72.8) | 65.7 (62.2 to 69.3) | -2.7 (-5.3 to 0) | -2.0 (-5.8 to 1.7) | 0.4 (-3.4 to 4.2) | 0.7 (-3.2 to 4.5) | .84 | | .74 |
| 3 mo | 39 | 35 | 62.9 (58.0 to 67.7) | 66.0 (62.4 to 69.5) | -6.2 (-9.4 to -3.0) | -1.4 (-4.8 to 2.1) | -4.3 (-8.4 to -0.2) | -4.9 (-8.8 to -0.9) | .04 | | .02 |
| 6 mo | 40 | 27 | 67.3 (62.8 to 71.9) | 61.9 (56.0 to 67.7) | -2.4 (-5.1 to 0.4) | -3.2 (-8.7 to 2.3) | 2.2 (-2.8 to 7.1) | 3.0 (-2.0 to 8.0) | .40 | | .24 |
| 12 mo | 36 | 28 | 69.0 (64.0 to 74.0) | 64.5 (59.4 to 69.5) | 0.3 (-3.3 to 4.0) | -0.8 (-5.2 to 3.6) | 2.27 (-2.59 to 7.14) | 2.3 (-2.6 to 7.1) | .36 | | .36 |

Abbreviations: HO, home oxygen; NIV, noninvasive ventilation.

^a Mean difference from baseline.

^b Adjusted for baseline values, number of chronic obstructive pulmonary disease readmissions within past year.

prior use of long-term oxygen therapy, age, and body mass index with a random effect for center.

^c Missing baseline results were replaced with mean imputation.

likely to benefit from the addition of home noninvasive ventilation therapy.

Patients with established chronic respiratory failure secondary to COPD have poor outcomes with limited treatment options available.^{3,4} The driver of the clinical improvement in the home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation group was readmission avoidance with no significant difference in mortality observed between the treatment group and the standard care home oxygen therapy alone group for both the event triggering the primary outcome and at 12 months. However, the study was not powered to detect a difference for this outcome. This study has major clinical relevance because readmission avoidance is beneficial to the patient in terms of preservation of lung function and health-related quality of life²⁵ as well as providing a direct and indirect cost saving.

The results of this study support the use of in-home, high-pressure noninvasive ventilation in patients who have persistent hypercapnia for 2 to 4 weeks after resolution of respiratory acidemia requiring acute noninvasive ventilation. There are physiological mechanisms that underpin the effect of home noninvasive ventilation when added to home oxygen therapy that could explain the clinical benefit of reduced hospital readmission. Previous physiological studies have shown that home noninvasive ventilation in patients with severe COPD improves ventilatory response to hypercapnia,⁷ which could be expected to act as a clinically relevant effect of treatment, allowing a more robust and adaptive response to the adverse physiological challenge of an acute PaCO₂ increase during an exacerbation.

Furthermore, imaging data suggest that high-pressure noninvasive ventilation may contribute to airway remodeling and improved ventilation-perfusion matching.²⁶ In addition, the observation of an improvement in gas exchange with a reduction in PaCO₂ and exacerbation frequency is supported by data that have shown that hypercapnia decreases secretion of IL-6 and tumor necrosis factor in the lungs and impairs lung neutrophil function in an animal model of lung infection.²⁷ Future experiments are required to investigate this observation.

Limitations

This study has a number of limitations. First, the lack of a double-blind design for this trial is a potential criticism. The use of a sham device group was considered because this approach has been used previously in continuous positive airway pressure trials in patients with obstructive sleep apnea.²⁸ However, the use of a device modified to deliver zero pressure support through a nasal or face mask could result in an increase in dynamic dead space,²⁹ which would have the potential to worsen respiratory failure. In addition, sham continuous positive airway pressure can affect sleep architecture, the clinical significance of which is unknown.³⁰ There was further concern regarding the effectiveness of blinding in sham device trials because both patients and clinicians have been able to identify the sham intervention, limiting the scientific justification of this approach.^{31,32} The unblinded trial design and lack of a sham device, with blinded assessment in terms of the outcome, is consistent with other clinical trials in this field.^{11,12,14,15}

Second, the trial design was pragmatic in that it made provision for patients initially allocated to home oxygen therapy to have home noninvasive ventilation added if they breached safety criteria after reaching the primary outcome. Eighteen patients initially allocated to home oxygen therapy alone had home noninvasive ventilation added to their management strategy. In 17 of 18 cases (94%), the addition of home noninvasive ventilation occurred after the primary end point was reached, thus not affecting the primary analysis. This protocol design may have contributed to the apparent dilution of treatment effect of home noninvasive ventilation on daytime hypercapnia, nocturnal hypoventilation, and quality of life after 3 months because home noninvasive ventilation had been added by this time point to the treatment of more than half the remaining patients in the home oxygen therapy alone group.

Third, the statistical analysis plan for the study included a number of secondary outcomes that should be considered exploratory because no corrections were used for multiple comparisons. The secondary outcomes were included to provide mechanistic support for the primary outcome. The use of a single level of significance for secondary outcomes is consistent with other data in this area.^{14,15}

Conclusions

Among patients with persistent hypercapnia following an acute exacerbation of COPD, adding home noninvasive ventilation to home oxygen therapy prolonged the time to readmission or death within 12 months.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: April 20, 2017.

Published Online: May 21, 2017.

doi:10.1001/jama.2017.4451

Author Affiliations: Lane Fox Unit, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, England (Murphy, Arbane, Patout, Hart); Asthma, Allergy, and Lung Biology, King's College London, London, England (Murphy, Hart); MRC Clinical Trials Unit at University College London, Institute of Clinical Trials and Methodology, London, England (Rehal, Crook); Respiratory Medicine, Northumbria Healthcare NHS Foundation Trust, Newcastle, England (Bourke); Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle, England (Bourke); School of Aging and Chronic Disease, University of Liverpool, Liverpool, England (Calverley); Respiratory Medicine, Royal Wolverhampton NHS Trust, Wolverhampton, England (Dowson); Respiratory Medicine, Aintree University Hospital, Liverpool, England (Duffy); Respiratory Medicine, Newcastle University, Newcastle, England (Gibson); Respiratory Medicine, Plymouth Hospital NHS Trust, Plymouth, England (Hughes); Respiratory Medicine, University College London, Royal Free Campus, London, England (Hurst); Respiratory Medicine, Swansea University, Swansea, England (Lewis); Respiratory Medicine, Heart of England NHS Trust, Birmingham, England (Mukherjee); Oxford NIHR Biomedical Research Centre, Oxford University and NHS Foundation Trust, Oxford, England (Nickol, Stradling); Respiratory Support and Centre, Papworth Hospital, Cambridge, England (Oscroft, Smith); Respiratory Medicine, Taunton and Somerset NHS Trust, Taunton, England (Pepperell); NIHR Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College, London, England (Wedzicha, Polkey); Department of Respiratory Medicine, Leeds University Hospital, Leeds, England (Elliott).

Author Contributions: Drs Murphy and Hart had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Murphy, Calverley, Crook, Hurst, Nickol, Oscroft, Smith, Stradling, Wedzicha, Polkey, Elliott, Hart.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Rehal, Arbane, Bourke, Crook, Dowson, Duffy, Gibson, Hughes, Hurst, Lewis, Mukherjee,

Nickol, Oscroft, Patout, Pepperell, Smith, Polkey, Elliott, Hart.

Drafting of the manuscript: Murphy, Rehal, Duffy, Lewis, Polkey, Elliott, Hart.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Murphy, Rehal, Arbane, Bourke, Calverley, Crook, Dowson, Gibson, Hughes, Hurst, Lewis, Mukherjee, Nickol, Oscroft, Patout, Pepperell, Smith, Stradling, Wedzicha, Polkey, Elliott, Hart.

Statistical analysis: Murphy, Rehal, Hart.

Obtained funding: Calverley, Hart.

Administrative, technical, or material support: Murphy, Arbane, Bourke, Hurst, Lewis, Oscroft, Patout, Pepperell, Smith, Hart.

Supervision: Crook, Dowson, Gibson, Hurst, Oscroft, Wedzicha, Polkey, Elliott, Hart.

Conflict of Interest Disclosures: The authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. The Lane Fox Clinical Respiratory Physiology Research Centre has received unrestricted research grants from ResMed, Philips Respironics, Fisher & Paykel Healthcare, and B&D Electromedical. Dr Murphy reported receiving reimbursement for expenses for travel to conferences and lecture fees from Philips Respironics, ResMed, Fisher & Paykel, and B&D Electromedical. Dr Bourke reported receiving unrestricted research grant funding from Philips Respironics and Pfizer Open Air; and personal fees from Pfizer. Dr Hughes reported receiving reimbursement for travel expenses to scientific meetings from ResMed, Philips Respironics, and B&D Electromedical. Dr Lewis reported receiving speakers fees and institutional grant funding from Philips Respironics for an unrelated study. Dr Mukherjee reported receiving nonfinancial support from ResMed and Breas (before it was incorporated into B&D Electromedical). Dr Patout reported receiving personal fees from Fisher & Paykel and ResMed; nonfinancial support from Antadir; and grant funding from B&D Electromedical. Dr Pepperell reported receiving personal fees and nonfinancial support from ResMed for lecturing and serving on an advisory panel; and travel reimbursement and speakers fees from Philips Respironics, ResMed, Fisher & Paykel, B&D Electromedical, and Weinmann. Dr Smith reported receiving unrestricted research grant funding from B&D Electromedical. Dr Stradling reported

receiving consultant fees from ResMed.

Dr Wedzicha reported receiving personal fees from Novartis, GlaxoSmithKline, Pfizer, Takeda, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Vifor Pharma, Bayer, Chiesi, and Napp; receiving grants from GlaxoSmithKline, Takeda, Johnson & Johnson, and Vifor Pharma; and receiving nonfinancial support from Novartis, GlaxoSmithKline, Takeda, AstraZeneca, and Boehringer Ingelheim. Dr Polkey reported receiving personal fees from Philips Respironics for serving as a consultant that were paid to his institution; and his institution is currently negotiating a consultancy position between Royal Brompton and Harefield Hospital Foundation Trust and Philips Respironics for which his trust will be remunerated. Dr Elliott reported receiving personal fees from ResMed, Philips Respironics, Curative Medical, and Agir a Dom. Dr Hart reported receiving personal fees from Fisher & Paykel; grant funding for other trials from Philips Respironics, ResMed, B&D Electromedical, and Fisher & Paykel; and having a patent pending for a myotrace technology. No other disclosures were reported.

Funding/Support: The study was supported by unrestricted educational grant funding from Philips Respironics, ResMed, the ResMed Foundation, and the Guy's and St Thomas' Charity. Philips Respironics provided the Harmony 2 ventilators and the Actiwatch spectrum devices used in the study. ResMed provided the VPAP IIISTA devices used in the study. The study was supported by Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, the National Institute of Health Research Comprehensive Biomedical Research Centre, and the NIHR Respiratory Disease Biomedical Research Unit at the Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London, which partly funded Dr Polkey's salary.

Role of the Funder/Sponsor: The funders were not involved in design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Disclaimer: The views expressed in this publication are those of the authors and not necessarily those of the National Health Service, the National Institute for Health Research, or the Department of Health.

Meeting Presentation: Presented in part at the American Thoracic Society international conference; May 21, 2017; Washington, DC.

Additional Contributions: We acknowledge the uncompensated contributions to trial design and management made by Robert Davies, MD, who died before completion of the trial. We also acknowledge the efforts of all the research teams at the recruiting centers and in particular Michael Davies, MD (Respiratory Support and Sleep Center, Papworth Hospital, Cambridge, England), and Robert Angus, MD (Respiratory Medicine, Aintree University Hospital, Liverpool, England), who assisted with trial delivery and recruitment without remuneration.

REFERENCES

1. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-822.
2. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341(8860):1555-1557.
3. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al; SUPPORT Investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(4 pt 1):959-967.
4. Murray I, Paterson E, Thain G, Currie GP. Outcomes following non-invasive ventilation for hypercapnic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2011;66(9):825-826.
5. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. 2004;59(12):1020-1025.
6. Suh ES, Mandal S, Harding R, et al. Neural respiratory drive predicts clinical deterioration and safe discharge in exacerbations of COPD. *Thorax*. 2015;70(12):1123-1130.
7. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, et al. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with COPD treated with NIV. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(3):453-462.
8. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):538-544.
9. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J*. 1991;4(9):1044-1052.
10. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J*. 2005;25(6):1025-1031.
11. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al; Rehabilitation and Chronic Care Study Group, Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 2002;20(3):529-538.
12. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al; Australian trial of non-invasive Ventilation in Chronic Airflow Limitation (AVCAL) Study Group. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009;64(7):561-566.
13. Windisch W. Noninvasive positive pressure ventilation in COPD. *Breathe*. 2011;8(2):114-123.
14. Köhlein T, Windisch W, Köhler 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.
15. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014;69(9):826-834.
16. Altman DG, Bland JM. Treatment allocation by minimisation. *BMJ*. 2005;330(7495):843.
17. Murphy PB, Brignall K, Moxham J, Polkey MI, Davidson AC, Hart N. High pressure versus high intensity noninvasive ventilation in stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:811-818.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Over 16s: Diagnosis and Management [CG101]*. London, England: NICE; 2010.
19. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. 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.
20. Ghosh D, Rzehak P, Elliott MW, Windisch W. Validation of the English Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire. *Eur Respir J*. 2012;40(2):408-415.
21. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85(suppl B):25-31.
22. Jones PW. St George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2(1):75-79.
23. Kahan BC, Morris TP. Improper analysis of trials randomised using stratified blocks or minimisation. *Stat Med*. 2012;31(4):328-340.
24. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, McNicholas WT. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. *Am J Med*. 1997;102(3):239-244.
25. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 pt 1):1418-1422.
26. De Backer L, Vos W, Dieriks B, et al. The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:615-624.
27. Gates KL, Howell HA, Nair A, et al. Hypercapnia impairs lung neutrophil function and increases mortality in murine pseudomonas pneumonia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(5):821-828.
28. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359(9302):204-210.
29. Saatci E, Miller DM, Stell IM, Lee KC, Moxham J. Dynamic dead space in face masks used with noninvasive ventilators: a lung model study. *Eur Respir J*. 2004;23(1):129-135.
30. Rodway GW, Weaver TE, Mancini C, et al. Evaluation of sham-CPAP as a placebo in CPAP intervention studies. *Sleep*. 2010;33(2):260-266.
31. Djavadkhani Y, Marshall NS, D'Rozario AL, et al. Ethics, consent and blinding: lessons from a placebo/sham controlled CPAP crossover trial. *Thorax*. 2015;70(3):265-269.
32. Schwartz SW, Cimino CR, Anderson WM. CPAP or placebo-effect? *Sleep*. 2012;35(12):1585-1586.

**Formular zur Abgabe einer Stellungnahme zur High-Flow-Therapie zur
Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD
oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V**

| |
|--|
| Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) |
| 19.11.2021 |

Prüfgegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind die Beschlusssentwürfe

- zur Änderung der MVV-RL (Anlage 1),
- zur Erprobungs-Richtlinie High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) (Anlage 2) sowie
- zur Erprobungs-Richtlinie HFT bei COPD und CRI Typ 2 (Anlage 3).

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 1
2. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (**CRI Typ 1**) 2
3. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (**CRI Typ 2**) 4

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---------------------------------------|------------|
| | |

2. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (**CRI Typ 1**)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|-------------------|
|---|-------------------|

| | |
|---|---|
| <p><u>Derzeitige Version:</u></p> <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1, - die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden, - bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht</p> <p><u>Ergänzungsvorschlag:</u></p> <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD GOLD III-IV und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (der pCO₂-Wert soll vor Einschluss, bestimmt durch eine kapilläre oder arterielle Blutgasanalyse am Tag < 50mmHg liegen), - die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden, - bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht</p> | <p>Die Indikation der zusätzlich zur LTOT applizierten High-Flow-Therapie ist bei Patienten mit fortgeschrittener COPD (GOLD III und IV) im Vergleich zu leichten Stadien (GOLD I und II) vermehrt gegeben.</p> <p>Um eine exakte Abgrenzung von Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz Typ 1 zu erzielen ist es wichtig den oberen Grenzwert des pCO₂-Wertes zu definieren.</p> <p>Erklärung: der Grenzwert von < 50mmHg als Obergrenze für pCO₂ liegt zwar leicht oberhalb der Normgrenzwerte, aber Patienten mit grenzwertigen pCO₂-Werten würden ansonsten in keiner der beiden Studien untersucht werden, obwohl es sich hier um ein interessantes Kollektiv für die HFT handelt.</p> |
| <p>Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT- Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.</p> | <p>Die Erhaltung der Mobilität der COPD-Patienten ist ein wichtiges Ziel. Aufgrund der derzeitigen technischen Gegebenheiten der High-flow-Geräte ist unter Anwendung der HFT keine ausreichende Mobilität gegeben, sodass die nächtliche Anwendung zu empfehlen ist.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>Wir schlagen die nächtliche Anwendung der Highflowtherapie vor.</p> | |
| <p>Eine koexistente obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit Indikation zur CPAP-Therapie sollte dann ein Ausschlusskriterium sein, wenn die HFT zur Unterbrechung der CPAP-Therapie führen würde.</p> | <p>In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.</p> |
| <p>Eine koexistente zentrale Schlafapnoe sollte dann als Kontraindikation formuliert werden, wenn die Indikation zur Positivdrucktherapie (adaptive Servoventilation) besteht und diese durch die HFT unterbrochen werden müsste.</p> | <p>In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.</p> |
| <p>Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz.</p> <p>Wir schlagen als validiertes Messinstrument den COPD Assessment Test (CAT) vor.</p> | <p>Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein in der klinischen Routine etablierter Test, der mit geringem Aufwand für den Patienten die COPD-Patienten betreffenden Symptome bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität allumfänglich erfasst.</p> |

3. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|--|--|
| <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch</p> | <p>Die Indikation der High-Flow-Therapie ist bei Patienten mit fortgeschrittener COPD (GOLD III und IV) im Vergleich zu leichten Stadien (GOLD I und II) vermehrt gegeben.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>respiratorischer Insuffizienz Typ 2...</p> <p><u>Ergänzungsvorschlag:</u></p> <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD GOLD III-IV und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2...</p> | |
| <p>Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele.</p> <p>Die Grenzwerte des vor Einschluss per kapillärer oder arterieller Blutgasanalyse am Tag bestimmten pCO₂-Wertes sollten definiert werden auf 50-60mmHg, bzw. 45-60, wenn ein nächtlicher Anstieg des pCO₂ um mindestens 10mmHg im Vergleich zum am Tag gemessenen Wert erfolgt. Die nächtlich gemessenen pCO₂-Grenzwerte sollten bei 55-65mmHg liegen.</p> | <p>Die Grenzwerte für den Einschluss in die Studie müssen gemäß der vorgegebenen Fragestellung zur Vergleichbarkeit den Indikationen zur nichtinvasiven Beatmung entsprechen. Wir empfehlen die Definition einer Obergrenze der pCO₂-Werte, da aus den bisher vorliegenden Studiendaten davon auszugehen ist, dass die HFT bei COPD bei leicht- bis mittelgradiger Hyperkapnie, nicht jedoch bei schwergradiger Hyperkapnie einen der NIV vergleichbaren Profit erzielen kann.</p> |
| <p>Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der</p> | <p>Die Erhaltung der Mobilität der COPD-Patienten ist ein wichtiges Ziel. Aufgrund der derzeitigen technischen Gegebenheiten der High-flow-Geräte ist unter Anwendung der HFT keine ausreichende Mobilität gegeben, sodass die nächtliche Anwendung zu empfehlen ist.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.</p> <p>Wir schlagen die nächtliche Anwendung der Highflowtherapie vor.</p> | |
| <p>Eine koexistente obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit Indikation zur CPAP-Therapie sollte dann ein Ausschlusskriterium sein, wenn die HFT zur Unterbrechung der CPAP-Therapie führen würde.</p> | <p>In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.</p> |
| <p>Eine koexistente zentrale Schlafapnoe sollte dann als Kontraindikation formuliert werden, wenn die Indikation zur Positivdrucktherapie (adaptive Servoventilation) besteht und diese durch die HFT unterbrochen werden müsste.</p> | <p>In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.</p> |
| <p>Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz.</p> <p>Wir schlagen als validiertes Instrument den Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) vor.</p> | <p>Der Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) ermittelt gut die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit COPD und respiratorischer Insuffizienz und ist ein im klinischen Alltag gebräuchlicher Fragebogen.</p> |
| <p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. 2 Die</p> | <p>Aufgrund der Einschlusskriterien ist von einer schwierigen Rekrutierung auszugehen. Ein Crossover-Design senkt die Anzahl der benötigten Studienteilnehmer und somit die Rekrutierungszeit.</p> |

Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

Wir sprechen uns für ein Crossover-Design aus.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

| | | |
|--|--|--|
| Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) | | |
| Die Anhörung findet voraussichtlich am 09.12.2021 statt | | |
| Teilnahmeoptionen | Einladung | Ihre Rückmeldung zur Teilnahme |
| Wir nehmen teil. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Wir nehmen teil. |
| Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein |
| Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen. | Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen. | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein |

**Formular zur Abgabe einer Stellungnahme zur High-Flow-Therapie zur
Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD
oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V**

| |
|--|
| Fisher & Paykel Healthcare GmbH, Wiesenstr. 49, 73604 Schorndorf |
| 15.11.2021 |

Prüfgegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind die Beschlusssentwürfe

- zur Änderung der MVV-RL (Anlage 1),
- zur Erprobungs-Richtlinie High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) (Anlage 2) sowie
- zur Erprobungs-Richtlinie HFT bei COPD und CRI Typ 2 (Anlage 3).

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 1

2. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (**CRI Typ 1**) 2

3. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (**CRI Typ 2**) 2

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|---|
| Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank. | Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein. |

2. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|--|---|
| <p>§ 4 (1)</p> <p>Es muss eine Mindestanforderung der Befeuchtungsleistung für die verwendeten High-Flow-Therapie-Geräte aufgenommen werden. High-Flow-Therapie-Geräte, die im Rahmen der Studie eingesetzt werden, müssen in der Lage sein, eine Befeuchtung von > 33 mg/L für Flüsse von 10 bis 60 l/min. bei einer Umgebungstemperatur von bis zu 18°C bis 28 °C zu erzielen</p> | <p>Die Feuchtigkeit/Befeuchtungsleistung ist als wichtiger Erfolgsfaktor in der High-Flow-Therapie anzusehen, da sie die mukoziliäre Clearance von Schleimsekreten fördert, die Entfernung von Krankheitserregern und Schadstoffpartikeln verbessert und gleichzeitig den Komfort und die Compliance für den Patienten erhöht.</p> <p>Die minimale Luftfeuchtigkeit von > 33mg/l ist über den gesamten Flow-Bereich von 10 bis 60 l/min erforderlich. Bedauerlicherweise wurden bislang keine Anforderungen für den Flow-Raten festgehalten.</p> |
| <p>§ 5 Endpunkte</p> <p>Absenkung /Verringerung des Umfangs der Verbesserung, wie er mit dem zugrunde liegenden Erhebungsinstrument gemessen wird, da der hier geforderte Wert von mindestens 15% ungewöhnlich hoch erscheint.</p> | <p>Nach unserer Einschätzung ist die Quote von mindestens 15% eine zu große Veränderung. So wird beispielsweise im ST. Georges Resp. Questionnaire (SGRQ) eine Änderung von</p> <p>4% als leicht wirksame Behandlung,</p> <p>8% als mäßig wirksame Behandlung und</p> <p>12% als eine sehr wirksame Behandlung ausgewiesen.</p> <p>Insofern scheint hier die Bewertung von 15% als „wirksam zu sein“, zu hoch gegriffen.</p> |
| <p>§ 4(1)</p> <p>Hier ist eine Spezifikation der Parameter vorzunehmen. Insbesondere sind die verwendete Flow Rate und der angestrebte FiO2 zu benennen.</p> | <p>Bei der hier geplanten Studie, die den Vergleich von NHT mit Sauerstoffzufuhr gegen die alleinige O²-Therapie vergleichen soll, gibt es nur wenig grundlegende Zielparameter, während in der geplanten Studie, die die NHT im Vergleich zur NIV-Therapie bewerten soll, medizinische Leitlinien die Grundlage bilden.</p> |

3. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|--|--|
| <p>§ 4 (1)</p> <p>Es muss eine Mindestanforderung der Befeuchtungsleistung für die verwendeten High-Flow-Therapie-Geräte aufgenommen werden. High-Flow-Therapie-Geräte, die im Rahmen der Studie eingesetzt werden, müssen in der Lage sein,</p> | <p>Die Feuchtigkeit/Befeuchtungsleistung ist als wichtiger Erfolgsfaktor in der High-Flow-Therapie anzusehen, da sie die mukoziliäre Clearance von Schleimsekreten fördert, die Entfernung von Krankheitserregern und Schadstoffpartikeln verbessert und gleichzeitig den Komfort und die Compliance für den Patienten erhöht.</p> |

| | |
|---|--|
| <p>eine Befeuchtung von > 33 mg/L für Flüsse von 10 bis 60 l/min. bei einer Umgebungstemperatur von bis zu 18°C bis 28 °C zu erzielen</p> | <p>Die minimale Luftfeuchtigkeit von > 33mg/l ist über den gesamten Flow-Bereich von 10 bis 60 l/min erforderlich. Bedauerlicherweise wurden bislang keine Anforderungen für den Flow-Raten festgehalten.</p> |
| <p>§ 5 Endpunkte</p> <p>Absenkung /Verringerung des Umfangs der Verbesserung, wie er mit dem zugrunde liegenden Erhebungsinstrument gemessen wird, da der hier geforderte Wert von mindestens 15% ungewöhnlich hoch erscheint.</p> | <p>Nach unserer Einschätzung ist die Quote von mindestens 15% eine zu große Veränderung. So wird beispielsweise im ST. Georges Resp. Questionnaire (SGRQ) eine Änderung von</p> <p>4% als leicht wirksame Behandlung, 8% als mäßig wirksame Behandlung und 12% als eine sehr wirksame Behandlung ausgewiesen.</p> <p>Insofern scheint hier die Bewertung von 15% als „wirksam zu sein“, zu hoch gegriffen.</p> |
| <p>§ 4(1)</p> <p>Hier ist eine Spezifikation der Parameter vorzunehmen. Insbesondere sind die verwendete Flow Rate und der angestrebte FiO2 zu benennen.</p> | <p>Bei der hier geplanten Studie, die den Vergleich von NHT mit Sauerstoffzufuhr gegen die alleinige O²-Therapie vergleichen soll, gibt es nur wenig grundlegende Zielparameter, während in der geplanten Studie, die die NHT im Vergleich zur NIV-Therapie bewerten soll, medizinische Leitlinien die Grundlage bilden.</p> |

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Fisher & Paykel Healthcare GmbH, Wiesenstr. 49, 73614 Schorndorf

Die Anhörung findet voraussichtlich am **09.12.2021** statt

| Teilnahmeoptionen | Einladung | Ihre Rückmeldung zur Teilnahme |
|--|--|--|
| Wir nehmen teil. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Wir nehmen teil. |
| Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein |
| Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen. | Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen. | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein |

**Formular zur Abgabe einer Stellungnahme zur High-Flow-Therapie zur
Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD
oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V**

| |
|---|
| Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie |
| 24.11.2021 |

Prüfgegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind die Beschlusentwürfe

- zur Änderung der MVV-RL (Anlage 1),
- zur Erprobungs-Richtlinie High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) (Anlage 2) sowie
- zur Erprobungs-Richtlinie HFT bei COPD und CRI Typ 2 (Anlage 3).

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 1
2. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (**CRI Typ 1**) 2
3. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (**CRI Typ 2**) 3

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|--|--|
| Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung: High-Flow-Therapie (HFT) zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung | Die angefügte Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ bezieht sich vorwiegend auf erwachsene Patienten, die angeführte Diagnose COPD existiert im Kindesalter praktisch nicht. Die High-Flow-Therapie (HFT) wird aber zunehmend auch im (frühen) Kindesalter eingesetzt, da die HFT bei vergleichbarer Effektivität besser |

| | |
|--|--|
| <p>oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ Die HFT als nicht-invasive Atemunterstützung ist in vielen Bereichen der Kinderheilkunde die einzige Option, mit der Kinder in einem ambulanten Setting behandelt werden können. Daher muss die HFT als Alternative zur NIV weiter zur Verfügung stehen. Sollte die HFT nicht mehr zur Verfügung stehen, ist mit einer Unterversorgung einer signifikanten Zahl von Kindern insbesondere mit chronisch respiratorischen Insuffizienz (CRI) Typ II zu rechnen.</p> <p>Für die systematische Bewertung der HFT im Kindesalter müssen Studien in einer pädiatrischen Kohorte durchgeführt werden, eine Ableitung von Daten aus Erwachsenenstudien ist nicht tragbar, da sich die Erkrankungen signifikant unterscheiden.</p> | <p>toleriert wird, weniger Hautirritationen auslöst und einfacher anzubringen ist als andere nicht-invasive Verfahren zur Atemunterstützung, wie die nicht-invasive Beatmung (NIV) über eine Beatmungsmaske. Neben dem Einsatz in Akutsituationen wie Bronchiolitis [1], Asthma bronchiale [2] wird die HFT im Kindesalter in verschiedenen Indikationen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz (Palliation [3], komplexe obstruktive Schlafapnoe (OSA) [4, 5] und bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [6]) genutzt. Die BPD als chronisch obstruktive Lungenerkrankungen des Frühgeborenen ist häufig mit einer chronisch respiratorischen Insuffizienz (CRI) Typ I und II assoziiert. Hier hat der Einsatz der HFT in den letzten Jahren dramatisch zugenommen [6], da die HFT auch von kleinen ehemaligen Frühgeborenen gut toleriert wird [4, 6, 7] und zu einer der deutlich aufwendigeren nasalen continuous positive airway pressure (nCPAP) Therapie vergleichbaren Reduktion der Atemarbeit führt [8]. Die HFT kann invasive Beatmung verhindern [9]. Im ambulanten Setting kann die HFT auch durch Eltern und/oder einen Pflegedienst eingesetzt oder fortgeführt werden [5]. Eine signifikante Zahl von Kindern mit BPD benötigt eine Atemunterstützung über viele Monate [10, 11]. Mit der HFT besteht insbesondere für die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen eine Therapieoption zur Verfügung, die es überhaupt erst erlaubt diese Kinder in ein ambulantes Setting zu überführen.</p> <p>Insgesamt steht mit der HFT eine technische Option zur Verfügung, die als Alternative zur NIV gesehen werden kann. Gerade bei sehr kleinen Kindern oder Kindern mit fehlender Kooperationsfähigkeit wird die HFT viel besser toleriert als eine NIV und kann auch bei NIV-Versagen noch erfolgreich eingesetzt werden [4]. Die HFT ist häufig die einzige Option eine dauerhafte Atemunterstützung ambulant fortzuführen und damit für die Entlassung aus dem stationären Setting.</p> <p>In der Begründung von G-BA und IQWiG werden ausschließlich Studien vorgelegt, die die HFT im Erwachsenenalter bei COPD untersucht haben. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, die COPD existiert im Kindesalter praktisch nicht.</p> |
|--|--|

2. Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|---|
| <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1.</p> <p>Der Stellenwert der HFT bei CRI Typ 1 ist im Kindesalter unklar, aber eher gering einzuschätzen. Trotzdem muss natürlich eine Studie zur Erprobung auch in einer pädiatrischen Kohorte durchgeführt werden, da die COPD im Kindesalter praktisch nicht</p> | <p>Die COPD ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters, da sie ganz wesentlich durch Noxen und Umwelteinflüsse bedingt wird. Im Kindesalter findet sich mit der chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen (bronchopulmonale Dysplasie (BPD)) eine ähnliche Erkrankung, die bei schwerer Verlaufsform häufig eine atemunterstützende Therapie benötigt. Wenn die BPD in einer CRI Typ 1 resultiert, kann die Therapie häufig als Sauerstofflangzeittherapie durchgeführt werden. Im Einzelfall profitieren Kinder aber vor allem bei klinisch signifikant erhöhter Atemarbeit, die eine Gedeihstörung (mit-)bedingt, von einer Reduktion der Atemarbeit durch HFT.</p> |

| | |
|--|--|
| existiert, aber andere Lungenerkrankungen wie die BPD eine Indikation sein können. | |
|--|--|

3. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|--|--|
| <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.</p> <p>Eine prospektive Studie zur Erprobung von HFT zur Therapie der CRI Typ 2 fehlt. Hier ist zwingend eine pädiatrische Studie notwendig, da die häufigste Indikation BPD nicht mit der COPD gleichgesetzt werden kann. Die HFT ist aufgrund von klinisch eindrucksvoller Wirksamkeit in kurzer Zeit so tief im Management von Kindern mit schwerer BPD verwurzelt, dass es schwierig sein kann für eine prospektive Studie zu rekrutieren.</p> | <p>Die COPD ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters, da sie ganz wesentlich durch Noxen und Umwelteinflüsse bedingt wird. Im Kindesalter findet sich mit der chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen (bronchopulmonale Dysplasie (BPD)) eine ähnliche Erkrankung, die bei schwerer Verlaufsform häufig eine atemunterstützende Therapie benötigt. Bei schwerer BPD kommt es regelmäßig zu Kohlendioxidretention [12] im Sinne einer CRI Typ 2. Die CRI Typ 2 wird bei schwerer BPD als Indikation zur kontinuierlichen Atemunterstützung gesehen. Bei den nicht-invasiven Verfahren wird die HFT aufgrund der besseren Toleranz und des einfachen Handlings zunehmend der NIV vorgezogen [6]. Erfreulicherweise sind Systeme verfügbar, die eine ambulante Fortführung der HFT ermöglichen, so dass Kinder mit BPD und CRI Typ 2 früher entlassen und zunehmend auch im häuslichen Umfeld versorgt werden können.</p> |

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich am **09.12.2021** statt

| Teilnahmeoptionen | Einladung | Ihre Rückmeldung zur Teilnahme |
|--|--|--|
| Wir nehmen teil. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | ja |
| Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein |
| Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen. | Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen. | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein |

- 1 Vahlkvist S, Jürgensen 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: 513-518.
- 2 Ballesterro Y, De Pedro J, Portillo N, et al. Pilot Clinical Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Children with Asthma in the Emergency Service. *J Pediatr* 2018; 194: 204-210.e203.
- 3 Auld B, Noyes M, Moloney S. Home high-flow therapy: How technology is contributing to palliation in paediatric cardiorespiratory disease. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 202.
- 4 Amaddeo A, Khirani S, Frapin A, et al. High-flow nasal cannula for children not compliant with continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2019; 63: 24-28.
- 5 Ignatiuk D, Schaer B, McGinley B. High flow nasal cannula treatment for obstructive sleep apnea in infants and young children. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 2791-2798.
- 6 Sand L, Szatkowski L, Kwok TC, et al. Observational cohort study of changing trends in non-invasive ventilation in very preterm infants and associations with clinical outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021:
- 7 Hawkins S, Huston S, Campbell K, et al. High-Flow, Heated, Humidified Air Via Nasal Cannula Treats CPAP-Intolerant Children With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 981-989.

- 8 Dudoignon B, Khirani S, Amaddeo A, et al. Effect of the measurement of the work of breathing on the respiratory outcome of preterms. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 1-6.
- 9 Chen J, Lin Y, Du L, et al. The Comparison of HHHFNC and NCPAP in Extremely Low-Birth-Weight Preterm Infants After Extubation: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr* 2020; 8: 250.
- 10 Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2017; 181: 12-28.e11.
- 11 Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2020; 55:
- 12 Baker CD. Long-term ventilation for children with chronic lung disease of infancy. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 357-366.

**Formular zur Abgabe einer Stellungnahme zur High-Flow-Therapie zur
Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD
oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V**

ResMed Germany Inc.
Fraunhoferstraße 16
82152 Martinsried

Ansprechpartnerin:
Sabine Mertsch
Managerin Market Access
Mail: sabine.mertsch@resmed.de
M +49 152 22680261

25.11.2021

Prüfgegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind die Beschlussentwürfe

- zur Änderung der MVV-RL (Anlage 1),
- zur Erprobungs-Richtlinie High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) (Anlage 2) sowie
- zur Erprobungs-Richtlinie HFT bei COPD und CRI Typ 2 (Anlage 3).

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 1

2. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (**CRI Typ 1**) 2

3. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (**CRI Typ 2**) 3

4. **Referenzen** 5

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit

fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|------------------------------------|---------------------|
| Keine Stellungnahme | Keine Stellungnahme |

2. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|--|
| Wir schlagen vor, die Entwicklung einer NIV-pflichtigen, chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ 2 sowie die Veränderung des PaCO ₂ als sekundäre (exploratorische) Endpunkte in das Studienprotokoll aufzunehmen. | <p>Faktoren, die eine Progredienz der COPD mit Entwicklung einer CRI Typ 2 bedingen und/oder begünstigen, sind vielfältig. Die im Beschlussentwurf und den tragenden Gründen aufgeführten Exazerbationen tragen substantiell zum Rückgang der Lungenfunktion bei und sind eine wichtige Determinante für das Fortschreiten einer COPD. [1] Insbesondere ist die Nutzung von Langzeit-Sauerstofftherapie (und damit eine CRI Typ 1) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Hyperkapnie und einer NIV-pflichtigen CRI Typ 2, also der Progredienz der COPD. [2]</p> <p>In einer post-hoc Analyse der Aalborg Studie wurde gezeigt, dass Patienten, die mit High-Flow behandelt wurden, statistisch signifikant bessere PaCO₂ Werte aufwiesen (p=0,003 im Vergleich zur Langzeit-Sauerstofftherapie). [3] Die PaCO₂ Werte in der Kontrollgruppe verschlechterten sich kontinuierlich über die Studiendauer, was nach unserer Auffassung ein starker Hinweis auf eine Progredienz hin zu einer CRI Typ 2 auch im Patientenkollektiv mit CRI Typ 1 ist. Patienten der Kontrollgruppe wurden bei der letzten Studienvisite mit 30 Minuten High-Flow Therapie behandelt und zeigten eine signifikante Reduktion des PaCO₂ (p<0,001). Dies bestätigt frühere Studien zur Auswaschung des Totraums und zur Verbesserung der CO₂ Clearance unter HFT. [4-20]</p> <p>Inwieweit diese Effekte über den primären Endpunkt Lebensqualität und die weiteren sekundären Endpunkte abgebildet werden bzw. auf diese Endpunkte durchschlagen, ist unklar. Die Entwicklung einer NIV-pflichtigen, CRI Typ 2 ist zwar kein etablierter Studienendpunkt und die Veränderung des PaCO₂ über die Studiendauer ist kein patientenrelevanter Endpunkt. Insofern gehen wir nicht davon aus, dass diese Parameter eine Nutzenbewertung maßgeblich beeinflussen würden. Allerdings sind die Faktoren, die zur Progredienz einer fortgeschrittenen COPD mit CRI Typ 1 beitragen vielfältig und die Entwicklung einer CRI Typ 2 patientenrelevant.</p> <p>Es wäre daher im Sinne der wissenschaftlichen Erkenntnis wünschenswert diese Parameter zu erheben, um ein klareres Bild über den Krankheitsverlauf einer fortgeschrittenen COPD mit CRI Typ 1 zu erhalten. Der zusätzliche Aufwand für die Erhebung scheint gering und gerechtfertigt, da die maßgeblichen Studien zum Nutzen einer LTOT bei CRI Typ 1 in den 1970er Jahren durchgeführt wurden. [21,22]</p> <p>Schließlich sind Drop-Out Raten aufgrund der Entwicklung einer CRI Typ 2 während der Studie schwer kalkulierbar. Wir verweisen auf die Heterogenität des vorgeschlagenen Patientenkollektivs, dass sowohl therapienaive als auch</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>stabile (fortgeschrittene) Patienten unter LTOT umfasst (Beschlussentwurf und tragende Gründe).</p> <p>Es wäre insofern wünschenswert die Entwicklung einer CRI Typ 2 innerhalb der Studie zu erfassen.</p> |
| Einschlusskriterien und Berechnung der Größe der Studienpopulation | <p>Wir begrüßen grundsätzlich die vorgeschlagenen, breiten Einschlusskriterien. Bezogen auf die Studienpopulation schlagen wir vor, Patienten und Patientinnen mit einer eingeschränkten LQ (z.B. CAT >12) zu nehmen, um die Verbesserung der Lebensqualität nachweisen zu können.</p> <p>Eine Indikation zur LTOT wird häufig nach akuter (schwerer) Exazerbation gestellt (Expertenmeinung). Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die hohe 90-Tage Sterblichkeit von 6,1% bei COPD Patienten nach schwerer Exazerbation [23], die im Patientenkollektiv mit CRI Typ 1 durchaus signifikant höher sein kann. Bei der vorgeschlagenen Studienpopulation sehen wir ein gewisses Risiko, dass der Drop-Out größer als 30% sein könnte (vgl. z.B. mit der Aalborg Studie von Storgaard et al. [24]).</p> <p>Wir regen daher an, Patienten frühestens 90 Tage nach Krankenhausentlassung einzuschließen und/oder eine Mindestdauer der LTOT von 90 Tagen bei Studieneinschluss zu fordern (in Anlehnung an die Aalborg Studie von Storgaard et al. [24]).</p> <p>Alternativ schlagen wir vor, die erhöhte Sterblichkeit nach schwerer Exazerbation sowie den potenziellen Drop-Out aufgrund von Progredienz zu einer CRI Typ 2 in die Berechnung der Größe der Studienpopulation einzubeziehen.</p> |

3. Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|--|--|
| Einschlusskriterien und Berechnung der Größe der Studienpopulation | <p>Wir begrüßen grundsätzlich die vorgeschlagenen, breiten Einschlusskriterien. Eine Indikation zur NIV wird häufig nach akuter (schwerer) Exazerbation gestellt (Expertenmeinung). Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die hohe 90-Tage Sterblichkeit von 6,1% bei COPD Patienten nach schwerer Exazerbation [23], die im Patientenkollektiv mit CRI Typ 2 durchaus signifikant höher sein kann. Bei der vorgeschlagenen Studienpopulation sehen wir ein gewisses Risiko, dass der Drop-Out größer als 30% sein könnte (vgl. z.B. Bräunlich et al. und Storgaard et al. [15,24]).</p> <p>Wir regen daher an, Patienten frühestens 30-90 Tage nach Krankenhausentlassung einzuschließen und/oder eine Mindestdauer der NIV von 30-90 Tagen bei Studieneinschluss zu fordern (in Anlehnung an die Studie von Bräunlich et al. [15]).</p> <p>Alternativ schlagen wir vor, die erhöhte Sterblichkeit nach schwerer Exazerbation in die Berechnung der Größe der Studienpopulation einzubeziehen.</p> |

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

ResMed Germany Inc., Fraunhoferstraße 16, 82152 Martinsried

Ansprechpartnerin:

Sabine Mertsch

Managerin Market Access

Mail: sabine.mertsch@resmed.de

M +49 152 22680261

Die Anhörung findet voraussichtlich am **09.12.2021** statt

Teilnahmeoptionen

Einladung

Ihre Rückmeldung zur Teilnahme

Wir nehmen teil.

Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt

Wir nehmen teil.

Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.

Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt

Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein

Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.

Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.

Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

4. Referenzen

- [1] Wedzicha JA, Mackay AJ, Singh R. COPD exacerbations: impact and prevention. *Breathe*. 2013;9(6):434-440.
- [2] Dave C, Wharton S, Mukherjee R, Faqih BM, Stockley RA, Turner AM. Development and Relevance of Hypercapnia in COPD. *Can Respir J*. 2021;2021:6623093.
- [3] Hansen M, Christophersen M, Gottlieb V, et al. Hjemme high flow behandling. Dansk Lungemedicinsk Selskab. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/372-high-flow-hjemme-behandling/file.html>. Published 2019. Accessed 20.07.2020.
- [4] Ischaki E, Pantazopoulos I, Zakyntinos S. Nasal high flow therapy: a novel treatment rather than a more expensive oxygen device. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170028.
- [5] Lodeserto FJ, Lettich TM, Rezaie SR. High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications. *Cureus*. 2018;10(11):e3639.
- [6] Möller W, Celik G, Feng S, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118(12):1525-1532.
- [7] Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfuss D, Ricard JD. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care*. 2012;57(11):1873-1878.
- [8] Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2012;27(3):324 e329-313.
- [9] Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011;37(11):1780-1786.
- [10] Biselli PJ, Kirkness JP, Grote L, et al. Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study. *J Appl Physiol (1985)*. 2017;122(1):82-88.
- [11] Braunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*. 2013;85(4):319-325.
- [12] Möller W, Feng S, Domanski U, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol (1985)*. 2017;122(1):191-197.
- [13] Gotera C, Diaz Lobato S, Pinto T, Winck JC. Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(5):217-227.
- [14] 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.
- [15] Braunlich 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.
- [16] 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.
- [17] 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.

- [18] Braunlich 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.
- [19] Braunlich J, Kohler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1077-1085.
- [20] Braunlich J, Wirtz H. Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3895-3897.
- [21] Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-398.
- [22] Report of the Medical Research Council Working Party: Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1(8222):681-686.
- [23] Roberts CM, Hartl S, López-Campos JL. European Respiratory Society. An International Comparison of COPD Care in Europe: Results of the First European COPD Audit. In: First edition 2012 ed. Lausanne, Switzerland: ERS; 2012: www.erscopdaudit.org
- [24] Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. 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.

Formular zur Abgabe einer Stellungnahme zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V

SPECTARIS e.V., Werderscher Markt 15, 10117 Berlin

Ansprechpartnerin: Peggy Zimmermann (zimmermann@spectaris.de)

22.11.2021

Prüfgegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind die Beschlusssentwürfe

- zur Änderung der MVV-RL (Anlage 1),
- zur Erprobungs-Richtlinie High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) (Anlage 2) sowie
- zur Erprobungs-Richtlinie HFT bei COPD und CRI Typ 2 (Anlage 3).

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) (Aussetzung): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 1

2. Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) 2

3. Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2) 2

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) (Aussetzung): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|--|
| Wir empfehlen, Medizinprodukteherstellern und Homecare Providern als Geräteversorger und Vertragspartner der gesetzlichen Krankenkassen bei Studien zu | Eine allgemeingültige Definition des Begriffs Telemonitoring existiert bisher nicht. Im weitesten Sinne wird laut KBV darunter die Überwindung zeitlicher und/oder räumlicher Distanzen im Rahmen von medizinischen Sachverhalten verstanden. Das beinhaltet hauptsächlich die Messung, Erfassung und Übermittlung von Informationen oder die Anwendung medizinischer Verfahren mit Hilfe der Informations- und Kommunikationstechnik zwischen |

| | |
|---|---|
| <p>ermöglichen, auf die Möglichkeit der Datenübertragbarkeit mittels Telemonitoring hinzuweisen und diese als Bestandteil der Studiendurchführung vorzuschlagen.</p> | <p>Ärzten, bzw. zwischen Ärzten und Patienten ggf. unter Einbindung von nichtärztlichem Fachpersonal.</p> <p>Im Falle eines chronisch kranken Patienten, der auf ein Hilfsmittel, wie zum Beispiel ein Beatmungsgerät angewiesen ist, können so die objektiven Therapiedaten aus dem Gerät die Bewertung des Patientenzustandes und die Therapieempfehlungen maßgeblich unterstützen.</p> <p>Des Weiteren kann Telemonitoring der chronisch kranken Patienten durch die Hilfsmittelleistungserbringer (Homecare Provider) die Therapietreue (Compliance) erhöhen. Es gibt Studien, die belegen, dass Patienten mit chronischen Erkrankungen, die telemonitorisch oder telemedizinisch begleitet werden, seltener die Therapie abbrechen beziehungsweise diese effektiver nutzen (s. Pkt. 4:Literatur)</p> |
| <p>Wir möchten explizit darauf hinweisen, dass die HFT eine zentrale Bedeutung bei der Therapie der chronischer COPD einnimmt.</p> <p>Durch die sektorenübergreifende Zusammenarbeit, insbesondere unter Einbeziehung der Homecare-Provider kann eine gute Versorgung der Patienten und Patientinnen sichergestellt werden.</p> | <p>In der sektorenübergreifenden Versorgung der Patientinnen und Patienten nehmen die Homecare Provider neben Pflege, Ärzten und Therapeuten im interdisziplinären Team noch eine untergeordnete Rolle ein. Obwohl sie eine wichtige Rolle in der Versorgungskette wahrnehmen, finden sie bislang jedoch nicht explizit Erwähnung.</p> <p>Dabei übernehmen die Homecare-Unternehmen mit ihrem qualifizierten Personal die eigentliche Geräteversorgung, die Einweisung in die Handhabung, die Wartung und Reparatur sowie die Schulung der Patientinnen und Patienten, der Angehörigen und des Pflegepersonals und koordinieren oftmals die Zusammenarbeit aller Beteiligten. Zudem kümmern sie sich um alle benötigten Medizinprodukte und –technik.</p> <p>Insofern ist die Einbindung dieser Leistungserbringer neben dem Versorgungsalltag ebenso bei der Durchführung von (multizentrischen) Studien zu berücksichtigen, um zu einem validen Studienergebnis zu kommen</p> |

2. Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|------------------------------------|------------|
| Keine | |
| | |
| | |

3. Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|------------------------------------|------------|
| keine | |

| | |
|--|--|
| | |
| | |

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

| | | |
|---|--|--|
| SPECTARIS e.V. Marcus Kuhlmann Werderscher Markt 15 10117 Berlin kuhlmann@spectaris.de | | |
| Die Anhörung findet voraussichtlich am 09.12.2021 statt | | |
| Teilnahmeoptionen | Einladung | Ihre Rückmeldung zur Teilnahme |
| Wir nehmen teil. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein |
| Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Wir nehmen teil. |
| Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen. | Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen. | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein |

4. Literatur

- [1] **Barbosa MT, Sousa CS, Morais-Almeida M, Simões MJ, Mendes P (2020):** Telemedicine in COPD: An Overview by Topics. COPD. 2020 Oct;17(5):601-617. doi: 10.1080/15412555.2020.1815182. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32892650.
- [2] **Borel JC, Palot A, Patout M.** Technological advances in home non-invasive ventilation monitoring: Reliability of data and effect on patient outcomes. Respirology. 2019 Dec;24(12):1143-1151. doi: 10.1111/resp.13497. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30739370.
- [3] **Cruz J, Brooks D, Marques A. Home telemonitoring effectiveness in COPD (2014a):** a systematic review. Int J Clin Pract. 2014 Mar;68(3):369-78. doi: 10.1111/ijcp.12345. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24472009.
- [4] **Cruz J, Brooks D, Marques A. Home telemonitoring in COPD (2014b):** a systematic review of methodologies and patients' adherence. Int J Med Inform. 2014 Apr;83(4):249-63. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2014.01.008. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24529402.
- [5] **Jang S, Kim Y, Cho WK. (2021):** A Systematic Review and Meta-Analysis of Telemonitoring Interventions on Severe COPD Exacerbations. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jun 23;18(13):6757. doi: 10.3390/ijerph18136757. PMID: 34201762; PMCID: PMC8268154.

- [6] **Koehler U, Greulich T, Gross V, Hildebrandt O, Redhardt F, Sohrabi K, Weissflog A, Koczulla R. (2013):** Die akute Exazerbation der COPD [Telemonitoring in patients with COPD and acute exacerbations]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Apr;138(16):837-41. German. doi: 10.1055/s-0032-1332982. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23589046.
- [7] **Mansell SK, Cutts S, Hackney I, Wood MJ, Hawksworth K, Creer DD, Kilbride C, Mandal S. (2017):** Using domiciliary non-invasive ventilator data downloads to inform clinical decision-making to optimise ventilation delivery and patient compliance. *BMJ Open Respir Res.* 2018 Mar 3;5(1):e000238. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000238. PMID: 29531743; PMCID: PMC5844385.
- [8] **Segrelles Calvo G, Gómez-Suárez C, Soriano JB, Zamora E, González-Gamarra A, González-Béjar M, Jordán A, Tadeo E, Sebastián A, Fernández G, Ancochea J. (2014):** A home telehealth program for patients with severe COPD: the PROMETE study. *Respir Med.* 2014 Mar;108(3):453-62. doi: 10.1016/j.rmed.2013.12.003. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24433744.
- [9] **Soriano JB, García-Río F, Vázquez-Espinosa E, Conforto JI, Hernando-Sanz A, López-Yepes L, Galera-Martínez R, Peces-Barba G, Gotera-Rivera CM, Pérez-Warnisher MT, Segrelles-Calvo G, Zamarro C, González-Ponce P, Ramos MI, Jafri S, Ancochea J. (2018):** A multicentre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir Med.* 2018 Nov;144:74-81. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.008. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30366588.

**Formular zur Abgabe einer Stellungnahme zur High-Flow-Therapie zur
Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener COPD
oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V**

| |
|----------------|
| TNI medical AG |
| 24.11.2021 |

Prüfgegenstand des Stellungnahmeverfahrens sind die Beschlussentwürfe

- zur Änderung der MVV-RL (Anlage 1),
- zur Erprobungs-Richtlinie High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) (Anlage 2) sowie
- zur Erprobungs-Richtlinie HFT bei COPD und CRI Typ 2 (Anlage 3).

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 1

2. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (**CRI Typ 1**) 2

3. **Erprobungs-Richtlinie**: High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (**CRI Typ 2**) 2

1. Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (**MVV-RL**) (**Aussetzung**): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|---|
| Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank. | Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein. |

2. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (**CRI Typ 1**)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|---|
| Vermeidung Exazerbationen | Eine Überlegenheit einer Therapie im Bezug auf die gesamte ökonomische Sicht sollte die Exazerbationen mit einschließen |
| Überlegenheitsstudie | Dies macht für diese Studie sicher Sinn, fraglich ist ob die 15%ige Verbesserung der Lebensqualität als primärer Endpunkt oder eine klinische Differenz verwendet werden sollte |
| | |

3. **Erprobungs-Richtlinie:** High-Flow-Therapie (**HFT**) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (**COPD**) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (**CRI Typ 2**)

| Stellungnahme / Änderungsvorschlag | Begründung |
|---|---|
| Überlegenheitsstudie | Ca. 30% der Patienten, welche eine NIV benötigen, können nicht auf diese eingestellt werden. Für diese Patienten gibt es deshalb keine Alternative. Es sollte das Ziel sein eine alternative Therapie anbieten zu können, welche andere aufwändigere Methoden ergänzen kann. Weiterhin ist natürlich die Patienten Compliance unter High Flow im offenen System ein wichtiger weiterer Punkt für die High Flow Atemunterstützung. Deshalb sollte besser eine Nicht-Überlegenheitsstudie durchgeführt werden. |
| Absenkung des pCO ₂ | In der TIBICO Studie (Bräunlich 2019) zeigt sich eine Verbesserung der Lebensqualität und eine vergleichbare Absenkung des pCO ₂ und somit eine Gleichwertigkeit zur NIV. Allerdings muss man hier beachten, dass diese Studie nur mit 20 L/min durchgeführt worden ist. Betrachtet man aktuelle Fluss-Einstellungen sind diese meist höher. Auch hier ist wieder der konstante Fluss in der Einatmung und Ausatmung entscheidend (Senkung der Atemarbeit, CO ₂ Auswaschung). Eine Senkung des Kohlendioxidpartialdruck im Blut ist ein plausibler Surrogatendpunkt für ein verbesserte Atmung und eine reduziert Krankheitslast, welche in der TIBICO Studie nachgewiesen werden konnte. |
| Patienten Compliance | Dies sollte als Endpunkt mit aufgenommen werden |
| 15% Verbesserung der Lebensqualität | Auch hier ist wieder die Frage ob es die 15% sein müssen oder dies eventuell durch eine klinische Differenz abgedeckt werden kann |

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

| | | |
|--|--|--|
| TNI medical Ag | | |
| Die Anhörung findet voraussichtlich am 09.12.2021 statt | | |
| Teilnahmeoptionen | Einladung | Ihre Rückmeldung zur Teilnahme |
| Wir nehmen teil. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein |
| Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen. | Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt | "Wir nehmen teil." |
| Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen. | Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen. | Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein |



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 25.11.2021

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Dr. Anja Voigt
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V
zur Änderung der der MVV-RL:**

**Bewertung der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und
Patienten mit fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer
Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V
sowie zwei Richtlinien zur Erprobung:**

- **Richtlinie zur Erprobung: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (HFT bei
COPD und CRI Typ 1)**
- **Richtlinie zur Erprobung: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (HFT bei
COPD und CRI Typ 2)**

Ihr Schreiben vom 28.10.2021

Sehr geehrte Frau Dr. Voigt,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 28.10.2021, in welchem der Bundesärztekammer
Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „High-Flow-Therapie“
(MVV-RL, o. g. Richtlinien auf Erprobung) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht
keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH
Leiter Dezernat 3

Brüssow, Vanessa

Von: Alexander Schleppers <aschleppers@dgai-ev.de>
Gesendet: Montag, 1. November 2021 09:49
An: AWMF | Geschäftsstelle
Cc: st-gba@awmf.org; AG MB 135/137c
Betreff: AW: AWMF | Bitte um Stellungnahme | High Flow Therapie

ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen. Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter it@g-ba.de.

Sehr geehrte Damen und Herren,
diese Thema liegt außerhalb unseres Wirkkreises. Wir werden daher keine fachliche Stellungnahme abgeben.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr

Prof. Dr. A. Schleppers

Ärztlicher Geschäftsführer / Hauptgeschäftsführer
Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V.
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
Stiftung Deutsche Anästhesiologie
Roritzer Str. 27
90419 Nürnberg
Tel.: 0911-9337811
Fax.: 0911-3938195
Mob.: 0173-9225527
Mail: aschleppers@t-online.de

Von: AWMF | Geschäftsstelle [mailto:office@awmf.org]
Gesendet: Donnerstag, 28. Oktober 2021 17:02
An: st-gba@awmf.org
Cc: mb@g-ba.de
Betreff: WG: AWMF | Bitte um Stellungnahme | High Flow Therapie

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir leiten Ihnen die Unterlagen (8 pdf-Dokumente + 1 Word-Formular) zu den geplanten, unten genannten Änderung der Richtlinie zum Thema: „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten bei fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ sowie den beiden Erprobungs-Richtlinien weiter mit der Möglichkeit, Stellung dazu zu nehmen.

Wir bitten Sie, Ihre Einschätzung bis **25.11.2021** mithilfe des Word-Formulares (Anlage 7) an den G-BA () und in Kopie auch an die AWMF () zu senden. Danke!

Bitte beachten Sie, dass die beigefügten Dokumente vertraulich behandelt werden müssen und dass die abgegebenen Stellungnahmen vom G-BA im Rahmen seines Abschlussberichtes veröffentlicht werden können.

Mit freundlichen Grüßen
i.A. Sabine Lehmann

Verteiler:
gemäß Anlage 8

Von: AG MB 135/137c <mb@g-ba.de>

Gesendet: Donnerstag, 28. Oktober 2021 13:30

An: AWMF <st-gba@awmf.org>

Cc: AG MB 135/137c <mb@g-ba.de>

Betreff: AWMF | Bitte um Stellungnahme | High Flow Therapie

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei erhalten Sie die Unterlagen bezüglich der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur **High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten bei fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 gemäß § 135 Absatz 1 SGB V** :

- zur Änderung der MVV-RL (Aussetzung),
 - zur Erprobungs-Richtlinie High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) sowie
 - zur Erprobungs-Richtlinie HFT bei COPD und CRI Typ 2
- mit der Bitte um Weiterleitung an die stellungnahmeberechtigten AWMF-Fachgesellschaften.

Die Frist zur Abgabe einer Stellungnahme endet am **25. November 2021**.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und bedanken uns für Ihre Bemühungen im Voraus.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Antje Jugel
Sachbearbeiterin
Abteilung Methodenbewertung
und Veranlasste Leistungen

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
D-10587 Berlin
Telefon: +49 30 275838-432
Telefax: +49 30 275838-405
E-Mail: antje.jugel@g-ba.de
Internet: <http://www.g-ba.de>

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine MVV-Richtlinie: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Vom 9. Dezember 2021

| | |
|---------------------|--|
| Vorsitzende: | Frau Dr. Lelgemann |
| Beginn: | 11:42 Uhr |
| Ende: | 12:25 Uhr |
| Ort: | Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin |

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):
Herr Prof. Dr. Wolfram Windisch
Herr Dr. Jens Geiseler

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM):
Frau Dr. Dora Triché

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.:
Herr PD Dr. Florian Stehling

ResMed Pty Ltd., Bella Vista, Australien:
Frau Daniela Ehram-Tosi
Frau Susanne Fischer

Fisher & Paykel Healthcare Ltd, Auckland (Neuseeland):
Frau Kerstin Bille
Herr Stefan Klever

TNI Medical GmbH:
Herr Ewald Anger

Beginn der Anhörung: 11:42 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich darf Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer mündlichen Anhörung begrüßen, und zwar geht es um die MVV-Richtlinie: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1.

Sie wissen, dass diese Themen nicht von uns erdacht werden, sondern aus Anfragen oder Eingaben von außen resultieren.

Dann die Vorbemerkung: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung und anschließend ein Wortprotokoll. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Ich kann Ihnen des Weiteren versichern, dass wir alle Ihre Stellungnahmen gelesen und gewürdigt haben, sodass ich Sie bitten würde, sich jetzt auf ganz wesentliche Punkte zu beschränken. Es ist also auf keinen Fall erforderlich, die gesamte Stellungnahme hier erneut wiederzugeben.

Ich würde Sie auch bitten, bevor Sie mit Ihrem Redebeitrag beginnen, kurz Ihren Namen zu sagen. Das macht es für alle Beteiligten einfacher, zumal man nicht immer sofort sieht, wer spricht.

Dann, würde ich vorschlagen, beginnen wir mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Wer von Ihnen mag beginnen, Herr Prof. Windisch oder Herr Dr. Geiseler?

Herr Prof. Dr. Windisch (DGP): Was genau kann ich jetzt sagen? Können Sie mich verstehen?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wir können Sie gut verstehen. Sie können jetzt die wesentlichen Punkte zu unserem Beschlussentwurf noch einmal darstellen.

Herr Prof. Dr. Windisch (DGP): Die wesentlichen Punkte sind, dass die High-Flow-Therapie in der Tat eine Neuerung darstellt. Die Schwierigkeit bei dem ganzen Prozess bestand darin, dass diese Therapie ja zwischen einer Sauerstoff-Langzeittherapie und einer nichtinvasiven Beatmungstherapie einzusortieren ist, ganz grob gesagt, da beide Teile sozusagen damit adressiert sind. Daher kommt auch der Punkt, das in beiden Bereichen einsetzen zu können.

Das Ganze hat aber zu der Schwierigkeit geführt, dass die Studienlage für beide Teile – respiratorische Insuffizienz Typ 1 und Typ 2 – extrem inhomogen ist, extrem unverlässlich ist und deshalb für beide Indikationen eigentlich nicht die entscheidende Evidenz vorliegt, heute entscheiden zu können, ob diese Therapie als Alternative oder auch additiv gegeben werden kann. Aus diesem Grund unterstützt die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Ihren Vorschlag, zwei Erprobungsstudien zu machen.

Im Wesentlichen sollte es dabei darum gehen, in der Frage der respiratorischen Insuffizienz Typ 1 eine Studie zu machen, die nachweist, dass die High-Flow-Therapie tatsächlich überlegen ist.

Bei der nichtinvasiven Beatmung, das heißt, der Typ 2- respiratorischen Insuffizienz, ist eine Nicht-Unterlegenheitsstudie aus unserer Sicht angebracht, weil wir hier für die NIV ja bereits Evidenz haben, aber tatsächlich, so wie das auch geschrieben steht, ein substanzieller Anteil der Patienten die Therapie einfach nicht toleriert und aus diesem Grund alternative Therapieverfahren benötigt.

Zustimmen möchte ich auch noch einmal, dass wir bei dem Endpunkt Lebensqualität tatsächlich den wesentlichen Endpunkt sehen, hier aber für die einzelnen Tests auch die minimal clinically important difference als den entsprechenden Outcome-Parameter vorschlagen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Sie haben eine Ergänzung, Herr Geiseler?

Herr Dr. Geiseler (DGP): Ich schließe mich Herrn Windisch und seinen Ausführungen vollständig an. Ich halte diese Erprobungsstudien auch für absolut essenziell, um die Entscheidung fällen zu können. Ich würde aber – das geht ein wenig in Richtung Studiendesign – unbedingt auch auf die Therapieadhärenz für beide Methoden bei beiden Erkrankungsbildern abzielen, was neben der Lebensqualität für mich einer der wesentlichen Faktoren ist, weil wir wissen, dass wir mit beiden bisher verfügbaren Therapien nicht alle Patienten erreichen. Und es gibt zumindest Hinweise, dass diese neue Methode, wie Herr Windisch sie genannt hat, doch Vorteile haben könnte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wir haben ja auch die Eckpunkte der Studiendesigns vorgelegt. Insofern ist hier natürlich schon Raum, sich dazu äußern. – Vielen Dank. Dann würde ich weitergeben an die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, Frau Dr. Triché.

Frau Dr. Triché (DGSM): Guten Morgen! Ich habe folgendes Problem: Ich habe leider nicht verstehen können, was Herr Windisch gesagt hat, weil ich keinen Ton hatte, obwohl ich alles andere verstehen kann. Also kann es sein, dass ich jetzt völlig redundant bin, weil ich nicht weiß, was er gesagt hat. Wahrscheinlich sind das sehr ähnliche Punkte, die wir auch angemerkt haben. Letztendlich haben wir die wesentlichen Punkte, die uns wichtig waren, bereits schriftlich eingereicht.

Wir wollten gern zur ersten Erprobungsstudie noch gewisse genaue Angaben über die Einschlusskriterien haben, dass man die COPD-Patienten vom Schweregrad besser identifiziert nach GOLD-Stadium III und IV.

Wir sind auch der Meinung, dass man die pCO₂-Werte für den Einschluss genau definieren und hier bei der ersten Studie als Obergrenze 50 mmHg nehmen sollte, etwas abweichend von den normalen Einteilungen einer Pneumonie, um diese Patienten gut zu erfassen.

Dann wollten wir gern auch etwas genauer definiert haben, wann die High-Flow-Therapie verwendet werden sollte, denn wir sind der Meinung, dass es da eine gewisse Einschränkung der Mobilität gibt. Deswegen wäre es gut, eine nächtliche Therapie für die Studien vorzuschlagen.

Aus schlafmedizinischer Sicht muss man sich ja auch Gedanken machen, wie man es bei Patienten handhabt, die eine obstruktive Schlafapnoe zum Beispiel haben und eine nächtliche Überdrucktherapie verwenden, ob man das möglicherweise bei einer mittel- bis schwergradigen OSA mit CPAP-Indikation möglicherweise als Ausschlusskriterium nimmt oder ob man da eventuell alternative Anwendungen der High-Flow-Therapie am Tag vorschlägt. Ansonsten wollten wir gern den CAT als Messinstrument vorschlagen.

Zur zweiten Erprobungsstudie haben wir ähnliche Anmerkungen gemacht. Da haben wir auch die Einschlusskriterien hinsichtlich des pCO₂-Wertes genauer definiert, im Prinzip angenähert an die Indikation zur nichtinvasiven Beatmung, damit eine Vergleichbarkeit verbleibt, aber mit einer Definition der Obergrenze des pCO₂-Wertes.

Ansonsten haben wir ein Instrument als Messinstrument vorgeschlagen: den SRI. Und wir haben uns für ein Cross-over-Design für diese Studie, die zweite Anwendungsstudie, ausgesprochen. – Das waren die wesentlichen Punkte von der DGSM.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, vielen Dank, Frau Dr. Triché. – Dann würde ich weitergeben an die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Herr Dr. Stehling.

Herr PD Dr. Stehling (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.): Was Sie zur chronisch respiratorischen Insuffizienz geschickt haben, bezieht sich ja in erster Linie auf Erwachsene, und der Pädiater sagt natürlich, dass Kinder keine kleinen Erwachsenen und grundsätzlich die Dinge nicht einfach übertragbar sind.

Es ist so, dass wir die High-Flow-Therapie vor allen Dingen in der Patientengruppe im ambulanten Setting einsetzen, die besonders kleine Kinder sind. Das sind nämlich ehemalige Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie, die eben ganz weit entfernt sind von der Erwachsenengruppe mit COPD.

Wir haben den großen Vorteil, dass die BPD sich üblicherweise im Verlauf von Monaten und Jahren bessert und wir aber mit der High-Flow-Therapie andere, viel schlechter tolerierbare Atemunterstützende Maßnahmen verhindern können und die Patienten – die Kinder – überhaupt in ein ambulantes Setting überführen können.

Tatsächlich ist es so, dass für die Situation dieser größten Gruppe der BPD-Kinder bis jetzt auch keine klar definierten Indikationen genannt werden, weniger klar sind als für außerklinische Beatmung oder Dauer...[akustisch unverständlich] beatmung als in der Erwachsenenmedizin.

Ich denke, es braucht sicher auch eine Anwendungsstudie über die Kinder. Dann muss man das aber relativ klar sagen: für die ehemaligen Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie, weil das mit Abstand die größte Gruppe ist, in der wir High-Flow-Therapie eben auch außerklinisch einsetzen.

Ich glaube, hier kann es sehr schwierig sein, zu rekrutieren. Wir sind in der Pädiatrischen Pneumologie und in der Neonatologie nicht so gut organisiert wie die Erwachsenenmediziner. Wir sind gerade dabei, Strukturen aufzubauen und uns zu vernetzen, zum Beispiel über die AG Chronisch respiratorische Insuffizienz innerhalb der GPP, aber auch im Bereich der Neonatologie.

Ich glaube auch, dass es wahrscheinlich nur über ein Cross-over-Design geht und wir definieren müssen, wie und bei welchen Kindern wir die Chance haben, mit High-Flow-Therapie eine dauerhafte – dauerhaft auch ambulant zu führende – Situation zu schaffen und damit zum einen Patienten oder Kinder zu entlasten und zum anderen eben invasivere Maßnahmen wie Tracheotomien zu verhindern.

Das ist „gefühlte“ bei ganz schön vielen Kindern so, deshalb ist es auch so, dass in allen Neonatologien viele Kinder mit High-Flow-Therapie versorgt werden. Die Datenlage ist schlecht; das haben wir schon gesagt. Ich glaube, wir müssen noch mehr in uns gehen oder es muss eine Sonderregelung für Kinder geben, um ein bisschen Evidenz für High-Flow-Therapie im ambulanten Setting zu erhalten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Stehling. – Dann würde ich jetzt weitergeben an ResMedical, entweder an Frau Ehram-Tosi oder Frau Fischer.

Frau Ehram-Tosi (ResMed Pty Ltd., Bella Vista, Australien): Ich denke, es wurde schon sehr viel gesagt, und wir haben das meiste davon auch in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Vielleicht nur als Zusatzkommentar zu der chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 1: Da haben wir vorgeschlagen, dass die Entwicklung von einer NIV-pflichtigen chronischen respiratorischen Insuffizienz Typ 2 sowie die Veränderungen des pCO₂-Wertes als sekundäre, vielleicht exploratorische Endpunkte in das Studienprotokoll aufgenommen werden können, weil im Verlauf ja oft gesehen wird, dass diese Patienten unter Umständen dann auch in diese Gruppe hineinkommen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese kleine Ergänzung. – Frau Fischer, haben Sie Ergänzungsbedarf?

Frau Fischer (ResMed Pty Ltd., Bella Vista, Australien): Nein, habe ich nicht; meine Kollegin hat schon alles gesagt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann würde ich weitergeben an Frau Bille oder Herrn Klever von Fisher & Paykel Healthcare.

Frau Bille (Fisher & Paykel Healthcare Ltd, Auckland, Neuseeland): Vielen Dank. Stefan, würdest du das übernehmen?

Herr Klever (Fisher & Paykel Healthcare Ltd, Auckland, Neuseeland): Ja. Aus unserer Sicht, der Sicht von Fisher & Paykel, ist es wesentlich, was wir auch in unserer Stellungnahme dargelegt haben, da auch der Gemeinsame Bundesausschuss bei den Tragenden Gründen zu dem Ergebnis gekommen ist, dass die Methode maßgeblich auf dem Einsatz des Medizinproduktes beruht, dass die Anforderungen an die hier in der Studie eingesetzten Produkte hinsichtlich der Befeuchtungsleistung die Qualität haben, dass sie bei einer Umgebungstemperatur von 18 Grad Celsius mindestens 33 oder mehr Milligramm je Liter Atemgas an Befeuchtungsleistung erbringen können, denn die Befeuchtungsleistung ist in der High-Flow-Therapie nach unserer Einschätzung ein maßgeblicher Faktor. Das sollte definitiv verankert werden.

Weiterhin – Prof. Windisch hat es angesprochen – die Frage der Überlegenheitsstudie: Wenn denn auch beim Typ 1 eine Überlegenheitsstudie angestrebt wird, ist die Angabe der Quote – hier standen 15 Prozent, gemessen im Raum – nach unserer Einschätzung ein zu hoher prozentualer Wert.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ergänzungsbedarf?

Frau Bille (Fisher & Paykel Healthcare Ltd, Auckland, Neuseeland): Nicht von meiner Seite, vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wenn das nicht der Fall ist, gebe ich weiter an die Firma TNI Medical GmbH, Herr Anger.

Herr Anger (TNI Medical GmbH): Einen wunderschönen guten Morgen alle zusammen! Ich habe hier einen Zettel, auf dem steht: Die Zukunft hängt davon ab, was wir heute tun.

Zum Thema: Das ist ganz, ganz wichtig, und ich begrüße es auch sehr, dass wir da gemeinsame Studien durchführen, denn die Datenlage kann natürlich immer besser sein.

Zur Ergänzung – Typ 1: Hier, denke ich, ist es ganz wichtig, dass die ökonomische Sicht mit einfließt, heißt – Wie sieht es mit Exazerbationen aus? Wie können wir das bewerten? –, weil die gesamtökonomische Sicht immer eine sehr, sehr wichtige ist.

Überlegenheitsstudie bei Typ 1: Ja, ich denke, man muss eine Überlegenheitsstudie machen. Entscheidend ist: Ist eine 15-prozentige Verbesserung der Lebensqualität entscheidend oder sollte man dann auf eine klinische Differenz ausgehen? Heißt: Ist die statistische Signifikanz entscheidend oder die klinische Bedeutung?

Zur Typ-2-Studie: Die sehe ich auch als ganz entscheidend. Wichtiger Punkt hierbei ist: Wir haben Patienten unter NIV, und – das wurde auch schon gesagt – es gibt einen bestimmten Anteil an Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen nicht unter NIV behandelt werden können, für die es keine Alternative gibt. Deswegen sollte man sich überlegen: Ist hier eine Überlegenheitsstudie sinnvoll, oder sollte man das hier mit einer Nicht-Überlegenheitsstudie handhaben? Denn man hat für bestimmte Patienten ganz einfach keine Alternative zur Verfügung.

Absenkung des CO₂: Auch da bin ich absolut bei Ihnen. Hier muss man schauen: Wie gut kann man das machen? Wie gut kann man der Kranken Last nach unten bekommen? CO₂ ist sicherlich ein entscheidender Parameter, um das Ergebnis hier klar darstellen zu können.

Patientencompliance ist natürlich auch bei der Typ-2-Studie ein wichtiger Endpunkt, der mit aufgenommen werden sollte. Und auch hier sollte wieder die Verbesserung der Lebensqualität – 15 Prozent – oder tatsächlich eine klinische Differenz in der Lebensqualität einbezogen oder auf sie abgestellt werden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank. – Ganz herzlichen Dank Ihnen allen, auch für die präzisen Stellungnahmen.

Zumindest nehme ich mit: Alle sind dafür, dass wir hier Studien machen. Diese Studien müssten also eigentlich laufen wie geschnitten Brot, weil Sie die alle maximal unterstützen; da sind wir mal ganz gespannt.

Und Sie würden sich noch zusätzliche Studien für den Bereich der Kinder wünschen; das ist ja noch einmal eine Sonderfragestellung für die bronchopulmonale Dysplasie, insbesondere bei Frühgeborenen.

Okay, dann ist die Runde für Fragen aus dem Unterausschuss eröffnet. – Gibt es Fragen an unsere Gäste? – Jawohl, GKV-SV.

GKV-SV: Ich habe zwei Fragen an die Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Die erste betrifft: Sie haben in Ihrer Stellungnahme zur ersten Studie zur respiratorischen Insuffizienz Typ 1 gesagt, man sollte das Exazerbationsauftreten als primären Outcome irgendwo berücksichtigen. Wir haben nicht so klar verstanden, was Sie damit konkret meinen. Meinen Sie damit, als Ersatz für Lebensqualität, oder meinen Sie als koprimären Outcome? Das ist uns nicht ganz klar; da würden wir um Aufklärung bitten.

Zur Erläuterung: Wir haben ja sowohl bei der ersten Studie als auch bei der Studie zu Typ 2 Exazerbationen als sekundär vorgesehen. Da wäre die nächste Frage: Warum schlagen Sie Exazerbationsberücksichtigung nur bei der ersten Studie vor und nicht bei der zweiten?

Die zweite Frage bezieht sich darauf, dass Sie ja gesagt haben: Bis zu 30 Prozent der Patientinnen und Patienten könnten nicht auf die nichtinvasive Beatmung eingestellt werden bei dieser Studie zu Typ 2. Worauf basiert die Angabe von 30 Prozent? Das ist die erste Teilfrage. Die zweite Teilfrage lautet: Was ist denn die Standardtherapie für Patienten, die eine nichtinvasive Beatmung nicht bekommen können?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Windisch, bitte.

Herr Prof. Dr. Windisch (DGP): Vielen Dank, das sind sehr gute und sehr komplexe Fragen. Und Sie haben absolut recht: Zunächst einmal muss festgehalten werden, dass ja die nichtinvasive Beatmung und auch die Sauerstoff-Langzeittherapie nach großen Studien – die liegen zum Teil ja schon länger zurück, vor allem für Sauerstoff – primär mal in der Evidenzgenerierung gezeigt haben, dass das Langzeitüberleben verbessert wird. Und natürlich bedeutet das, dass eine Therapie mindestens gleichwertig in diesem Bezug sein müsste.

Das Zweite ist aber, dass in Bezug auf Sauerstoff alle weiteren Studien gelaufen sind, auch bei anderen Patientengruppierungen sich immer auf Belastbarkeit, Lebensqualität und sehr viele subjektive Parameter konzentriert haben, weshalb sehr richtigerweise der große Punkt der Lebensqualität auch, denke ich, in der primären Beurteilung stehen, im primären Outcome stehen sollte für die Erprobungsstudien und insbesondere auch für die Erprobungsstudie Nr. 1.

Das Zweite – mit der Exazerbation: Das ist dann ein Outcome, den wir ja in der COPD insgesamt als einen wichtigen Outcome sehen in vielen Studien, ob das nun pharmakologische Studien sind oder andere Interventionsstudien. Aber es ist ja so, dass ein großer Teil der Patienten noch nicht exazerbiert. Das heißt, man kann jetzt diese Therapie nicht auf lediglich diejenigen reduzieren, die exazerbieren, und die Nichtexazerbierenden zurücklassen, denn die haben mitunter auch eine schwere respiratorische Insuffizienz.

Vor diesem Hintergrund macht es Sinn, den Outcome Exazerbation als sekundären Anteil in diese Studien zu integrieren, aber nicht als primären. Er ist ganz nachgeordnet in dieser Weise.

In Bezug auf die nichtinvasive Beatmung wird es noch komplizierter oder eigentlich auch einfacher. Hier ist es so: Wenn wir unsere Leitlinien anschauen, sehen wir ja, dass wir zwei verschiedene Indikationsparameter für die fortgeschrittene COPD haben, nämlich die chronisch stabile Hyperkapnie bei COPD einerseits und denjenigen Patienten, die eben nach einer Exazerbation dann auf eine Maskenbeatmung eingestellt werden und dann durch eine solche Therapie in der Folge weniger häufig hospitalisationspflichtig exazerbieren. Das ist ein ganz, ganz eigener Outcome, und das muss natürlich auch in einer Erprobungsstudie adressiert werden.

Und Sie haben absolut recht mit Ihrer Frage: Das ist die Frage, ob man das eigentlich in **einer** Studie tun kann, denn in Wirklichkeit sind es zwei verschiedene Patientenkohorten, und die in einem Patientenkollektiv zu mixen ist sicherlich sehr, sehr schwierig.

Wenn wir die Studien, die jetzt zu dieser Leitlinienempfehlung geführt haben, anschauen, dann sehen wir ja auch, dass die Patienteneinschlusskriterien zwar jeweils gleichermaßen die fortgeschrittene COPD darstellen, auf der anderen Seite aber, was die spezifischen Indikationskriterien für die Studie betrifft, unterschiedlich sind. Das eine ist eben die stabile chronische Hyperkapnie, gerade definitionsgemäß mit stabiler Erkrankung, und die anderen werden mehr oder weniger direkt nach hospitalisationspflichtiger Exazerbation eingeschlossen.

Also wenn man diese Sachen genau anschauen und auch in Analogie als Ersatz oder Alternative zur NIV prüfen wollte, müsste man eigentlich zwei Studien machen. Oder man müsste sich in der Studie einen Trick ausdenken, wie man dann in einer Subgruppe auch den Punkt Exazerbation adressiert.

Und den letzten Punkt – mit den 30 Prozent: Da haben Sie auch recht, es ist tatsächlich nicht so, dass diese Zahlen anhand der kontrollierten Studien erarbeitet worden sind, dass man gesagt hat: 30 Prozent sind dort ausgeschlossen, sondern es gibt viele nicht kontrollierte Daten und auch viele „gefühlte“ Wahrheiten.

Wenn wir uns die Vielzahl der Studien und unsere eigenen klinischen Erfahrungen angucken, dann kommen wir ungefähr auf die Zahl. Aber es hängt extrem davon ab, welche Kollektive Sie betrachten. Wenn Sie alle Patienten mit Hyperkapnie anschauen, dann können diese 30 Prozent sogar eigentlich 40 oder sogar 50 Prozent sein. Wenn man diejenigen Patienten anschaut, die wirklich auch einen erwarteten Lebensqualitätsbenefit haben, werden es vielleicht weniger sein – die älteren Patienten eher mehr, die jüngeren weniger. Es ist ein extrem ungenauer Wert von 30 Prozent, der wirklich nur eine Annäherung bieten kann.

Aber wir alle wissen: Es gibt nicht wenige Patienten, die wirklich Schwierigkeiten bei der Adaption haben. Deswegen ist High-Flow wirklich als Alternative zu erwägen. Aber – wie wir es vorhin auch schon gehört haben – wir müssen bei so einer Studie eben auch Äquivalenz auf physiologischer Ebene nachweisen. Das heißt, wir müssen wirklich nachweisen, dass das Ziel der CO₂-Absenkung, was wir mit NIV ja wirklich sehr, sehr gut hinkriegen, die sogenannte High-Intensity-NIV, eben auch mit dem High-Flow entsprechend funktioniert. Ich persönlich habe da – ich will nicht sagen – Zweifel, aber physiologisch ist es natürlich eher vorstellbar, dass das mit nichtinvasiver Beatmung gelingt. Und hier ist es so, dass wir mittlerweile auch im europäischen Konsens in der ERS klar festgehalten haben, dass eben die maximale CO₂-Reduktion eines der wesentlichen und zumindest physiologischen Therapieziele einer nichtinvasiven Beatmung bei COPD auch sein sollte.

Das heißt, die Gemengelage ist wirklich komplex, und ich sehe wirklich ein: Wahrscheinlich reicht dort eine Studie nicht aus.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Windisch. – GKV-SV, alles ausreichend beantwortet?

GKV-SV: Nicht ganz. Zu der ersten Frage habe ich jetzt mitgenommen, dass Sie sagen würden, die Exazerbationen sind ein wichtiger sekundärer Outcome, wir würden es aber nicht in den primären Outcome mit übernehmen. – So habe ich es jetzt interpretiert.

Zur zweiten Frage – Sie haben ja auch viel mehr beantwortet, als ich gefragt hatte; vielen Dank dafür – ist mir etwas nicht ganz klargeworden. Ich hatte ja auch gefragt: Was machen Sie denn mit Patienten, wo Sie sagen würden, idealerweise – unter bestimmten Bedingungen – sollten sie eigentlich diese nichtinvasive Beatmung bekommen, aber sie können sie nicht tolerieren? – Das heißt, sie können sie faktisch dann doch nicht bekommen. Was machen Sie denn mit denen? Das ist mir noch nicht ganz klargeworden. Ansonsten war das ja recht umfassend, vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Windisch (DGP): Vielleicht kann ich das kurz ergänzen. Es gibt tatsächlich keine Therapiealternative. Man kann einem Patienten, der nichtinvasive Beatmung nicht verträgt, nicht einfach als Alternative Sauerstoff geben, sondern Sauerstoff kann hier sogar problematisch und ungünstig sein, kann mitunter aber – auch unabhängig davon – auch indiziert sein. Es sind also sozusagen zwei verschiedene Töpfe, die wir adressieren.

NIV ist Standardtherapie. NIV verbessert das Langzeitüberleben und die Lebensqualität und bei Exazerbierenden die Rehospitalisationsrate. Es gibt eben keinen entsprechenden Vergleich mit einem alternativen Standard dazu, und das ist ja die Idee einer Erprobungsstudie, hier zumindest Nicht-Unterlegenheit studientechnisch nachzuweisen, sodass man für diese Patienten dann eventuell diese Therapie einsetzen könnte. Dafür haben wir aber bis jetzt nicht ausreichend Daten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Windisch. – Weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses zu unseren Erprobungsstudien? – Patientenvertretung.

PatV.: Es wurde mehrmals der Begriff Compliance oder Adhärenz der Patienten als dringend aufzunehmen genannt. Die Patientenvertretung hält das nicht für eine so gute Idee, weil wir davon ausgehen: Ist die Lebensqualität verbessert, muss die Adhärenz ja auch gut sein. – Das nur als Vorbemerkung. Die Erprobung ist eine Studie, da müssen die Patienten ja auch einwilligen, dass sie das Verfahren mitmachen. Bei Diabetes würden wir ja auch nicht unbedingt sagen: Nehmen Sie Ihre Medikamente! – Jetzt noch einmal die Frage, warum Sie das so wichtig finden und wie Sie es messen würden.

Dann noch einmal an die DGP vielleicht, weil uns das schon ein bisschen umtreibt, auch die Situation der ehemaligen Frühchen, die Frage: Was wäre denn, wenn die High-Flow nicht zur Verfügung stünde? Wäre da Entlastung für die Kinder möglich? Da gibt es im Moment ein Versorgungsproblem mit der High-Flow-Therapie. Was würden Sie sonst den Familien für ihre Kinder empfehlen?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay, zwei Fragen. Wer mag anfangen? Die erste Frage war an Herrn Windisch gerichtet.

Herr Prof. Dr. Windisch (DGP): Ja, das ist relativ einfach. Also die Therapieadhärenz ist natürlich entscheidend, und sie ist auch zu notieren, und das muss auch in einer Studie passieren.

Wir wissen aus den Studiendaten, dass in Abhängigkeit von der Therapieadhärenz das physiologische Ziel der CO₂-Absenkung abhängig ist, und wir wissen auch, dass nur dann, wenn wir das erreichen, Lebensqualität und Langzeitüberleben sich verbessern, weil das eben bei den Patienten, die eine niedrige Therapieadhärenz haben, nicht der Fall ist.

Wir wissen aber auch, dass die Verbesserung von Lebensqualität und die Therapieadhärenz sehr, sehr eng zusammenhängen. Es ist tatsächlich so, dass diese Dinge eben nicht getrennt voneinander sind. Das heißt im Umkehrschluss selbstverständlich nicht, dass ein Patient, ein individueller Patient, der ein Gerät – welches auch immer – nur vier Stunden nutzt, grundsätzlich schlechter in seiner Lebensqualität ist als ein anderer individueller Patient, der es acht Stunden nutzt, sondern hier sind natürlich patientenindividuelle Faktoren zu berücksichtigen. Also aufgrund von Stundenzählern rückzuschließen, ob das Gerät für einen individuellen Patienten sinnvoll ist, geht nicht. Und der letzte Punkt ist in diesem Bezug, dass wir Stundenzähler haben und die Stunden tatsächlich geräteseitig zählen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Dann zu diesem Punkt Herr Geiseler eine kurze Ergänzung?

Herr Dr. Geiseler (DGP): Genau, als kleine Ergänzung. Ich hatte ja den Punkt Adhärenz auch mit aufgebracht. Im Bereich der Sauerstofftherapie haben wir, da wir praktisch keine Zähler haben, überhaupt keine Daten. Es gibt also klare Studien, auch große Studien aus Amerika,

vor ein paar Jahren publiziert, die nur die Dauer der Sauerstoffversorgung aufgrund eines Patiententagesbuchs, in das subjektiv eingetragen wird, abschätzen. Ansonsten wissen wir gar nichts.

Und wir wissen aus einigen Beobachtungsstudien, dass ganz viele Leute Schwierigkeiten haben, den Sauerstoff zum Beispiel in der zumindest in unserer Leitlinie vorgeschriebenen mindestens 15-stündigen Dauer zu verwenden, womit man dann zumindest den Mortalitätsvorteil nachgewiesen hat. Insofern wäre es durchaus interessant, mit diesen neuen Systemen, die ja meines Wissens auch Stundenzähler haben oder die man in sie einbauen könnte, auch dieses zu überprüfen, natürlich nicht mit dem Sinn, es dem Patienten, wenn er es bloß 14 Stunden verwendet, irgendwann wegzunehmen. – Das nur als Ergänzung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann würde ich an Herrn Dr. Stehling weitergeben.

Herr PD Dr. Stehling (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.): Danke für die Frage. – Das ist tatsächlich in der Gruppe der Kinder mit BPD komplexer als in der Erwachsenenmedizin.

Ich möchte einmal skizzieren, wie das so läuft bei einem ehemaligen Frühgeborenen mit einer schweren bronchopulmonalen Dysplasie mit auch Hypoventilation, vielleicht einer pulmonalen Hypertonie assoziiert. Wir wissen, dass sich diese Erkrankung durch kontinuierliches Lungewachstum in den nächsten Jahren bessert. Aber das dauert Monate, und häufig ist es initial so, dass die Kinder auf neonatologischen Intensivstationen liegen, dann invasiv beatmet werden, extubiert werden, es kommt irgendeine Kleinigkeit dazu, sie werden wieder invasiv beatmet, und das geht mehrfach hin und her.

Diese Patientengruppe ist nicht so einfach nicht invasiv zu beatmen, weil die Kinder natürlich Masken schlechter tolerieren. Sie haben eine schwere obstruktive Atemwegserkrankung mit Überblähung, was es auch schwieriger macht verglichen mit Kindern oder Säuglingen mit neuromuskulären Erkrankungen. Und in dieser Situation wird die High-Flow-Therapie in der neonatologischen Intensivmedizin häufig schon initial genutzt, um eben das Extubation-Failure zu verhindern, also die Kinder dauerhaft extubiert zu lassen. Und dann kommt man irgendwann in eine leidlich stabile Situation, die sich dann hält. Wie gesagt: Die pulmonale Situation bessert sich im Laufe von Monaten, aber diese Kinder sind halt abhängig von der High-Flow-Therapie, die dann ambulant fortgeführt werden muss.

Das heißt, in praktisch allen Neonatologien oder auf allen neonatologischen Intensivstationen wird High-Flow-Therapie viel eingesetzt. Und wenn die Kinder sich nicht soweit stabilisieren, dass sie High-Flow-frei sind, das heißt wenig Atemarbeit haben und nicht kontinuierlich hyperventilieren, dann werden sie vielleicht mit Sauerstoffmangel mit einer bronchopulmonalen Dysplasie entlassen. Aber die, die eine schwere bronchopulmonale Dysplasie haben, werden fast alle – der ganz überwiegende Teil dieser Patienten – mit einer High-Flow-Therapie entlassen. Da gibt es noch eine ganz kleine Gruppe, die tracheotomiert werden muss, die – ein Segen – kontinuierlich geschrumpft ist, weil wir High-Flow-Therapie zur Verfügung haben. Die wird aber angewandt vor allen Dingen aufgrund der klinischen Verbesserungen. Es gibt tatsächlich nur sehr wenig gute Daten dazu. Da gibt es ein paar Daten aus der Gruppe aus Paris, die gezeigt hat, dass Atemarbeit mit High-Flow-Therapie auch bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie reduziert werden kann. Aber dieses Tool der High-Flow-Therapie ist wirklich ganz essenziell, um Kinder mit BPD überhaupt in ein ambulantes Setting überführen zu können.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Stehling. Das ist gut deutlich geworden. – Ich sehe hier eine Wortmeldung von der Patientenvertretung.

PatV: Ich habe eine Frage: Es ist aktuell eine riesige Studie zur High-Flow-Sauerstofftherapie bei ACS im BMG publiziert worden. Da waren über 40 000 Patienten in Neuseeland eingeschlossen, und die erhielten die High-Flow- oder Low-dose-Sauerstoffzufuhr über eine Maske

oder eine nasale Applikation. Da ging es um die Mortalität. Wie soll es denn hier appliziert werden? Per Maske? Nasal? In den Raum? Und mit welchen Flüssen?

Diese große Studie, die jetzt publiziert wurde, hat als Resümee, dass man nicht sagen konnte, wie lange die jeweilige Sauerstoffapplikation bei den jeweiligen Patienten erfolgt ist. Wie wollen wir dann vergleichen, welche Ergebnisse valide oder evidenzbasiert sind? Was sagt unsere DGP dazu?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ja, was sagt unsere DGP dazu? Wer möchte antworten? – Herr Geiseler.

Herr Dr. Geiseler (DGP): Das Problem mit dem ACI ist, dass das eine akute medizinische Therapie ist, wenn ich das richtig verstanden habe, und wir hier im chronischen Bereich sind. Und zumindest für die Sauerstofftherapie gibt es eindeutige Daten, dass sie 15 Stunden brauchen.

Wir haben in unserer Leitlinie, die wir 2020 publiziert haben, noch einmal ganz klar gesagt, dass die Datenlage aufgrund der alten Studien von 1979 und 1980 „NOT und MRC“ ganz klar darauf hinweist, dass eine mindestens 15-stündige Anwendung des Sauerstoffs erst den Überlebensvorteil bringt.

Und aufgrund der Registerstudien, vor allem aus den nordeuropäischen Ländern, wissen wir, dass die früher geäußerte Meinung, die auch in der letzten Leitlinienversion stand, dass 24 Stunden besser sind, so nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Also 15 Stunden sind mindestens notwendig, und damit ist zumindest für den Bereich der respiratorischen Insuffizienz Typ 1, also der Langzeit-Sauerstofftherapie, die Anwendungsdauer klar definiert. Und die Applikation, muss man ganz ehrlich sagen, das Charmante an der Applikation des nasalen High Flows ist ja die Verwendung der nasalen High-Flow-Brille – der Nasenbrille – im Vergleich zu den Masken, die natürlich nie so dicht sitzen wie Masken, die wir zum Beispiel für die von Wolfram Windisch genannte High-intensity-Beatmung brauchen. Trotzdem werden nach meiner Erfahrung die meisten Patienten klar eine Nasenbrille gegenüber einer Maske, wenn es denn technisch möglich wäre, bevorzugen.

Für die Anwendung bei der nichtinvasiven Beatmung wissen wir zumindest aus physiologischen Überlegungen, dass wir vier bis sechs Stunden brauchen – es gibt Arbeiten von vier Stunden Länge, es gibt Arbeiten bei neuromuskulären Erkrankungen, die etwas längere Zeiten vorschlagen –, dass ein gewisses Mindestmaß an Entlastung der Atemmuskulatur vorhanden sein muss, um auch einen Benefit für den Patienten zu haben, was man sinnvollerweise natürlich in der Nacht durchführt, um am Tage mobil zu sein. Diese vier bis sechs Stunden würden wir natürlich auch, wenn man einen Vergleich macht, in der Studie so konzipieren, dass die Dauer der Empfehlung zumindest gleich ist, und hoffen, dass dann beide Patientengruppen diese Therapie auch so durchführen; das ist ja eine der Schwierigkeiten bei der Interpretation der Daten. Aber möglicherweise kommt sogar heraus, dass die nasale High-Flow-Therapie aufgrund der Verbesserung der Adhärenz – da gibt es ja Daten aus Kurzzeitstudien – länger verwendet werden wird als die nichtinvasive Beatmung. Es wird spannend, das zu sehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank für diese ausführliche Beantwortung. – Patientenvertretung?

PatV: Ich wollte dazu noch nachfragen. Diese Studie in Neuseeland ist ja über zwei Jahre Therapiedauer geführt worden, nicht akut, und die Patienten hatten Dispnöe. Wir wissen ja – und da stimme ich mit Ihnen völlig überein –, dass die Langzeit-Sauerstofftherapie mindestens 15 Stunden durchgeführt werden sollte. Das ist ja sehr wichtig und sehr richtig. Wenn die High-Flow-Therapie nachts durchgeführt wird – das kam auch in den Stellungnahmen vor –, dann beißt sich das sehr wohl mit einer Schlafapnoe. Was sehen Sie hier klinisch vor?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wer mag das beantworten? – Wir sollten aber in der Diskussion bitte unbedingt bei unseren Beschlussentwürfen bleiben. – Herr Windisch oder Herr Geiseler?

Herr Dr. Geiseler (DGP): Ich kann abschließend etwas dazu sagen. Herr K., Sie haben natürlich absolut recht:

Diese Erprobungsstudie 1 ist aufgrund aller der genannten Dinge – prämorbidem Schlafapnoe-Syndrom, was macht das? Anwendungszeiten, Dokumentation, Applikationsweg – ungleich schwieriger, insbesondere, weil wir hier eigentlich die Überlegenheitsstudie bräuchten.

Ich denke auch, dass der Fokus auf der zweiten Erprobungsstudie liegen sollte, genau aus diesen Gründen, weil wir hier gar nicht die Patientengruppe haben in der Typ 1-respiratorischen Insuffizienz, die nicht auch auf Sauerstoff eingestellt werden könnte. Hier gibt es ja patienten-seitig kein Toleranzproblem. Das entsteht ja erst bei der nichtinvasiven Beatmung, denn hier gibt es ja diese – ich sage mal – 30 Prozent derjenigen Patienten, die einfach viel schlechter damit zurechtkommen.

Diese Probleme bleiben unbeantwortet, und ja: Für ein Design einer solchen Studie wären genau diese Punkte, die benannt sind – wie lange gebe ich das, wie messe ich das nachts, mache ich vielleicht nachts High Flow und tagsüber dann noch Sauerstoff weiter, kombiniere ich diese Dinge also? –, wichtig. Sie sind ja bis jetzt ungeklärt und werden dann für so ein Studiendesign extrem komplex werden.

Ich denke, dass aber der Anspruch der High-Flow-Therapie darin liegt, nicht nur Sauerstoff zu applizieren, sondern eben auch atemmechanisch wirksam zu sein, und aus diesem Grunde greift es ein in diese Typ 2-respiratorische Insuffizienz, und deswegen wäre auch hier die Priorisierung für den Start von vielleicht mehreren Erprobungsstudien zu sehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Ich habe Ihre Ausführungen jetzt so verstanden, dass wir erst einmal mit **einer** Studie starten sollten.

Herr Dr. Geiseler (DGP): Alle wissen, wie schwierig diese Studien sind. Es macht sicherlich Sinn, gerade auch mit einer Studie zu starten und zu gucken und sich auch auf ein Kollektiv zu konzentrieren, damit man dann auch sieht, wie diese Studien laufen: Wie viel Zentren braucht man? Was sind die Einschlusskriterien? Was kann man für Folgestudien auch aus den ersten Studien lernen? Es macht immer Sinn, hier nicht die Aufträge gleich an verschiedene Zentren zu verteilen und mit drei Sachen gleichzeitig zu beginnen, sondern mit einer Sache zu beginnen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank für dieses Statement; das ist ganz wichtig für uns. – Jetzt gebe ich weiter an den GKV-SV.

GKV-SV: Wir haben eine weitere Frage an die DGSM zu einem Punkt, den Sie eingangs schon kurz angesprochen haben, und zwar empfehlen Sie, im Rahmen der 2. Erprobungsstudie eine Obergrenze der pCO₂-Werte als Einschlusskriterium zu definieren, da aufgrund vorliegender Studiendaten davon auszugehen sei, dass die High-Flow-Therapie bei schwergradiger Hyperkapnie keinen damit vergleichbaren Profit erzielen kann.

Unsere Frage an Sie ist, auf welcher Grundlage Sie diese Empfehlung geben und ab wann konkret von einer schweren Hyperkapnie auszugehen ist.

Frau Dr. Triché (DGSM): Vielen Dank für die Frage. Die Intention dieser Aussage war, dass wir als Patientengut für die High-Flow-Therapie insbesondere die Patienten sehen, die nicht eine sehr schwergradige Hyperkapnie haben, und deswegen haben wir als Obergrenze – ich glaube – einen pCO₂-Wert von 60 festgelegt oder empfohlen. Wir sind der Meinung, dass dieses Patientengut, wie man feststellt, wenn man sich die bisher durchgeführten Studien anschaut, besonders die Patienten sind, die optimal zum Einschluss sind, also die am meisten profitieren würden und die wir aus dem klinischen Alltag gern mit einer High-Flow-Therapie behandeln würden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wobei ich den GKV-SV auch so verstanden hatte – wenn ich mich einmischen darf –, dass sie nach den Grundlagen fragt.

Frau Dr. Triché (DGSM): Ich würde Ihnen gern die entsprechenden Studien nachreichen, wenn das in Ordnung ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Okay, dann bedanke ich mich ganz herzlich bei unseren Gästen insbesondere, aber natürlich auch bei allen anderen, die Fragen gestellt haben.

Das ist in der Tat ein kompliziertes Beratungsverfahren und auch eine komplizierte Durchführung der Studien. Wir freuen uns natürlich über die angekündigte Unterstützung, aber das wird kein ganz einfaches Unterfangen, wie wir jetzt alle festgestellt haben.

Ganz herzlichen Dank! Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag. Alles Gute!

Schluss der Anhörung: 12:25 Uhr



Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 folgende Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 beschlossen

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der High-Flow-Therapie (HFT) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eine HFT zusätzlich zu einer Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) im Vergleich zu einer alleinigen LTOT zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. ²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1,

- die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden,

- bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht.

²Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. ³Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) ¹Die Prüflintervention ist die mit Sauerstoff angereicherte High-Flow-Therapie in Selbstanwendung zusätzlich zu einer LTOT über eine Dauer von 12 Monaten. ²Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.
- (2) ¹Die Vergleichsintervention ist die LTOT in Selbstanwendung gemäß Leitlinienempfehlung.
- (3) ¹Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention gemäß den Anwendungsempfehlungen und Maßnahmen zur Steigerung der Therapieadhärenz bei erheblichen Abweichungen von den Anwendungsempfehlungen sollen vorgesehen werden. ²Die Abbruchkriterien in Bezug auf die Indikation zur LTOT sollen sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention gemäß Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden.

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz. ²Es ist eine Responderanalyse durchzuführen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt in Bezug auf den primären Endpunkt aufzeigt. ³Als klinisch relevanter Effekt gilt eine Differenz mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments.

DKG

⁴Ein Abweichen von dieser Responseschwelle im Rahmen der hier vorgesehenen Erprobung ist jedoch möglich, sofern diese wissenschaftlich begründet und prospektiv festgelegt wurde.

- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:
 - Gesamtmortalität
 - Auftreten und Schwere von Exazerbationen,
 - Schwere der Dyspnoe,
 - körperliche Belastbarkeit,
 - Entwicklung einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ II,
 - Krankenhausverweildauer und
 - unerwünschte Ereignisse.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
- (2) Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.
- (3) ¹Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens 12 Monate umfassen. ²Eine darüberhinausgehende Nachbeobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
 - a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,

- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
 - f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.
- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer
Insuffizienz Typ 1

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 2.1 | Hintergrund..... | 3 |
| 2.2 | Zu § 1 Zielsetzung..... | 4 |
| 2.3 | Zu § 2 Fragestellung..... | 4 |
| 2.4 | Zu § 3 Population..... | 5 |
| 2.5 | Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention..... | 5 |
| 2.6 | Zu § 5 Endpunkte..... | 7 |
| 2.7 | Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum..... | 8 |
| 2.8 | Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung..... | 9 |
| 2.9 | Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung..... | 9 |
| 2.10 | Würdigung der Stellungnahmen..... | 11 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 12 |
| 4. | Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo.. | 12 |
| 5. | Verfahrensablauf..... | 13 |
| 6. | Fazit..... | 14 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 139 Absatz (Abs.) 3 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) holt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), sofern er bei der Prüfung eines Antrags auf Aufnahme eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis eine Klärung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erforderlich hält, ob der Einsatz des Hilfsmittels untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist, eine Auskunft des G-BA ein. Hierzu hat er gemäß § 139 Abs. 3 Satz 3 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 2 VerfO dem G-BA mit seinem Auskunftsverlangen sämtliche der ihm vom Hersteller des Hilfsmittels vorliegenden Unterlagen sowie seine eigene begründete Einschätzung einschließlich etwaiger weiterer Grundlagen für diese vorzulegen. Der G-BA hat gemäß § 139 Abs. 3 Satz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 1 VerfO die Auskunft innerhalb von sechs Monaten nach Eingang des Auskunftsverlangens des GKV-SV zu erteilen.

Kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass das Hilfsmittel untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist, beginnt unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V, wenn der Hersteller den Antrag auf Eintragung in das Hilfsmittelverzeichnis nicht innerhalb eines Monats zurücknimmt, nachdem ihm der Spitzenverband Bund der Krankenkassen das Ergebnis der Auskunft mitgeteilt hat; das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beginnt unmittelbar ohne Antrag (§ 139 Abs. 3 Satz 5 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 5 Satz 3 VerfO).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 Absatz 1 oder § 137c SGB V zu der Feststellung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer

erforderlichen Behandlungsalternative bietet, muss der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens gleichzeitig eine Richtlinie zur Erprobung nach 2. Kapitel § 22 Verfo beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Nach Prüfung des Auskunftersuchens des GKV-SV hat der Unterausschuss Methodenbewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Delegation nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) i.V.m 2. Kapitel § 2b Absatz 4 Satz 3 Verfahrensordnung am 30. März 2020 beschlossen, dass das im Rahmen eines Verfahrens nach § 139 Abs. 3 SGB V angefragte Medizinprodukt zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist. Dem GKV-SV wurde im direkten Nachgang hierzu die entsprechende Auskunft übermittelt.

Mit Schreiben vom 28. April 2020 hat der GKV-SV dem G-BA die Information übermittelt, dass der Medizinproduktehersteller mit Schreiben vom 27. April 2020 dem GKV-SV mitgeteilt hat, dass er seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis für den Einsatz seines Medizinprodukts zur Anwendung der HFT durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 weiterverfolgt.

Damit wurde nach Ablauf der Frist der Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis seitens des Medizinprodukteherstellers nicht zurückgenommen, weswegen gemäß § 139 Absatz 3 Satz 5 SGB V unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V begonnen hat. Mit Beschluss vom 4. Juni 2020 wurde ein Beratungsverfahren für eine Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeleitet.¹ Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.²

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-02 (Version 1.1)³ kam zu dem Schluss, dass Nutzen oder Schaden der Methode „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ nicht belegt sind. Diese Bewertung wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geteilt. Der G-BA teilt ebenfalls die Einschätzung des IQWiG (S. 19), dass laufende Studien

¹https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf [Zugriff am: 21.07.2021]

² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf [Zugriff am: 21.07.2021]

³ IQWiG-Abschlussbericht „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“. Online: https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_abschlussbericht_v1-1.pdf?rev=212619 [Zugriff am: 21.07.2021]

nicht erwarten lassen, dass zukünftig ausreichende Daten zur Verfügung stehen. Das IQWiG hat zudem Einschätzungen zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für verschiedene Indikationsgebiete im Rahmen der genannten Methode formuliert, u. a. zur High-Flow-Therapie bei COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI 1) (S. 17 f.). Diese basiert auf den Ergebnissen der Studien Storgaard et al. 2018⁴ und Vitacca et al. 2020⁵. Auch diese Einschätzung im Sinne des Vorliegens eines Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative für dieses Indikationsgebiet wird durch den G-BA geteilt, da sich aus den vorgenannten Studien Hinweise auf eine geringere Exazerbationsrate unter zusätzlicher High-Flow-Therapie im Vergleich zur alleinigen Langzeit-Sauerstofftherapie ergeben. Somit wird eine Erprobungs-Richtlinie vorgelegt, um durch die Durchführung einer klinischen Studie im Rahmen der Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die für die abschließende Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu gewinnen.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerFO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO. Diese Studie soll den Nachweis

⁴ 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>

⁵ 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; 100(8):1249-1259. <https://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzaa076>.

ermöglichen, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine HFT zusätzlich zur LTOT im Vergleich zu einer ausschließlichen LTOT hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (primärer Endpunkt gemäß § 5) überlegen ist.

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

2.4 Zu § 3 Population

In die Erprobungsstudie sollen Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeschlossen werden. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen und Patienten das Vorliegen einer fortgeschrittenen COPD anzunehmen. Die Kriterien zur Indikationsstellung einer LTOT sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festzulegen und sollen sich dabei an der in der NVL COPD empfohlenen Kriterien orientieren (insbesondere bezogen auf die Einordnung und Einschätzung der vorliegenden Blutgaswerte – vgl. Ausführungen zu § 4 Absatz 2 unten – und betreffend der Bewertung der Krankheitsstabilität). Es sind ausschließlich Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, die bisher noch nicht mit der Prüfintervention (HFT) behandelt wurden. Patientinnen und Patienten die bereits mit der Vergleichsintervention (LTOT) behandelt wurden, können hingegen ebenso wie bezüglich der LTOT therapie-naive Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Mit diesen Regelungen soll erreicht werden, dass eine versorgungsrelevante Population in Bezug auf die Standardtherapie LTOT eingeschlossen wird. Zudem stellt dies auch eine Erleichterung bei der Rekrutierung dar und es kann zumindest für nicht bezüglich der LTOT therapie-naive Patientinnen und Patienten auch ggf. ein Einstellungsaufwand in Bezug auf die Therapie reduziert oder vermieden werden. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die ggf. bereits außerhalb der GKV-Regelversorgung mit der Prüfintervention (HFT) behandelt wurden oder werden, stellt dagegen kein Hindernis für die Studiendurchführung dar, insofern hier noch nicht von einer breiten Anwendung ausgegangen werden kann. Es werden dadurch Verzerrungsrisiken vermieden, die darauf beruhen könnten, dass es sich bei bereits mit der HFT behandelten Patientinnen und Patienten um eine Population mit ggf. besonderen Merkmalen handelt. Die Erkenntnisgewinnung der Erprobungsstudie soll dagegen für eine repräsentative Population in der GKV-Regelversorgung erfolgen, die bisher nicht mit der Prüfintervention behandelt wurde.

Bei der Studienplanung können weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen oder Medikation festgelegt werden. Insbesondere ist sicherzustellen, dass in die Erprobungsstudie eingeschlossene Patientinnen und Patienten nicht aufgrund einer gleichzeitig bestehenden chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ II für eine nichtinvasive Beatmung gemäß Indikationskriterien der NVL COPD in Frage kommen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Die Studienintervention ist die mit Sauerstoff angereicherte High-Flow-Therapie. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld erfolgen. Der G-BA geht aufgrund der bewerteten Daten davon aus, dass nach dem genannten Anwendungszeitraum von 12 Monaten aussagekräftige Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung vorliegen. Die HFT muss obligat einen Sauerstoffzusatz während der gesamten

Anwendungsdauer umfassen, da dies den Anwendungsbedingungen der High-Flow-Therapie in den potenzialbegründenden Studien entspricht (Storgaard 2018⁴, Vitacca 2020⁵). Aufgrund der Ergebnisse der potenzialbegründenden Studien ist davon auszugehen, dass insbesondere eine Langzeitanwendung und nicht lediglich einer Anwendung unter Belastung als Modalität der Intervention in Frage kommt. Das Ausmaß der Sauerstoffzufuhr ist von der UWI festzulegen und kann gegebenenfalls auch patientenindividuell festgelegt werden.

Für das für die Prüflintervention eingesetzte Medizinprodukt muss Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die (gegebenenfalls bereits bestehende) Langzeitsauerstofftherapie gemäß Leitlinienempfehlung⁶ in Selbstanwendung. Entsprechend der Empfehlungen der NVL COPD und der darin dargelegten Evidenz ist die LTOT als Standardtherapie im zugrunde gelegten Patientenkollektiv anzusehen. Gemäß der NVL COPD soll Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und einer chronischen hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz eine Langzeit-Sauerstofftherapie empfohlen werden bei

- einem wiederholt gemessenem $pO_2 \leq 55$ mmHg in Ruhe unter adäquater medikamentöser Therapie, oder
- einem $pO_2 > 55$ und ≤ 60 mmHg, wenn zusätzlich eine sekundäre Polyglobulie (Hämatokrit $\geq 55\%$) und/oder ein Cor pulmonale mit und ohne Rechtsherzinsuffizienz.

Die Gesamtanwendungsdauer der Vergleichsintervention (LTOT) soll entsprechend der S2k-LL Langzeit-Sauerstofftherapie (Haidl 2020⁶) mindestens 15 Stunden täglich betragen.

Zu Absatz 3 Satz 1

Die Effekte der Therapie können sowohl vom zeitlichen Ausmaß als auch von den weiteren Modalitäten der Anwendung abhängen, insbesondere bei Therapien wie der LTOT und der HFT, die über lange Zeiträume in Selbstanwendung durchgeführt werden, sodass Informationen über die stattgehabten Anwendungsmodalitäten bei der Bewertung der Studienergebnisse relevant sind. Daher ist deren Erfassung notwendig, z. B. der Dauer der täglichen Sauerstoffgabe. Solche Erfassungen sind in klinischen Studien in dieser Population bzw. Indikation üblich und Ergebnisse hierzu wurden u. a. in einer wesentlich das Potenzial begründenden Studie (Storgaard 2018⁴) auch erhoben und berichtet. Zugleich ist damit auch die Möglichkeit gegeben, zu prüfen ob die Anwendungsempfehlungen in Bezug auf die Selbstanwendung eingehalten werden. Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention sind deshalb als Voraussetzung für entsprechende Maßnahmen bzw. Unterstützungsangebote im Rahmen der Studie zu verstehen. Solche Angebote bzw. Vorkehrungen zur Sicherung der Therapieadhärenz wurden auch in anderen klinischen Studien des Indikationsgebietes (z. B. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group 2016) vorgehalten bzw. getroffen, sodass sie auch im Rahmen der Erprobungsstudie als realisierbar und sinnvoll eingeschätzt werden.

Zu Absatz 3 Satz 2

Empfehlungen in Leitlinien zur LTOT, insbesondere der NVL COPD, beziehen sich nicht lediglich auf die Indikationsstellung zur Therapie, sondern ebenso auf die Frage wann die Therapie ggf. unterbrochen oder beendet werden sollte. Hierzu sind im Rahmen der Erprobungsstudie ebenfalls Festlegungen gestützt auf Leitlinienempfehlungen erforderlich, um die leitlinienadäquate Therapie im Rahmen der Erprobung sicherzustellen, was wiederum die

⁶ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie; AWMF-Registernummer 020-002 [online]. 2020 [Zugriff am: 04.01.2021]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-002l_S2k_Langzeit_Sauerstofftherapie_2020-08.pdf.

Grundlage für die Eignung der Studienergebnisse zur Nutzenbewertung bildet. Da auch die Prüflintervention eine LTOT vorsieht, bezieht sich dies sowohl auf die Prüf- als auch auf die Vergleichsintervention.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1 Satz 1

Als primärer Endpunkt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz bestimmt. Die Wahl dieses Instrumentes ist von der UWI zu treffen. Die Bestimmung zur Wahl des primären Endpunktes ist darin begründet, dass erwartet wird, mit Hilfe der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowohl wesentliche Aspekte des Nutzens der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention in der gegebenen klinischen Situation und Patientinnen- bzw. Patientengruppe, als auch mögliche ggf. unspezifische Vorteile der Intervention erfassen zu können und zugleich keine anderen Zielgrößen benannt werden können, mit denen dies ebenso gut oder besser gelingen könnte. Die Wahl eines symptomorientierten primären Endpunktes ist auch nach publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁷) bei der symptomatisch ausgerichteten Behandlung der COPD im Rahmen konfirmatorischer, klinischer Studien sinnvoll.

Es stehen entsprechend geeignete, validierte Instrumente zur Verfügung, insbesondere z. B. der *St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)*.

Eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten entspricht ebenfalls publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁷). Zudem war zu berücksichtigen, dass sowohl eine wesentliche, das Potenzial begründende Studie (Storgaard 2018⁴) eine 12-monatige Nachbeobachtung realisiert hatte als auch, dass Studien, die die wesentliche Evidenzbasis für die Vergleichsintervention (und den dieser entsprechenden Anteil der Prüflintervention) LTOT bilden, 12-monatige oder längere Beobachtungszeiträume realisierten (Cranston 2005⁸). Darüber hinaus ist von jahreszeitlichen Einflüssen auf die Symptomatik die COPD auszugehen, sodass Teilbereiche der auch von umfassenderen Lebensqualitätsinstrumenten erfassten Aspekte und die Erhebung von weiteren Zielgrößen (z. B. Exazerbationen) ggf. einer Verzerrung bei der Erfassung in kürzeren Zeiträumen unterliegen können.

Zu Absatz 1 Satz 2 und Satz 3 [Position DKG auch zu Satz 4]

Es sind Responderanalysen vorzusehen, bei denen insbesondere die klinische Patientenrelevanz der Ergebnisse beurteilt werden kann, da diese auf einer Aggregation von Ergebnissen der Studienteilnehmenden beruhen, die jeweils für sich genommen sicher im Hinblick auf ihre klinische Relevanz beurteilt werden können. Als hinreichend sicher messbare Veränderung wird eine Steigerung der Lebensqualität mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstrumentes gesehen (IQWiG-Methodenpapier⁹). Der Grund, wieso der G-BA die Forderung einer Responseschwelle von mindestens 15% der Skalenspannweite bei patientenberichteten Endpunkten für

⁷ European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 –corr. Respiratory Drafting Group. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>

⁸ Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001744. DOI: 10.1002/14651858.CD001744.pub2

⁹ gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 (Abschnitt 9.3.3, S. 177 ff.), URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>

gerechtfertigt erachtet, ist den Tragenden Gründen zu einem Beschluss vom 16.12.2021¹⁰ zu entnehmen, mit dem der G-BA die Anlage II zum 5. Kapitel VerFO entsprechend geändert hat.

| GKV-SV/KBV/PatV | DKG |
|--|--|
| Eine minimal klinisch relevante Differenz (MID), die das Kriterium der mindestens 15% Spannweite nicht erfüllt, kann damit nicht für die Analyse zugrunde gelegt werden. | Allerdings ist ein Abweichen von dieser Responseschwelle im Rahmen der hier vorgesehenen Erprobung möglich, sofern diese Grenze wissenschaftlich begründet und prospektiv im Studienprotokoll festgelegt wird. Mit dem Ermöglichen dieses Abweichens geht der G-BA damit auf die im Stellungnahmeverfahren eingegangenen Hinweise ein, wonach für die hier behandelte medizinische Fragestellung auch etablierte Instrumente in Frage kommen könnten, bei denen die Responseschwelle unter 15 % liegt. |

Zu Absatz 2 Satz 1

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt um weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Insbesondere bei der Erfassung von Therapieeffekten der COPD stehen eine Reihe unterschiedlicher Endpunkte zur Verfügung, um unterschiedliche Aspekte zu erfassen, sodass die Nutzung einer Reihe von Endpunkten notwendig ist (siehe z. B. Glaab 2010¹¹, van Haarst 2019¹²)

Zu Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3

Die Operationalisierung (und ggf. in Bezug auf weitere Endpunkte nach Absatz 3 auch die Auswahl) der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Wo immer vorhanden, sind validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen. Darstellungen und Erwägungen zu Responderanalysen können auch für die Nutzung von Instrumenten bei der Erhebung sekundärer Endpunkte von Bedeutung sein.

2.7 Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Nutzenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von

¹⁰ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5217/> Zugriff am: 03.01.2022

¹¹ Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res.* 2010 Jun 17;11(1):79. doi: 10.1186/1465-9921-11-79

¹² van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of Drug Development Guidance to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US and EU Perspectives. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Dec;106(6):1222-1235. doi: 10.1002/cpt.1540. Epub 2019 Jul 23

der UWI vorgenommen werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch ambulante und stationäre Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten.

Zu Absatz 2

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Eine Verblindung der behandelten Patientinnen und Patienten scheint aufgrund der Anwendungsvoraussetzungen der Intervention als auch der Vergleichsintervention schwer zu realisieren. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden.

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monate bis zur Erhebung des primären Endpunkts als angemessen. Bei der Festlegung des Beobachtungszeitraums sollte auch die Dauer der Eingewöhnungszeit sowie ggf. Auswaschphasen berücksichtigt werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-

Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die UWI Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Auf Grundlage der Stellungnahmen wird die *Entwicklung einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ 2* in die sekundären Endpunkte aufgenommen. Der Beschlussentwurf wurde entsprechend angepasst. Um die Abgrenzung des in der Erprobungsstudie adressierten Patientenkollektivs von dem der Erprobungsstudie „*High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2*“ zu berücksichtigen, wurde ein Hinweis in den Tragenden Gründen zu §3 Population aufgenommen.

| GKV-SV, KBV, PatV | DKG |
|--|--|
| Es wurde vor dem Hintergrund mehrerer zu dieser Thematik eingegangenen Stellungnahmen in den Tragenden Gründen konkret vermerkt, dass MID-Werte, die das Kriterium von mindestens 15% Spannweite nicht erfüllen, nicht für | Es wurde vor dem Hintergrund mehrerer zu dieser Thematik eingegangenen Stellungnahmen, in den Tragenden Gründen konkret vermerkt, dass ein Abweichen von dieser Responseschwelle im Rahmen der hier vorgesehenen Erprobung möglich ist, sofern diese Grenze wissenschaftlich begründet und prospektiv im Studienprotokoll festgelegt wird. |

| | |
|--|--|
| die Analyse zugrunde gelegt werden können. | Damit wird den Stellungnehmern Rechnung getragen, denn keiner der Stellungnehmer hatte eine starre Responseschwelle befürwortet. |
|--|--|

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO

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 2018⁴), eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 5 %, einer Power von 90 % und der Verwendung eines t-Tests ergibt sich eine Fallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm. Unter der Annahme, dass die Drop-out-Rate etwa 30 % beträgt, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 246 einzuschließenden Patientinnen und Patienten (123 pro Behandlungsarm).

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

| Studiengröße (n) | studienbezogener Mehraufwand | | |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|
| | gering | normal | hoch |
| klein (< 100) | 8.000 € | 10.000 € | 12.000 € |
| mittel (100 bis < 500) | 4.000 € | 5.500 € | 7.000 € |
| groß (≥ 500) | 2.000 € | 3.000 € | 4.000 € |

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5 500 beziehungsweise 7 000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,35 bis 1,72 Millionen € berechnen.

5. Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------|---|
| 30.03.2020 | UA MB | Entscheidung über die Auskunft auf eine Anfrage des GKV-SV gemäß § 139 Absatz 3 Satz 3 SGB V: <ul style="list-style-type: none"> • Feststellung: das angefragte Medizinprodukt ist untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode • Übermittlung der Auskunft an den GKV-SV |
| 28.04.2020 | | Mitteilung seitens des GKV-SV, dass der Medizinproduktehersteller seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis weiter verfolgt |
| 28.05.2020 | UA MB | Vorbereitende Beratung zur Einleitung des Bewertungsverfahrens |
| 04.06.2020 | Plenum | Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. einem Verfahren gem. § 139 Abs. 3 SGB V als Auslöser |
| 11.06.2020 | UA MB | Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Methode |
| 06.07.2021 | | Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes N20-02 Version 1.1 |
| 08.07.2021 | UA MB | Ermittlung der betroffenen Medizinprodukte-Hersteller |
| 28.10.2021 | UA MB | Beschluss über die Bestimmung der nach § 92 Abs. 7d SGB V stellungnahmeberechtigten betroffenen Medizinproduktehersteller |
| 28.10.2021 | UA MB | Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens |
| 09.12.2021 | UA MB | Mündliche Anhörung |
| 27.01.2022 | UA MB | Auswertung und Würdigung aller vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen |

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------|---|
| 17.02.2022 | Plenum | <p>Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzung der Beratungsverfahren <p>sowie zu zwei Erprobungs-Richtlinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erp-RL: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 • Erp-RL: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 |
| TT.MM.JJJJ | | Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit |
| TT.MM.JJJJ | | Veröffentlichung im Bundesanzeiger |
| TT.MM.JJJJ | | Inkrafttreten |

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 folgende Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 beschlossen

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der High-Flow-Therapie (HFT) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerFO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eine HFT im Vergleich zu einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. ²Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2,

- die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden,

- bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer NIV besteht

²Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. ³Weitere Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) ¹Die Prüfintervention ist die High-Flow-Therapie in Selbstanwendung über eine Dauer von 12 Monaten. ²Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.
- (2) ¹Die Vergleichsintervention ist die nicht invasive Beatmung (NIV) in Selbstanwendung gemäß Leitlinienempfehlung.
- (3) ¹Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention gemäß den Anwendungsempfehlungen und Maßnahmen zur Steigerung der Therapieadhärenz bei erheblichen Abweichungen von den Anwendungsempfehlungen sollen vorgesehen werden. ²Die Abbruchkriterien in Bezug auf die Indikation zur nicht-invasiven Beatmung (NIV) sollen im Rahmen der Anwendung der Vergleichsintervention gemäß Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden.

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz. ²Es ist eine Responderanalyse durchzuführen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt in Bezug auf den primären Endpunkt aufzeigt. ³Als klinisch relevanter Effekt gilt eine Differenz mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments.

DKG

⁴Ein Abweichen von dieser Responseschwelle im Rahmen der hier vorgesehenen Erprobung ist jedoch möglich, sofern diese wissenschaftlich begründet und prospektiv festgelegt wurde.

- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Gesamtmortalität
- Auftreten und Schwere von Exazerbationen,
- Schwere der Dyspnoe,
- körperliche Belastbarkeit,
- Krankenhausverweildauer und
- unerwünschte Ereignisse.

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
- (2) Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.
- (3) ¹Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens 12 Monate umfassen. ²Eine darüberhinausgehende Nachbeobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
 - a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
 - e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,

- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.
- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer
Insuffizienz Typ 2

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 2.1 | Hintergrund..... | 3 |
| 2.2 | Zu § 1 Zielsetzung..... | 4 |
| 2.3 | Zu § 2 Fragestellung..... | 4 |
| 2.4 | Zu § 3 Population..... | 5 |
| 2.5 | Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention..... | 5 |
| 2.6 | Zu § 5 Endpunkte..... | 6 |
| 2.7 | Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum..... | 8 |
| 2.8 | Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung..... | 9 |
| 2.9 | Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung..... | 10 |
| 2.10 | Würdigung der Stellungnahmen..... | 11 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 12 |
| 4. | Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO.. | 12 |
| 5. | Verfahrensablauf..... | 13 |
| 6. | Fazit..... | 14 |

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 139 Absatz (Abs.) 3 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) holt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), sofern er bei der Prüfung eines Antrags auf Aufnahme eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis eine Klärung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erforderlich hält, ob der Einsatz des Hilfsmittels untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist, eine Auskunft des G-BA ein. Hierzu hat er gemäß § 139 Abs. 3 Satz 3 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 2 VerfO dem G-BA mit seinem Auskunftsverlangen sämtliche der ihm vom Hersteller des Hilfsmittels vorliegenden Unterlagen sowie seine eigene begründete Einschätzung einschließlich etwaiger weiterer Grundlagen für diese vorzulegen. Der G-BA hat gemäß § 139 Abs. 3 Satz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 1 VerfO die Auskunft innerhalb von sechs Monaten nach Eingang des Auskunftsverlangens des GKV-SV zu erteilen.

Kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass das Hilfsmittel untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist, beginnt unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V, wenn der Hersteller den Antrag auf Eintragung in das Hilfsmittelverzeichnis nicht innerhalb eines Monats zurücknimmt, nachdem ihm der Spitzenverband Bund der Krankenkassen das Ergebnis der Auskunft mitgeteilt hat; das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beginnt unmittelbar ohne Antrag (§ 139 Abs. 3 Satz 5 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 5 Satz 3 VerfO).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 Absatz 1 oder § 137c SGB V zu der Feststellung, dass der

Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, muss der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens gleichzeitig eine Richtlinie zur Erprobung nach 2. Kapitel § 22 Verfo beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Nach Prüfung des Auskunftersuchens des GKV-SV hat der Unterausschuss Methodenbewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Delegation nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) i.V.m 2. Kapitel § 2b Absatz 4 Satz 3 Verfahrensordnung am 30. März 2020 beschlossen, dass das im Rahmen eines Verfahrens nach § 139 Abs. 3 SGB V angefragte Medizinprodukt zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist. Dem GKV-SV wurde im direkten Nachgang hierzu die entsprechende Auskunft übermittelt.

Mit Schreiben vom 28. April 2020 hat der GKV-SV dem G-BA die Information übermittelt, dass der Medizinproduktehersteller mit Schreiben vom 27. April 2020 dem GKV-SV mitgeteilt hat, dass er seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis für den Einsatz seines Medizinprodukts zur Anwendung der HFT durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 weiterverfolgt.

Damit wurde nach Ablauf der Frist der Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis seitens des Medizinprodukteherstellers nicht zurückgenommen, weswegen gemäß § 139 Absatz 3 Satz 5 SGB V unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V begonnen hat. Mit Beschluss vom 4. Juni 2020 wurde ein Beratungsverfahren für eine Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeleitet.¹ Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.²

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-02 (Version 1.1)³ kam zu dem Schluss, dass Nutzen oder Schaden der Methode „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ nicht belegt sind. Diese Bewertung wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

¹https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf [Zugriff am: 21.07.2021]

² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf [Abruf: 21.07.2021]

³ IQWiG-Abschlussbericht „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“. URL: https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_abschlussbericht_v1-1.pdf?rev=212619 [Zugriff am: 21.07.2021]

geteilt. Der G-BA teilt ebenfalls die Einschätzung des IQWiG (S. 19), dass laufende Studien nicht erwarten lassen, dass zukünftig ausreichende Daten zur Verfügung stehen. Das IQWiG hat zudem Einschätzungen zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für verschiedene Patientinnen- und Patientengruppen bzw. Indikationen formuliert, u. a. zur High-Flow-Therapie bei fortgeschrittener COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI 2) (S. 18). Diese Einschätzung basiert auf den Ergebnissen der Studie Bräunlich et al. 2019⁴. Auch diese Einschätzung im Sinne des Vorliegens eines Potenzials wird durch den G-BA geteilt. Somit wird eine Erprobungsrichtlinie vorgelegt, um durch die Durchführung einer klinischen Studie im Rahmen der Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die für die abschließende Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu gewinnen.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvsiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO. Diese Studie soll den Nachweis ermöglichen, dass bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eine HFT im Vergleich zu NIV hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (primärer Endpunkt gemäß § 5) überlegen ist.

⁴ 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>

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

2.4 Zu § 3 Population

In die Erprobungsstudie sollen Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eingeschlossen werden. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen und Patienten das Vorliegen einer fortgeschrittenen COPD anzunehmen. Die Kriterien zur Indikationsstellung einer NIV sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festzulegen und sollen sich dabei an der in der NVL COPD empfohlenen Kriterien orientieren (insbesondere bezogen auf die Einordnung und Einschätzung der vorliegenden Blutgaswerte – vgl. Ausführungen zu § 4 Absatz 2 unten – und betreffend der Bewertung der Krankheitsstabilität). Es sind Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, die bisher noch nicht mit der Prüfindervention (HFT) behandelt wurden. Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Vergleichsintervention (NIV) behandelt wurden, können hingegen ebenso wie bezüglich der NIV therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Es ist mit Blick auf die notwendige Therapieadhärenz bei Anwendung einer NIV darauf hinzuweisen, dass insbesondere Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten, die bereits mit einer NIV behandelt werden bzw. wurden. Bei Patientinnen und Patienten, die noch keine NIV genutzt haben, ist im Rahmen der Studie sicherzustellen, dass diese zur Nutzung einer NIV bereit wären. Es sind gegebenenfalls Maßnahmen im Rahmen der Studienplanung vorzusehen, die zur Sicherung und Steigerung der Therapieadhärenz bei der NIV-Anwendung und Anwendung der High-Flow-Therapie beitragen und Maßnahmen für den Fall fehlender Therapieadhärenz festzulegen (vgl. § 4).

Bei der Studienplanung können weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen oder Medikation festgelegt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Die Studienintervention ist die High-Flow-Therapie. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld erfolgen. Der G-BA geht aufgrund der bewerteten Daten davon aus, dass nach dem genannten Anwendungszeitraum von 12 Monaten aussagekräftige Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung vorliegen. Die Vorgaben hinsichtlich der Konkretisierung der HFT-Anwendungsempfehlungen sind von der UWI zu treffen.

Für das für die Prüfindervention eingesetzte Medizinprodukt muss Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die (gegebenenfalls bereits bestehende) nicht invasive Beatmung (NIV) gemäß Leitlinienempfehlung⁵ in Selbstanwendung. Entsprechend der Empfehlungen der NVL COPD ist die NIV als Standardtherapie im zugrunde gelegten Patientenkollektiv anzusehen. Gemäß der NVL COPD soll Patientinnen und Patienten mit

⁵ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz: [online]. 2017 [Zugriff: 15.06.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008l_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf.

stabiler COPD und symptomatischer chronischer ventilatorischer Insuffizienz eine außerklinische nichtinvasive Beatmung (NIV) in folgenden Situationen empfohlen werden:

- chronische Tages-Hyperkapnie mit $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg, und/oder
- nächtliche Hyperkapnie mit $\text{PaCO}_2 \geq 55$ mmHg, und/oder
- milde Tages-Hyperkapnie mit 46-50 mmHg und Anstieg des PtcCO_2 um ≥ 10 mmHg während des Schlafs.

Zu Absatz 3 Satz 1

Die Effekte der Therapie können sowohl vom zeitlichen Ausmaß als auch von den weiteren Modalitäten der Anwendung abhängen, insbesondere bei Therapien wie der NIV und der HFT, die über lange Zeiträume in Selbstanwendung durchgeführt werden, sodass Informationen hierzu bei der Bewertung der Studienergebnisse relevant sind. Daher ist deren Erfassung notwendig, z. B. der Dauer der täglichen Nutzung. Es liegen auch Hinweise darauf vor, dass die Therapieadhärenz einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann (z. B. Satici 2018⁶). Zugleich ist damit auch die Möglichkeit gegeben, zu prüfen ob die Anwendungsempfehlungen in Bezug auf die Selbstanwendung eingehalten werden. Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention sind deshalb als Voraussetzung für entsprechende Maßnahmen bzw. Unterstützungsangebote im Rahmen der Studie zu verstehen. Solche Angebote bzw. Vorkehrungen zur Sicherung der Therapieadhärenz wurden auch in anderen klinischen Studien des Indikationsgebietes (z. B. Köhnlein 2014⁷) vorgehalten bzw. getroffen, sodass sie auch im Rahmen der Erprobungsstudie als realisierbar und sinnvoll eingeschätzt werden.

Zu Absatz 3 Satz 2

Empfehlungen in Leitlinien zur NIV, insbesondere der NVL COPD, beziehen sich nicht lediglich auf die Indikationsstellung zur Therapie, sondern ebenso auf die Frage wann die Therapie ggf. unterbrochen oder beendet werden sollte. Hierzu sind im Rahmen der Erprobungsstudie ebenfalls Festlegungen gestützt auf Leitlinienempfehlungen erforderlich, um die leitlinienadäquate Therapie im Rahmen der Erprobung sicherzustellen, was wiederum die Grundlage für die Eignung der Studienergebnisse zur Nutzenbewertung bildet.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1 Satz 1

Als primärer Endpunkt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz bestimmt. Die Wahl dieses Instrumentes ist von der UWI zu treffen. Die Bestimmung zur Wahl des primären Endpunktes ist darin begründet, dass erwartet wird, mit Hilfe der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowohl wesentliche Aspekte des Nutzens der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention in der gegebenen klinischen Situation und Patientinnen- bzw. Patienten-gruppe, als auch mögliche ggf. unspezifische Vorteile der Intervention erfassen zu können und zugleich keine anderen Zielgrößen benannt werden können, mit denen dies ebenso gut oder besser gelingen könnte.

⁶ Satici C, Arpinar Yigitbas B, Seker B et al. Does Adherence to Domiciliary NIMV Decrease the Subsequent Hospitalizations Rates and Cost for Patients Diagnosed with COPD? COPD. 2018 Jun;15(3):303-309. doi: 10.1080/15412555.2018.1500532. Epub 2018 Sep 6.

⁷ Köhnlein T, Windisch W, Köhler 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 Sep;2(9):698-705. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5. Epub 2014 Jul 24.

Die Wahl eines symptomorientierten primären Endpunktes ist auch nach publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁸) bei der symptomatisch ausgerichteten Behandlung der COPD im Rahmen konfirmatorischer, klinischer Studien sinnvoll.

Es stehen entsprechend geeignete, validierte Instrumente zur Verfügung, insbesondere z. B. der *St. Georges Respiratory Questionnaire* oder der *Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire*, der für Patientinnen und Patienten mit häuslicher Beatmung entwickelt wurde. Eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten entspricht ebenfalls publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁸). Zudem war zu berücksichtigen, dass Studien, die die wesentliche Evidenzbasis für die Vergleichsintervention NIV bilden, 12-monatige oder längere Beobachtungszeiträume für die gesundheitsbezogene Lebensqualität realisierten (Struik 2013⁹). Darüber hinaus ist von jahreszeitlichen Einflüssen auf die Symptomatik die COPD auszugehen, sodass Teilbereiche der auch von umfassenderen Lebensqualitätsinstrumenten erfassten Aspekte und die Erhebung von weiteren Zielgrößen (z. B. Exazerbationen) ggf. einer Verzerrung bei der Erfassung in kürzeren Zeiträumen unterliegen können.

Zu Absatz 1 Satz 2 und Satz 3 [Position DKG auch zu Satz 4]

Es sind Responderanalysen vorzusehen, bei denen insbesondere die klinische Patientenrelevanz der Ergebnisse beurteilt werden kann, da diese auf einer Aggregation von Ergebnissen der Studienteilnehmenden beruhen, die jeweils für sich genommen sicher im Hinblick auf ihre klinische Relevanz beurteilt werden können. Als hinreichend sicher messbare Veränderung wird eine Steigerung der Lebensqualität mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments gesehen (IQWiG-Methodenpapier¹⁰). Der Grund, wieso der G-BA die Forderung einer Responseschwelle von mindestens 15% der Skalenspannweite bei patientenberichteten Endpunkten für gerechtfertigt erachtet, ist den Tragenden Gründen zu einem Beschluss vom 16.12.2021¹¹ zu entnehmen, mit dem der G-BA die Anlage II zum 5. Kapitel VerFO entsprechend geändert hat.

| GKV-SV/KBV/PatV | DKG |
|--|--|
| Eine minimal klinisch relevante Differenz (MID), die das Kriterium der mindestens 15% Spannweite nicht erfüllt, kann damit nicht für die Analyse zugrunde gelegt werden. | Allerdings ist ein Abweichen von dieser Responseschwelle im Rahmen der hier vorgesehenen Erprobung möglich, sofern diese Grenze wissenschaftlich begründet und prospektiv im Studienprotokoll festgelegt wird. Mit dem Ermöglichen dieses Abweichens geht der G-BA damit auf die im Stellungnahmeverfahren eingegangenen Hinweise ein, wonach für die hier behandelte medizinische Fragestellung auch etablierte Instrumente in Frage kommen könnten, bei denen die Responseschwelle unter 15 % liegt. |

⁸ European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 –corr. Respiratory Drafting Group. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>

⁹ Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD002878. DOI: 10.1002/14651858.CD002878.pub2

¹⁰ gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 (Abschnitt 9.3.3, S. 177 ff.), URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>

¹¹ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5217/> Zugriff am: 03.01.2022

Zu Absatz 2 Satz 1

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt um weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Insbesondere bei der Erfassung von Therapieeffekten der COPD stehen eine Reihe unterschiedlicher Endpunkte zur Verfügung, um unterschiedliche Aspekte zu erfassen, sodass die Nutzung einer Reihe von Endpunkten notwendig ist (siehe z. B. Glaab 2010¹², van Haarst 2019¹³).

Ein Mortalitätsvorteil der nicht-invasiven Beatmung (NIV) ist zwar nicht vollständig gesichert, vorliegende Studienergebnisse deuten jedoch auf einen solchen Vorteil hin (Wilson 2020¹⁴). Daher ist die Wahl der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt von besonderer Bedeutung, um hinreichend sicherzustellen, dass es bei Verzicht auf eine NIV in der Interventionsgruppe nicht zu einer erhöhten Mortalität kommt.

Zu Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3

Die Operationalisierung (und ggf. in Bezug auf weitere Endpunkte nach Absatz 3 auch die Auswahl) der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Wo immer vorhanden, sind validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen. Darstellungen und Erwägungen zu Responderanalysen können auch für die Nutzung von Instrumenten bei der Erhebung sekundärer Endpunkte von Bedeutung sein.

2.7 Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum**Zu Absatz 1**

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Nutzenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Es ist davon auszugehen, dass sich für die Studie insbesondere ein Parallelgruppendesign eignet. Die Durchführung einer Cross-Over-Studie erscheint wenig geeignet, da Periodeneffekte zu bedenken wären, da Patientinnen und Patienten je nach der Sequenz zu der sie randomisiert wurden, zu unterschiedlichen Jahreszeiten behandelt werden könnten. Da typische saisonale Einflüsse auf den Verlauf respiratorischer Erkrankungen erwartet werden müssen, führte dies ggf. zu Problemen in der Durchführung der Studie oder andernfalls zu Verzerrungen der Ergebnisse. Ein Cross-Over-Design ist auch dann schlecht geeignet, wenn andere als symptomatische und reversible Zielgrößen untersucht werden sollen. Dies ist hier der Fall, da

¹² Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res.* 2010 Jun 17;11(1):79. doi: 10.1186/1465-9921-11-79

¹³ van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of Drug Development Guidance to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US and EU Perspectives. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Dec;106(6):1222-1235. doi: 10.1002/cpt.1540. Epub 2019 Jul 23

¹⁴ Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Feb 4;323(5):455-465. doi: 10.1001/jama.2019.22343

insbesondere der sekundäre Endpunkt „Gesamtmortalität“ von erheblicher Bedeutung ist. Die Durchführung einer randomisierten Cross-Over-Studie erscheint daher nicht naheliegend und bedürfte einer spezifischen Begründung.

Zu Absatz 2

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Eine Verblindung der behandelten Patientinnen und Patienten scheint aufgrund der Anwendungsvoraussetzungen der Intervention als auch der Vergleichsintervention schwer zu realisieren. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden.

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monate bis zur Erhebung des primären Endpunkts als angemessen. Bei der Festlegung des Beobachtungszeitraums sollte auch die Dauer der Eingewöhnungszeit sowie ggf. Auswaschphasen berücksichtigt werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die UWI Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der

Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde die Durchführung der Studie als Cross-Over-Studie vorgeschlagen. Da dieses Studiendesign in der vorliegenden Konstellation jedoch wenig geeignet scheint, wurde eine Begründung hierzu in die Tragenden Gründen aufgenommen. Es erfolgte ein entsprechender Hinweis, dass die Durchführung der Studie als Cross-Over-Studie einer besonderen Begründung bedarf.

| | |
|---|---|
| GKV-SV, KBV, PatV | DKG |
| Es wurde vor dem Hintergrund mehrerer zu dieser Thematik eingegangenen Stellungnahmen in den Tragenden Gründen konkret vermerkt, dass MID-Werte, die das Kriterium von mindestens 15% Spannweite nicht erfüllen, nicht für die Analyse zugrunde gelegt werden können. | Es wurde vor dem Hintergrund mehrerer zu dieser Thematik eingegangenen Stellungnahmen, in den Tragenden Gründen konkret vermerkt, dass ein Abweichen von dieser Responseschwelle im Rahmen der hier vorgesehenen Erprobung möglich ist, sofern diese Grenze wissenschaftlich begründet und prospektiv im Studienprotokoll festgelegt wird. Damit wird den Stellungnehmern Rechnung getragen, denn keiner der Stellungnehmer hatte eine starre Responseschwelle befürwortet. |

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

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 2018¹⁵), eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 5 %, einer Power von 90 % und der Verwendung eines t-Tests ergibt sich eine Fallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm. Unter der Annahme, dass die Drop-out-Rate etwa 30 % beträgt, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 246 einzuschließenden Patientinnen und Patienten (123 pro Behandlungsarm).

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

| Studiengröße (n) | studienbezogener Mehraufwand | | |
|------------------------|------------------------------|----------|----------|
| | gering | normal | hoch |
| klein (< 100) | 8.000 € | 10.000 € | 12.000 € |
| mittel (100 bis < 500) | 4.000 € | 5.500 € | 7.000 € |
| groß (≥ 500) | 2.000 € | 3.000 € | 4.000 € |

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5 500 beziehungsweise 7 000 € je

¹⁵ 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>

Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,35 bis 1,72 Millionen € berechnen.

5. Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------|---|
| 30.03.2020 | UA MB | Entscheidung über die Auskunft auf eine Anfrage des GKV-SV gemäß § 139 Absatz 3 Satz 3 SGB V: <ul style="list-style-type: none"> • Feststellung: das angefragte Medizinprodukt ist untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode • Übermittlung der Auskunft an den GKV-SV |
| 28.04.2020 | | Mitteilung seitens des GKV-SV, dass der Medizinproduktehersteller seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis weiter verfolgt |
| 28.05.2020 | UA MB | Vorbereitende Beratung zur Einleitung des Bewertungsverfahrens |
| 04.06.2020 | Plenum | Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. einem Verfahren gem. § 139 Abs. 3 SGB V als Auslöser |
| 11.06.2020 | UA MB | Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Methode |
| 06.07.2021 | | Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes N20-02 Version 1.1 |
| 08.07.2021 | UA MB | Ermittlung der betroffenen Medizinprodukte-Hersteller |
| 28.10.2021 | UA MB | Beschluss über die Bestimmung der nach § 92 Abs. 7d SGB V stellungnahmeberechtigten betroffenen Medizinproduktehersteller |
| 28.10.2021 | UA MB | Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungsverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungsverfahrens |
| 09.12.2021 | UA MB | Mündliche Anhörung |
| 27.01.2022 | UA MB | Auswertung und Würdigung aller vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen |

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------|--|
| 17.02.2022 | Plenum | <p>Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzung der Beratungsverfahrens <p>sowie zu zwei Erprobungs-Richtlinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erp-RL: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) • Erp-RL: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2) |
| TT.MM.JJJJ | | Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit |
| TT.MM.JJJJ | | Veröffentlichung im Bundesanzeiger |
| TT.MM.JJJJ | | Inkrafttreten |

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken