

Differenzialtherapie nicht-invasive Beatmung – nasale High-Flow-Therapie

Differential Therapy NIV – NHF

Autoren

J. Bräunlich¹, H. Wirtz²

Institute

- 1 Medizinische Klinik, Klinikum Emden gGmbH, Emden
- 2 Abt. Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, Leipzig

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1065-6385> |

Online-Publikation: 9.1.2020 |

Pneumologie 2020; 74: 137–148

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jens Bräunlich, Medizinische Klinik, Klinikum Emden gGmbH, Bolardusstr. 20, 26721 Emden
highflow@web.de

Serienherausgeber

S. Kluge

ZUSAMMENFASSUNG

Der nasale High-Flow führt zu einer stabilen Sauerstoffzufuhr bei der akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz, reduziert die Atmungsarbeit und vermindert die Hyperkapnie. Damit geht der NHF über ein reines Oxygenierungssystem hinaus und zeigt Charakteristika einer Atmungsunterstützung. Verschiedene Untersuchungen unterstützen diese These. Dieser Artikel soll daher diskutieren, ob der NHF in ähnlichen Situationen oder Erkrankungen wie die NIV eingesetzt werden kann.

ABSTRACT

Nasal high-flow provides a stable oxygenation in acute hypoxemic respiratory failure, modifies breathing patterns, reduces work of breathing and can decrease hypercapnia. Thereby NHF provides more features than low-flow oxygen and acts as a ventilatory support device. Different studies show benefits of NHF compared to NIV. For these reasons we will discuss the capabilities of NHF and NIV in selected settings.

Die nicht-invasive Beatmung

Die nicht-invasive Beatmung (NIV) hat sich seit den 1990er-Jahren zu einem Standardverfahren der Beatmungsmedizin entwickelt [1]. Bereits in einer der ersten Arbeiten von Brochard et al. waren ein Abfall der Hyperkapnie, ein Anstieg des pH-Wertes und eine verbesserte Oxygenierung bei Patienten mit akut exazerbierter COPD (AECOPD) nachweisbar. Dabei erwiesen sich die Atemfrequenz und der pH-Wert als gute Voraussagewerte für den Erfolg der NIV nach 1–4 Stunden [2]. In einer Arbeit von 1998 im NEJM wiesen Antonelli et al. nach, dass bei Einsatz der NIV weniger Komplikationen bei gleicher Effektivität im Vergleich zur invasiven Beatmung auftraten [3]. Insbesondere kann durch den Einsatz der NIV die Tubus-assoziierte Pneumonie vermieden werden [4]. Somit sind die positiven Auswirkungen der NIV im Falle eines erfolgreichen Einsatzes im Vergleich zur invasiven Beatmung hinreichend belegt.

Nach einer ganzen Reihe klinischer Studien wurden 2017 im European Respiratory Journal zusammenfassende Empfehlungen ausgesprochen, wann die NIV bei der akuten respiratorischen Insuffizienz eingesetzt werden sollte [5] (► **Tab. 1**). Zu den Situationen mit einer ganz klaren Indikation für eine NIV

gehören die akute azidotische Hyperkapnie bei einer AECOPD und das kardial bedingte Lungenödem. Bei dem Einsatz in diesen Indikationen kommt es zu einer Reduktion der Intubationsrate, verkürzten Aufhaltenen auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie einer Verbesserung des Überlebens. Zusätzlich sind infektiöse Komplikationen vermindert [6].

Ein aktuelles Cochrane-Review von Osadnik et al. schloss 17 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1264 Teilnehmern ein. Die Studien untersuchten die Wirksamkeit der NIV bei der akut hyperkapnischen AECOPD. Die Auswertung zeigte, dass die NIV die Sterberate um 46% (number needed to treat: NNT 12) senken kann und die Notwendigkeit der endotrachealen Intubation um 65% (NNT 5) abnimmt. Die Nutzung der NIV war ebenso mit einer verminderten Krankenhausaufenthaltsrate, niedrigen Komplikationsrate, einer Verbesserung der Dyspnoe, einer Verbesserung des pH-Wertes und der Oxygenierung nach 1 Stunde verbunden. Es zeigte sich in dieser Untersuchung kein statistisch signifikanter Anstieg des paO_2 [7]. 6 Studien mit insgesamt 346 Probanden zeigten allerdings ein erhöhtes Risiko für eine Behandlungsintoleranz (11%) in der NIV-Gruppe, verglichen mit der Standardsauerstofftherapie.

► **Tab. 1** Indikationen für den Einsatz der NIV bei der akuten respiratorischen Insuffizienz, Evidenzgrade: ++++ hoch, +++ mittel, ++ niedrig, + sehr niedrig [5].

Klinische Indikation	Evidenzgrad	Empfehlung
Prävention der Hyperkapnie bei AECOPD	++	nein (schwach)
hyperkapnische azidotische AECOPD	++++	ja (stark)
Lungenödem	+++	ja (stark)
Asthmaexazerbation		unklar
Immunkompromittierung	+++	ja (schwach)
neu aufgetretenes respiratorisches Versagen (allgemein)		unklar
postoperativer Einsatz	+++	ja (schwach)
Palliation	+++	ja (schwach)
Trauma	+++	ja (schwach)
pandemische virale Erkrankungen		unklar
prophylaktischer Einsatz bei Patienten mit hohem Risiko für eine Reintubation	++	ja (schwach)
Patienten mit niedrigem Risiko für eine Reintubation	++	nein (schwach)
Beatmungsentwöhnung hyperkapnischer Patienten	+++	ja (schwach)

Interessante Einblicke in die reale Nutzung trotz der starken Empfehlung für die NIV zeigte das European COPD Audit von 2016. In der Erhebungsgruppe hatten nicht-azidotisch exazerbierte COPD-Patienten ein 90-Tages-Überleben von 90,9%. Dagegen war das Überleben bei milder Azidose auf 83,9% und bei schwerer Azidose auf 71,9% reduziert. Die Wahrscheinlichkeit für das Überleben war in der invasiv beatmeten Gruppe bei 64,4%, verglichen mit 80,4% in der NIV-Gruppe [8].

Von den untersuchten Patienten erhielten nur 81,6% Blutgase, 45,5% (5933 von 13 069) dieser Patienten waren hyperkapnisch. Nur 45% (865 von 1921) der Patienten mit milder Azidose (pH 7,25–7,35) erhielten eine NIV, während dies bei 77,2% (410 von 531) der Patienten mit schwerer Azidose der Fall war.

Die Ursachen für diese ernüchternden Ergebnisse werden in der Verfügbarkeit der NIV und im Zugang zu einer Intensivstation für diese Patienten gesehen [9]. Dies ist ein alarmierendes Signal, welches zeigt, dass die NIV ungenügend in dieser Indikation angewandt wird.

Eine weitere überzeugende Empfehlung gibt es für das kardiale Lungenödem. Obwohl die 2008 von Gray et al. publizierte Studie, welche CPAP, NIV und Sauerstofftherapie miteinander verglich, keine Differenz in der Intubationsrate und Mortalität nach 37 Tagen fand [10]. Insgesamt kamen jedoch 5 Übersichtsarbeiten zu dem Schluss, dass die NIV die Intubationsrate und die Krankenhaussterblichkeit reduziert. Dabei waren CPAP und NIV hinsichtlich dieser Endpunkte gleichwertig [5].

Weitere schwache Empfehlungen für den Einsatz der NIV existieren bei immunkomprimierten Patienten, dem postoperativen Einsatz, bei palliativen Patienten, bei einem Trauma, bei hohem Risiko für ein Postextubationsversagen und bei der Beatmungsentwöhnung von hyperkapnischen Patienten. Demgegenüber können keine Empfehlungen für eine akute Asthmaexazerbation, das akut neu aufgetretene respiratorische Versagen

und die pandemisch auftretenden viralen Erkrankungen gemacht werden. Keine Indikation für den Einsatz einer NIV existiert für das Postextubationsversagen mit niedrigem Risiko und für die nicht-azidotische hyperkapnische AECOPD.

Weitere Indikation der NIV sind chronische Erkrankungen wie die stabil hyperkapnische COPD, neuromuskuläre Erkrankungen und die Adipositas hypoventilation. Gerade bei der stabil hyperkapnischen COPD hat sich in den letzten Jahren die Evidenz für den Einsatz der NIV deutlich verbessert. In der Studie von Köhlein et al. wurden 195 dieser Patienten über 1 Jahr entweder mit einer herkömmlichen Sauerstofftherapie oder der NIV behandelt. Es zeigte sich in der NIV-Gruppe eine deutliche Verringerung der Mortalität [11]. Eine weitere Studie von Murphy et al. konnte zeigen, dass die NIV eine erneute Exazerbation und stationäre Wiederaufnahme im Vergleich zur Sauerstoffstandardtherapie vermindern kann [12]. Allerdings ist in diesem Kontext die Studie von Struik et al. zu erwähnen, welche wiederlegte, dass Patienten mit einer akut hyperkapnischen Exazerbation einer COPD von der sofortigen Einleitung einer NIV profitieren [13]. Wird die NIV jedoch bei Patienten mit anhaltend stabil hyperkapnischer COPD angewandt, reichen die Effekte von einer Verbesserung der Atemnot, der Lungenfunktion, der Blutgase und der Gehstrecke bis hin zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [14].

Bei thorakal restriktiven Erkrankungen hat die NIV im chronischen Setting ebenso einen Stellenwert. Auch hier können die Dyspnoe, die Blutgase, die Lebensqualität und die Belastbarkeit positiv beeinflusst werden [14]. Zudem wird durch die NIV die Hospitalisierungsdauer gesenkt und das Langzeitüberleben verbessert [15, 16].

Allerdings existieren auch bei der chronisch ventilatorischen Insuffizienz Daten hinsichtlich der Intoleranz der Atmungsunterstützung. In der Arbeit von Tissot et al. wurden 264 Patienten

mit obstruktiven und restriktiven Atmungseinschränkungen untersucht, 82 Patienten waren älter als 75 Jahre. In der Gesamtstudie wurde eine Verbesserung der arteriellen Blutgase nach 6 Monaten gefunden. Es zeigte sich in der Studie, dass trotz einer ausreichenden Beatmungsdauer (7 ± 3 Stunden) und eines suffizienten Beatmungsdrucks (IPAP von 19,9 mbar, EPAP 8,1 mbar) eine Intoleranz der NIV bei 11 Patienten über 75 Jahre (13%) und bei 14 Patienten unterhalb von 75 Jahren (8%) bestand. Weiterhin wurde in der Studie eine „nicht adhärente“ Gruppe definiert, welche die NIV ablehnte, die Behandlung beendete oder die NIV weniger als 4 Stunden/Nacht innerhalb der Studienzeit von 6 Monaten nutzte. Hier waren 34% der älteren Patienten und 26% der jüngeren Patienten wiederzufinden [17].

Zusammenfassend zeigt dies, dass die NIV in bestimmten Indikationen ein unabdingbares und lebensrettendes Verfahren darstellt. Allerdings ist die Eignung nicht bei jeder respiratorischen Insuffizienz belegt und wird zudem auch in einem relevanten Prozentsatz von Patienten nicht toleriert. Ein Problem stellt außerdem die nicht flächendeckende Nutzung der NIV in klaren Indikationen dar. Gründe hierfür mögen die unzureichende Verfügbarkeit eines suffizienten Einsatzes der NIV durch örtliche oder personelle Limitierungen sein.

Der nasale High-Flow

Der nasale High-Flow (NHF) wurde zunächst in der Pädiatrie eingesetzt und untersucht. Hier zeigte sich, dass die Wirkungen denen eines nasalen CPAP ähneln und auf die Prognose pädiatrischer Patienten einen positiven Einfluss haben [18]. Der NHF ist vom Prinzip her die Applikation eines angewärmten angefeuchteten Luftstroms mit bei Erwachsenen erreichbaren 60 Liter/Minute, welcher über eine spezialisierte Nasensonde dem Patienten zugeführt wird. Die hohen Flussraten können jedoch nur durch eine nahezu 100%ige Anfeuchtung und eine ausreichende Anwärmung der applizierten Luft toleriert werden, die so gesteuert sein muss, dass es in der Nase nicht zum Abkühlen unter den Taupunkt kommt. Dabei gilt der Einsatz hoher Flussraten eher bei akut respiratorisch insuffizienten Patienten als empfehlenswert und tolerabel, während sich die Flussraten bei chronisch respiratorisch insuffizienten Patienten eher in dem Bereich von $<30 - 35$ Liter/Minute befinden. Für die NHF-Applikation existieren diverse Geräte, welche prinzipiell eine Turbine, einen sehr leistungsfähigen Befeuchter sowie eine sensitive Steuerungseinheit vereinen. Der Luftstrom kann alternativ zu einer Turbine durch einen Wandanschluss in das Gerät eingebracht werden.

Erste Vorstellungen über den Wirkmechanismus kategorisierten den NHF ursprünglich als Druckgenerator ähnlich einem nasalen CPAP. Hierzu durchgeführte Untersuchungen zeigten einen Anstieg des Atemwegmitteldrucks [19]. Allerdings waren die erreichten Drücke deutlich geringer als bei einem moderaten nasalen CPAP bzw. einer nasalen NIV [20]. Weiterhin erfolgten physiologische Untersuchungen, welche eine Erhöhung des endexpiratorischen Lungenvolumens nachwiesen. Die durch den NHF rekrutierten Volumina waren jedoch nur ein Bruchteil dessen, was eine Erhöhung des positiven end-expiratorischen Druckes (PEEP) um 5 mbar erbrachte [21, 22].

Trotz der nur geringen Anhebung des Atemwegmitteldruckes zeigt der NHF positive Wirkungen auf das Atemmuster mit Anstieg des Atemzugvolumens, einer Absenkung der Atemfrequenz und einem Abfall des Atemminutenvolumens [20].

Insbesondere führt die Absenkung der Atemfrequenz mit Anstieg des Tidalvolumens zu einer am rapid shallow breathing index (RSBI) gemessenen Entlastung der Atemmuskulatur [20]. Diese Reduktion der Atemarbeit wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen invasiv nachgewiesen [23, 24].

Eine wesentliche Komponente des NHF ist die Auswaschung des Totraumes. Hierdurch kann das in den (oberen) Atemwegen akkumulierte CO_2 eliminiert und so nicht mehr rückgeatmet werden. In einer Studie von Frizzola et al. wurde dies an neugeborenen Schweinen demonstriert. Den künstlich ventilatorisch insuffizienten Tieren wurden mit NHF-Sonden beide Nasenlöcher verschlossen und ein Fluss eingeleitet. Bei einem Teil der Tiere wurde der Fluss jedoch nur durch ein verschlossenes Nasenloch appliziert. Die CO_2 -Elimination war wirkungsvoller mit einem obturierten und einem offenen Nasenloch, obwohl der Atemwegsdruck dabei niedriger war [25]. Studien an Menschen konnten die Effektivität der Auswaschung bestätigen und visualisieren [26]. Bei hyperkapnischen Patienten mit COPD konnte ein Absinken des kapillären pCO_2 nachgewiesen werden [27].

Das aktive Einbringen des Luft-(Sauerstoff-)Gemisches in die Atemwege stellt de facto eine Reduktion des physiologischen Totraumes dar. Diese Reduktion des Totraumes reduziert die Volumenarbeit der Ventilation und die zur Atmung eingesetzte Energie und resultiert daher in einer Reduktion der Atemsarbeit [28].

Trotz dieser Erkenntnisse wird der NHF noch häufig als reines Sauerstoffapplikationssystem betrachtet. Diese Betrachtung deckt jedoch nur einen Teil der Wirkungen des NHF ab, ist aber im Vergleich zur Standardsauerstoffapplikation von enormer Bedeutung. Haben Patienten eine akute respiratorische Insuffizienz mit Hypoxämie, können sie ihren inspiratorischen Atemwegsfluss bis auf 130 Liter/Minute steigern [29]. In dieser Situation wird durch Low-Flow-Sauerstoffsysteme der inspiratorische Sauerstoffbedarf nur unzureichend gedeckt. Dies geschieht einmal durch die verkürzte Expiration und damit unzureichende Auffüllung des Nasopharynx mit Sauerstoff. Andererseits kommt es durch den von dem Patienten generierten Luftsog zu einer zusätzlichen Beimischung von Raumluft. Damit sinkt die Konzentration des Sauerstoffs an dem gesamten Atemzugvolumen, und der endobronchiale FiO_2 fällt ab.

Durch den NHF kann somit die Oxygenierung gerade bei höheren Atemfrequenzen bzw. höheren Tidalvolumina stabilisiert werden. Dies zeigten die Modellstudien zweier Autoren [30, 31]. Dabei fiel die Oxygenierung unter Einsatz von Low-Flow-Sauerstoffsystemen bei höheren Atemfrequenzen ab. Der NHF konnte im Gegensatz dazu die inspiratorisch benötigte Sauerstoffkonzentration bei hohen Atemfrequenzen stabil halten. Um diesen Effekt zu erreichen, mussten natürlich ausreichend hohe NHF-Flussraten verwendet werden. Klinische Studien bestätigten diese in den Modellstudien gemessenen Daten. Bei niedrigeren Atemfrequenzen war der Oxygenisierungsvorteil des NHF in Studien nicht messbar (► **Tab. 2**). Damit ist

► **Tab. 2** Vergleich verschiedener Studien hinsichtlich des Oxygenierungsvorteiles des NHF im Vergleich zur Sauerstofftherapie geordnet nach der Atemfrequenz.

Autor	NHF verbessert Oxygenierung	Atemfrequenz
Lenglet 2012 [32]	Ja	28
Sztrympf 2012 [33]	Ja	> 28
Mauri 2017 [22]	ja	24
Corley 2011 [34]	ja	21
Parke 2011 [35]	nein	18–21
Parke 2013 [36]	nein	16
Corley 2015 [37]	nein	16

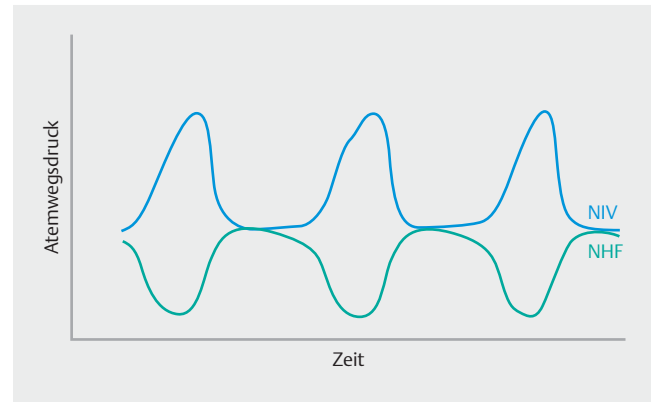
► **Tab. 3** Vergleich der physiologischen Wirkungen von NHF und NIV.

	NIV	NHF
Fluss	variabel	kontinuierlich
inspiratorischer Druck	bestimmbar/hoch (z. B. 20 mbar)	nicht bestimmbar/niedrig (z. B. 2 mbar)
expiratorischer Druck	bestimmbar/niedrig (z. B. 5 mbar)	nicht bestimmbar/niedrig, aber höher als inspiratorisch (z. B. 3–5 mbar)
Volumen	variabel, Grenzen bestimmbar	konstant
Luftfeuchte	variabel	gesättigt
Interface	geschlossen	offen
Temperatur	variabel	31–37 °C

gut erklärbar, dass der NHF bei der akut hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz ein überlegenes System zur Applikation von Sauerstoff darstellt.

Physiologische Erwägungen zum Einsatz von NHF und NIV

Einer der augenfälligsten Unterschiede des NHF zur NIV ist die Abdichtung des Atemweges. Diese ist die Grundlage der druckbasierten Atemunterstützung bei der NIV. Der Aufbau eines positiven Atemwegdruckes ermöglicht das Bewegen eines Gasvolumens in alveoläre Richtung und expiratorisch eine Schienung des Atemweges. Der NHF ist im Gegensatz zur NIV ein komplett offenes System mit hohem Fluss in den oberen Atemwegen, großer Leckage und nur sehr geringem Überdruck. Dieser wesentliche Unterschied zwischen beiden Systemen macht eine differenzierte Betrachtung der physiologischen Wirkungen von NHF und NIV unerlässlich (► **Tab. 3**).



► **Abb. 1** Atemwegsdruckverläufe unter NHF und NIV.

Generierung eines positiven Atemwegdruckes/ alveoläres Recruitment

Einer der wesentlichen Unterschiede zwischen NIV und NHF ist die Höhe des generierten Atemwegdruckes. Dabei ist der durch den NHF erreichte Druck deutlich niedriger und in der Expiration höher als in der Inspiration; ein Umstand, der bei der NIV gegenteilig ist (► **Abb. 1**). Damit ähnelt das Druckmuster des NHF eher einem physiologischen Atemmuster.

Der Nachweis eines etwas erhöhten Atemwegsdruckes führte zu der Vermutung, dass auch beim NHF ein alveoläres Recruitment eine wesentliche Rolle spielt. In einer Studie von Riera et al. wurde eine Erhöhung des endexpiratorischen Lungenvolumens (EELV) an gesunden Probanden nachgewiesen [38]. Die Arbeit von Mauri et al. quantifizierte diesen Effekt an 17 Patienten mit akut hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz. Gemessen am globalen EELV wurde unter einem NHF-Fluss von 45 l/min ein Volumen von zusätzlich 115 ml erreicht [22]. Die gleiche Arbeitsgruppe untersuchte die Auswirkungen einer Erhöhung des PEEP auf das EELV bei intubierten Patienten. In dieser Arbeit wurden bei einer Erhöhung des PEEP um 5 cm H₂O deutlich höhere Volumina generiert (► **Tab. 4**) [21].

Damit wird klar, dass die Atemwegsdruckerhöhung und damit eine Zunahme des Tidalvolumens, und möglicherweise auch eine gewisse alveoläre Rekrutierung, unter NHF zwar möglich ist, aber bei weitem nicht an die Werte eines abgedichteten Systems herankommt. Aus verschiedenen Studien lässt sich abschätzen, dass ca. 1 mbar Druckerhöhung pro 10 l/min Fluss-erhöhung beim NHF erreicht wird. Selbst dieser Druck wird nur dann erreicht, wenn der Mund geschlossen bleibt. Somit ist der NHF in Fällen, wo eine Schienung des Atemweges bzw. eine intrabronchiale oder intrathorakale Druckerhöhung notwendig ist, wenig effektiv.

CO₂-Rückatmung und Auswascheffekt

Bei der NIV schafft die Beatmungs- und Nasenbrille zusammen mit weiteren Anbauten einen zusätzlichen Totraum, den man als „apparatus dead space“ bezeichnet. Die hierdurch erhöhte Gefahr einer CO₂-Rückatmung wird durch eine hohe Atemfrequenz, ein geringes Atemzugvolumen und ein hohes endtidales CO₂ bei der NIV verstärkt. Um dies zu vermindern, ist es notwendig, das

► **Tab. 4** Vergleich des Anstieges des EELV unter NHF und CPAP [21, 22].

Mauri et al. 2016	PEEP 7 cm H ₂ O	PEEP 12 cm H ₂ O		
EELV (ml)	Baseline	460 ± 177		
Mauri et al. 2017	Face mask	NHF 30l/min	NHF 45l/min	NHF 60l/min
EELV (ml)	Baseline	74 ± 174	115 ± 142	230 ± 237

geeignete Equipment für den jeweiligen Patienten zu wählen. NIV-Beatmungsmasken sind mit einer berechneten Leckage oder einem Ausatemventil versehen, um die Auswaschung CO₂-angereicherter expirierter Luft zu garantieren, ohne zu viel Druckverlust in Kauf nehmen zu müssen. Zusätzlich kann durch Zwei-Schlauchsysteme, Masken mit optimalem Exhalationsport und einem geringeren Maskentotraum die CO₂-Rückatmung verbessert werden [39, 40]. Handelt es sich um ein Leckagesystem, ist die Auswaschung des Maskentotraumes durch einen niedrigen druckbasierten Flow (EPAP) effektiv [41]. Bei diesen Systemen spielen insbesondere die Art und Position der Ausatemöffnungen eine wesentliche Rolle. Bei Beachtung dieser Maßnahmen ist die Gefahr einer CO₂-Rückatmung gering.

Besonders klar wird die Bedeutung der vermehrten CO₂-Auswaschung bei Beatmungshelmen. Infolge des sehr großen „apparatus dead space“ in einem Beatmungshelm kann es insbesondere bei der CPAP-Atmungsunterstützung zu einer relevanten CO₂-Rückatmung kommen. Um diese zu vermeiden, benötigt man eine größere Leckage und einen entsprechend höheren Luftfluss, der neben der Druckgenerierung auch für eine ausreichende CO₂-Auswaschung sorgt. Ebenso kann eine Vergrößerung des Atemauslasses (oder -ventiles) zu einer Verminderung der CO₂-Rückatmung führen [42, 43]. Beim NHF existiert kein „apparatus dead space“, und der hohe Fluss führt zu einer Auswaschung des CO₂ im Respirationstrakt.

Im Gegensatz hierzu ist die permanente Auswaschung eine wichtige Eigenschaft des NHF, welche sich klinisch bemerkbar macht. Somit führt eine Erhöhung der Leckage bei gleichbleibendem Fluss tatsächlich zu einer Reduktion des kapillären bzw. arteriellen pCO₂ (► **Abb. 2**) [25, 27].

Atemarbeit und Totraumüberwindung

Eine klare Gemeinsamkeit beider Systeme ist die Überwindung des Totraumes. Durch das aktive Einbringen von Luft oder eines Luft-Sauerstoff-Gemisches werden Teile der Atemwege mit Einatemluft aufgefüllt. Dies hat zur Folge, dass die Atemmuskelpumpe weniger Kraft aufbringen muss, um diesen Teil der Atemwege zu belüften. Damit kann die verbleibende Muskelkraft zur Aufrechterhaltung oder Steigerung der alveolären Ventilation genutzt werden. Ausdruck dessen ist der Abfall des pCO₂ und die Absenkung der Atemfrequenz. Ebenso ist für beide Systeme eine Reduktion der Atemungsarbeit nachgewiesen [20, 23, 24, 28, 44].

Differenzialtherapie NIV/NHF bei akut hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

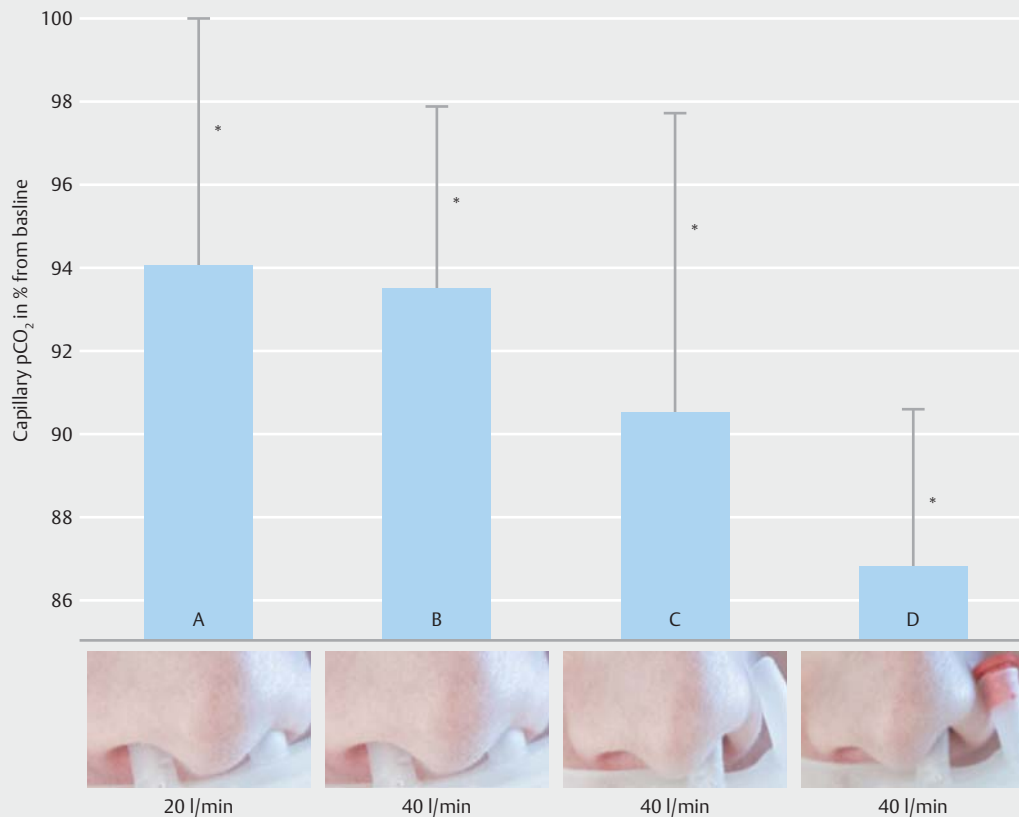
Die neu aufgetretene hypoxämische respiratorische Insuffizienz wird als Atmungsversagen ohne eine zugrundeliegende chronische Atemwegserkrankung definiert. Die Patienten in dieser Gruppe haben meist eine signifikante Hypoxämie und deutlich erhöhte Atemfrequenzen. Das Lungenödem und das Postextubationsversagen werden dieser Gruppe nicht zugerechnet. Diese Patienten haben aufgrund der Atmungsanstrengungen ein erhöhtes Risiko für ein ventilatorisches Versagen. Das Ziel einer symptomatischen Verbesserung des alveolären Gasaustausches, damit der Hypoxämie und die Unterstützung der angestregten Atemmuskulatur bilden die pathophysiologische Grundlage für den präventiven Einsatz der NIV.

In klinischen Studien war die NIV in der Lage, die Intubationsrate im Vergleich zur konventionellen Sauerstofftherapie bei Patienten mit mildem ARDS zu verringern [45, 46]. Bei der ambulant erworbenen Pneumonie sind frühzeitige Verbesserungen der Blutgase beschrieben worden. Allerdings wurden die erwarteten Endpunkte in den Studien nicht erreicht [47]. Studien, welche einen Benefit der NIV bei der Pneumonie zeigten, schlossen meist sehr ausgesuchte Gruppen von Patienten ein, welche keine Organdysfunktion oder Komorbiditäten aufwiesen [48–50].

Trotz des positiven Effektes der NIV besteht die Gefahr einer unkontrollierten Erhöhung des Tidalvolumens. Diese kann zu einem Ventilator-induzierten Lungenschaden führen (VILI). In der LUNG-SAFE-Studie war eine erhöhte Mortalität unter NIV bei einem paO₂/FiO₂ unter 150 mmHg nachweisbar [51, 52]. Ebenso ist eine ausreichende Reduktion der Atemungsarbeit wie etwa bei der hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz beim hypoxämischen ARF nicht klar belegt. Studien haben auch gezeigt, dass das NIV-Versagen ein Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität in dieser Patientengruppe ist [53].

Zusammenfassend kann derzeit keine klare Empfehlung zum Einsatz der NIV bei der neu aufgetretenen hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz ausgesprochen werden. Dazu trägt auch die erhebliche Heterogenität der Patienten bei, die bisher unter diesem Oberbegriff in Studien eingeschlossen wurden. Trotzdem kann ein Therapieversuch gerechtfertigt sein.

In dieser Situation bietet sich der NHF als eine Alternative an. 2019 wurde eine Metaanalyse publiziert, welche den NHF mit konventioneller Sauerstofftherapie verglich. Die 9 berücksichtigten Studien schlossen zwischen 14 und 776 Patienten ein, eine Studie nutzte ein Cross-over-Design. Hier zeigte sich in



► **Abb. 2** pCO₂-Abfall unter NHF bei verschiedenen Fluss-/Leckagekombinationen. Aus: Bräunlich J, Mauersberger F, Wirtz H. Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 14, <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

den Endpunkten, dass der NHF, verglichen mit der konventionellen Sauerstofftherapie, keinen Effekt auf die Mortalität hat (RR 0,94, 95%, KI 0,67–1,31). Allerdings reduzierte der NHF die Notwendigkeit der invasiven Beatmung im Vergleich zur Sauerstofftherapie (RR 0,85, 95%, KI 0,74–0,99). Daraus ergibt sich eine NNT von 23. Zusätzlich reduzierte NHF die Notwendigkeit einer Therapieeskalation (RR 0,71, 95%, KI 0,51–0,98). Folglich müssen 11 Patienten behandelt werden, um eine Therapieeskalation zu verhindern. Auf die Länge des Intensivaufenthaltes oder den Aufenthalt im Krankenhaus allgemein wirkte sich die NHF-Behandlung im Vergleich zur Sauerstofftherapie nicht aus. Der NHF veränderte auch nicht das Komfortgefühl oder die Dyspnoe der Patienten [54].

Die meisten Patientendaten stammen in dieser Metaanalyse aus der Untersuchung von Frat et al. Hier wurden konventioneller Sauerstoff, NIV und NHF bei 310 Patienten mit einer akut hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz (paO₂/FiO₂ unter 300) miteinander verglichen. Der überwiegende Teil der Patienten hatte eine Pneumonie. Es zeigte sich in der gesamten Gruppe kein Unterschied hinsichtlich der Intubationsrate. Lediglich in der Subgruppenanalyse der Patienten mit einem paO₂/FiO₂ unter 200 war die Intubationsrate durch den NHF reduziert. Ebenso war die Mortalität vermindert [55]. Diese Studie scheint auf den ersten Blick ein klares Signal zu senden, allerdings wur-

den hier keine gut definierten Behandlungsgruppen miteinander verglichen. Patienten mit einer NIV war es gestattet, den NHF während der NIV-Pausen zu verwenden. Ebenso waren die Nutzungszeiten zwischen NIV und NHF sehr unterschiedlich, sodass auch die längere Behandlung mit dem NHF eine Rolle gespielt haben könnte.

Die Studie von Rittayamai et al. schloss 40 Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz in einer Notaufnahme ein. Nach einer Stunde zeigte sich eine Verbesserung der Dyspnoe im Vergleich zur Sauerstofftherapie [56].

Verschiedene Metaanalysen bewerten den Stellenwert des NHF im Vergleich zur NIV. Diese beschrieben keinen Benefit für den NHF außer einer verbesserten Dyspnoe und einem Absinken der Atemfrequenz. Ein Teil der Analysen schloss auch postoperative und post-interventionelle Patienten ein [57–59]. Aufgrund dieser Mischung unterschiedlichster respiratorischer Zustände muss die Aussagekraft dieser Analysen bez. des neu aufgetretenen akut hypoxämischen respiratorischen Versagens mit Einschränkung angesehen werden.

Einen interessanten Ansatz zur Voraussage eines NHF-Versagens lieferten Roca et al. Diese untersuchten den ROX-Index (SO₂/FiO₂ zur Atemfrequenz) bei Einsatz des NHF. Der Anstieg des ermittelten Wertes (>4,88) führte zu einer Absenkung der Wahrscheinlichkeit eines Versagens der NHF-Therapie

und zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Intubation [60]. Damit besteht für den NHF ein früher und leicht zu messender Erfolgsparameter.

Fazit

Derzeit gibt es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz der NIV bei der akuten hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz. Dies gilt auch für den NHF. Dabei sind die Daten der NIV durch die ausgeprägte Heterogenität der untersuchten Patienten beeinflusst. Trotzdem kann ein Therapieversuch erwogen werden. Für den NHF liegen noch keine ausreichenden Daten vor. Allerdings zeigten beide Systeme eine Reduktion der Intubationsrate im Vergleich zur Standardsauerstofftherapie in einzelnen Studien. Beide Systeme sind daher offensichtlich für den Einsatz bei einem Teil der Patienten geeignet, ohne dass der genaue Einsatzbereich definiert werden kann. Insgesamt sollte man sich an den physiologisch sinnvollen bzw. zu erreichenden Zielen orientieren. Für den Einsatz bei erhöhten Atemfrequenzen, welche die Sauerstoffzumischung von Low-Flow-Sauerstoffsystemen ineffektiv machen, ist der NHF sicher eine gute Alternative. Eine mit guter Evidenz vergleichende Bewertung der Effektivität beider Systeme steht noch aus.

Differenzialtherapie NIV/NHF bei immunkompromittierten Patienten

Aktuell gibt es Empfehlungen zur Nutzung der NIV in dieser Patientengruppe [5]. Verschiedene Studien zeigten einen klinischen Benefit bei Nutzung der NIV [61–63]. Durch den Einsatz konnten die Mortalität und Intubationsrate gesenkt werden. Allerdings wies eine andere Studie bei 374 Patienten nach, dass kein zusätzlicher Effekt gegenüber einer reinen Sauerstofftherapie bei der Reduktion der 28-Tage-Mortalität existiert [64]. Gleiche Befunde ergab die Post-hoc-Analyse von Frat et al. [65].

Eine Atemunterstützung mittels NHF zeigte bei immunsupprimierten Patienten in ersten Untersuchungen günstige Ergebnisse. In der EPHRAIM-Studie wurden 1611 Patienten mit Sauerstoff, dem NHF, der NIV oder NHF + NIV behandelt. Durch den Einsatz des NHF wurde die Intubationsrate gesenkt. Die Mortalität konnte in keiner Gruppe reduziert werden. Eine Atemunterstützung mittels NIV bewirkte stattdessen in dieser Studie keinen klinischen Benefit [66]. Gefolgt wurde diese Untersuchung von der HIGH-Studie mit dem primären Endpunkt der 28-Tage-Mortalität. In die Studie wurden 778 Patienten eingeschlossen und der NHF mit einer Standard-Sauerstofftherapie verglichen. Bei beiden Gruppen war eine vergleichbare Mortalität am Tag 28 nachweisbar (NHF: 35,6% vs. O₂: 36,1%). Ebenso war die Intubationsrate ohne Unterschied. Insgesamt zeigten sich eine verbesserte Oxygenierung und eine niedrigere Atemfrequenz nach 6 Stunden unter NHF [67].

Fazit

Der Einsatz der NIV sollte bei immunsupprimierten Patienten erwogen werden. Die Rolle des NHF in dieser Population ist derzeit noch ungeklärt.

Differenzialtherapie NIV/NHF beim respiratorischen Postextubationsversagen

Eine ganze Reihe von Studien illustriert die Effekte der NIV bei Patienten nach einer Extubation [5]. Hier zeigte die NIV eine Reduktion des Reintubationsrisikos im Vergleich zur Standardtherapie. Neben einer ganzen Reihe von anderen Studien ist der Benefit der NIV bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Reintubation gegeben. Allerdings ist der Einsatz der NIV bei Patienten mit niedrigem Risiko für ein respiratorisches Postextubationsversagen nicht empfehlenswert.

Zu beiden Situationen existieren bereits Studien mit dem NHF. In der ersten Studie von Hernandez et al. wurde der NHF mit der NIV bei 604 Patienten mit hohem Risiko für ein Postextubationsversagen verglichen. Hier zeigte der NHF keine Unterlegenheit gegenüber der NIV [68]. In einer weiteren Studie wurde der NHF der konventionellen Sauerstofftherapie bei niedrigem Risiko für ein Postextubationsversagen gegenübergestellt. Nach Einschluss von 527 Patienten konnte die Reintubationsrate durch Einsatz des NHF um 7,2% gesenkt werden [69]. Die Studie von Stephan et al. fand bei 830 kardiochirurgischen Patienten postoperativ hinsichtlich der Reintubationsrate ebenso keine Unterlegenheit des NHF im Vergleich zur NIV [70].

Fazit

Die NIV hat einen Stellenwert bei Patienten mit hohem Reintubationsrisiko, jedoch keinen Vorteil hinsichtlich der Reintubationsrate bei niedrigem Risiko. Die Datenlage ist jedoch noch relativ gering. Immerhin zeigten 2 hochrangig publizierte Studien, dass der NHF der NIV bei hohem Risiko für ein respiratorisches Postextubationsversagen nicht unterlegen ist. Der Sauerstoffstandardtherapie ist der NHF im Hinblick auf die Rate der Reintubationen zumindest im Falle eines eher niedrigen Reintubationsrisikos überlegen. Weitere Studien werden sicherlich helfen, die exakte Rolle des NHF nach einer Extubation weiter zu differenzieren.

Differenzialtherapie NIV/NHF beim azidotischen hyperkapnischen Atmungsversagen bei AECOPD

Wie bereits eingangs erwähnt, besteht beim azidotischen hyperkapnischen Atmungsversagen bei der COPD eine sehr gute Evidenz für den Einsatz der NIV [5]. Die NIV führte hier zu einem deutlich verbesserten Überleben der Patienten, indem es die Intubationsrate und weitere günstige Endpunkte beeinflusste. Allerdings können bis zu 11% der Patienten trotz dieses Benefits mit einer NIV nicht behandelt werden [7]. Diesen Patienten steht keine alternative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.

Bräunlich et al. publizierten 2018 eine Studie, in welcher Patienten nach einem erfolglosen NIV-Versuch mit NHF statt dem sonst üblichen Standardsauerstofftherapiert wurden. Es zeigte sich, dass unter dem NHF die Hyperkapnie rückläufig war und dass selbst bei azidotischen Patienten der pH-Wert anstieg [71]. Da diese Pilotstudie keine Kontrollgruppe aufwies,

bleibt zunächst unklar, ob eine Verbesserung auch ohne NHF-Unterstützung eingetreten wäre.

Fazit

Außer Fallberichten und einer retrospektiven Evaluierung existieren derzeit keine Daten für den Einsatz des NHF in dieser Patientengruppe. Lediglich bei NIV-Intoleranz und fehlender Indikation für eine Intubation kann der NHF als ultima ratio eingesetzt werden. Die NIV ist der unbestrittene Standard.

Differenzialtherapie NIV/NHF bei stabil chronisch ventilatorisch insuffizienter COPD

Die NIV hat in verschiedenen Studien gezeigt, dass die stabil hyperkapnische respiratorische Insuffizienz bei Patienten mit COPD günstig beeinflusst wird. Die Studie von Köhnlein et al. randomisierte 195 Patienten in eine NIV-Gruppe vs. einer Gruppe mit Sauerstoffgabe über 12 Monate. Durch den Einsatz der NIV wurde die Mortalität deutlich gesenkt [11]. Die Studie von Murphy et al. untersuchte bei 116 Patienten den Einfluss der NIV in der gleichen Patientengruppe auf die Exazerbations- und Wiederaufnahmerate. In der Untersuchung konnte das Risiko für den kombinierten Endpunkt einer erneuten Hospitalisierung/Tod um 17% gesenkt werden [12]. Trotz dieser exzellenten Studienergebnisse gibt es einen nicht vernachlässigbaren Anteil von Patienten, welche eine NIV nicht tolerieren [17].

Verschiedene Studien zeigten eine Absenkung des $p\text{CO}_2$ bei Patienten mit einer stabil hyperkapnischen COPD [20, 23, 72, 73]. Die multizentrische randomisierte Studie TIBICO, welche kürzlich publiziert wurde, untersuchte die Absenkung des $p\text{CO}_2$ bei 104 stabil hyperkapnischen COPD-Patienten. Studienteilnehmer wurden in einem Cross-over-Design 6 Wochen mit einer NIV und 6 Wochen mit dem NHF beatmet. Die Patienten der NIV-Gruppe hatten durchschnittlich einen IPAP von $20,5 \pm 3,6$ cm H_2O und EPAP von $4,6 \pm 1,2$ cm H_2O . Die Patienten im NHF-Arm wurden mit einem Fluss von 20 Liter/Minute unterstützt. Insgesamt nutzten die Patienten den NHF mit 5,2 Stunden länger als die NIV mit 3,9 Stunden. Die $p\text{CO}_2$ -Level sanken um 2,8 mmHg (4,7%) unter Nutzung des NHF und 4,2 mmHg (7,1%) unter Nutzung der NIV ab. Der NHF war der NIV in der Studie nicht unterlegen. Es zeigte sich außerdem eine signifikante Reduktion der Atemfrequenz unter NHF, eine Reduktion des Base excess und HCO_3^- unter beiden Devices und insbesondere eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität in beiden Gruppen (► **Abb. 3**) [74].

Zu dieser Studie ist zu anmerken, dass hier eine suffiziente NIV verwendet wurde, welche nur sehr geringe Unterschiede in den Druckeinstellungen und $p\text{CO}_2$ -Absenkungen im Vergleich zu den Studien von Köhnlein et al. und Murphy et al. zeigt. Demgegenüber wurde eine (damals verfügbare) NHF-Device mit lediglich einem Fluss von 20 Liter/Minute verwendet. Damit bleibt es spekulativ, ob das Ergebnis zugunsten des NHF bei Nutzung eines höheren Flusses ausgefallen wäre. Physiologische Studien sprechen dafür, dass die $p\text{CO}_2$ -Absenkung bei Erhöhung des Flusses effektiver ist [20].

In der dänischen Studie von Stooregard et al. wurde die Exazerbationsrate unter NHF untersucht. Hier zeigte sich ein Trend zu einer Reduktion der Exazerbationsrate bei Patienten mit COPD [75]. In der Studie von Rea et al. wurden Patienten mit Bronchiektasen mit dem NHF über 12 Monate unterstützt. Auch dabei wurden positive Effekte auf die Exazerbationsrate sichtbar [76].

Fazit

Der Stellenwert der NIV bei der akut azidotischen respiratorischen Insuffizienz ist unbestritten. Der NHF käme hier derzeit lediglich bei Intoleranz der NIV in Betracht. Weitere Daten liegen nicht vor. Hinsichtlich der chronisch hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz hat sich der NHF bisher in einer Studie als nicht unterlegen gezeigt. Somit stellt er eine mögliche Alternative zur NIV-Beatmung dar. Ob ähnliche Endpunkte wie die Absenkung der Mortalität und die Verminderung der Wiederaufnahmerate erreicht werden können, ist unklar.

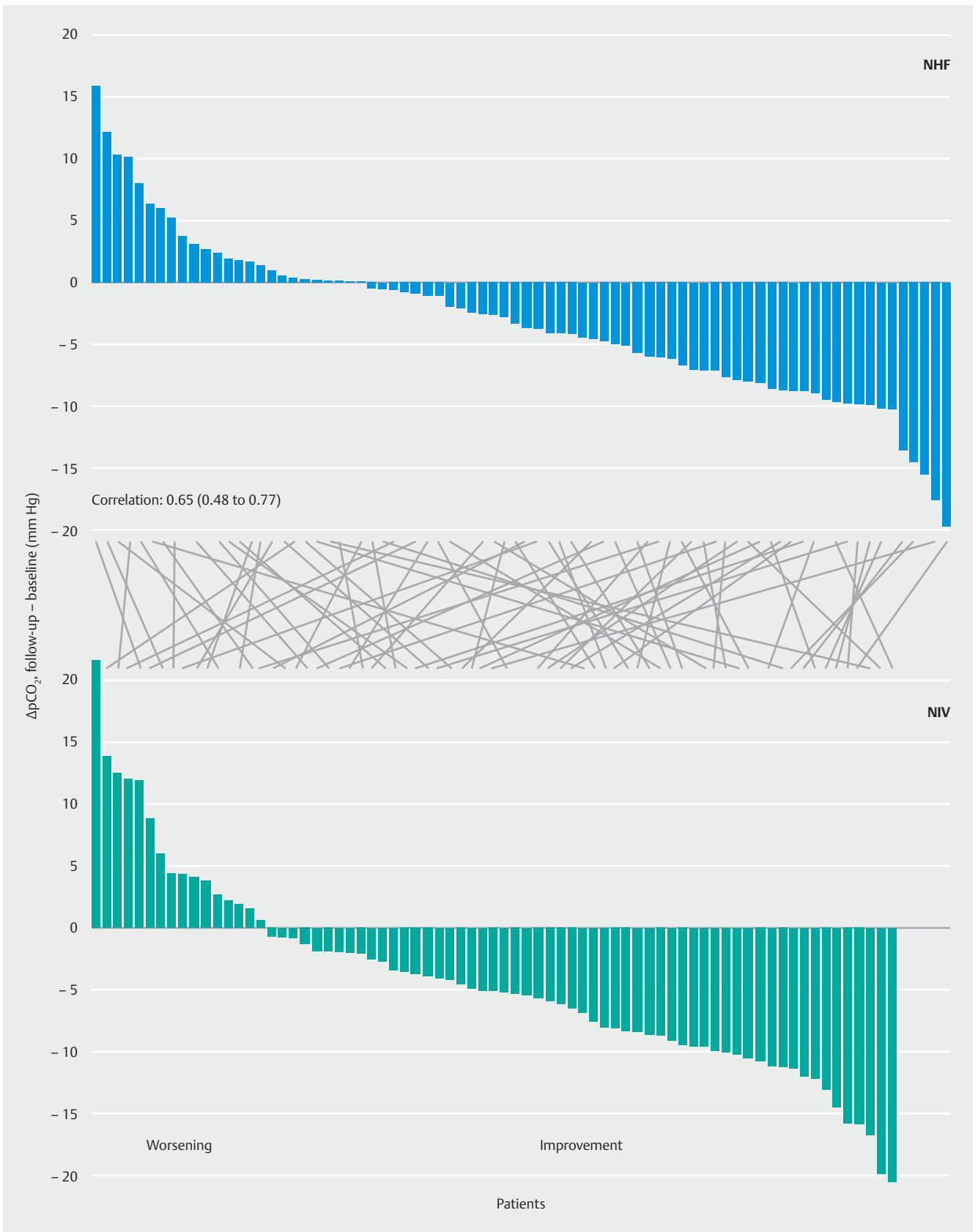
Andere Indikationen

Der NHF wurde bereits in einer Vielzahl von Indikationen und während Interventionen geprüft (apnoeische Oxygenierung, Bronchoskopie, pulmonale Hypertonie usw.). Hier existieren jedoch oft nur sehr kleine Beobachtungen. Bei einigen Indikationen ist die Datenlage infolge weniger Studien so gering, dass derzeit keine Aussage getroffen werden kann. Als Beispiel kann der Einsatz von NHF vs. NIV bei der apnoeischen Oxygenierung dienen. Kleinere Studien zeigten einen Benefit des NHF im Vergleich zur NIV während des Intubationsprozesses [77]. Eine Studie von Frat et al. bei 322 Patienten zeigte keinen Benefit beider System hinsichtlich der Verminderung von Entsättigungen [78]. Hier müssen weitere Studien abgewartet werden.

Schlussbemerkung

Die Daten für den Einsatz des NHF sind im Gegensatz zur NIV noch relativ lückenhaft. Mit fortschreitender Zeit und zunehmender Studienzahl wird manche Positionierung der beiden Methoden der Atemunterstützung klarer werden, auch in der Relation zueinander. Einige der inzwischen vorliegenden Studien zum NHF zeigen gute, zum Teil unerwartete Ergebnisse, welche von den Wirkungen einer klassischen nicht-invasiven Atemunterstützung nicht weit entfernt sind.

Schon heute ist der NHF einer Standard-Sauerstofftherapie beim akut hypoxämischen Atemungsversagen klar überlegen. Die Daten zum Einsatz beim Postextubationsversagen und bei der Hyperkapnie sind mindestens so, dass eine klinische Nutzung aussichtsreich erscheint. Andere Indikationen benötigen zusätzliche Studien, um den Stellenwert des NHF einschätzen zu können. Mithilfe dieser wird die Rolle des NHF genauso wie die der NIV in den letzten Jahrzehnten immer klarer definiert werden.



► **Abb. 3** Absenkung des kapillären pCO₂ nach 6-wöchiger Nutzung von NHF oder NIV bei stabil hyperkapnischen COPD-Patienten [74].

Interessenkonflikt

J. B. erhielt Vortragshonorare, Geräte und Reiseunterstützung der TNI medical AG.
H. W. erhielt Vortragshonorare und Geräte der TNI medical AG.

Literatur

- [1] Brochard L, Isabey D, Piquet J et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N Engl J Med* 1990; 323: 1523–1530
- [2] Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax* 2001; 56: 708–712
- [3] Antonelli M, Conti G, Rocco M et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 429–435
- [4] Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 1396–1405
- [5] 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: 1602426
- [6] Girou E. Association of Noninvasive Ventilation With Nosocomial Infections and Survival in Critically Ill Patients. *JAMA* 2000; 284: 2361–2367
- [7] Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD004104
- [8] Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; 47: 113–121
- [9] Roberts CM, Stone RA, Buckingham RJ et al. Acidosis, non-invasive ventilation and mortality in hospitalised COPD exacerbations. *Thorax* 2010; 66: 43–48
- [10] Gray A, Goodacre S, Newby DE et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359: 142–151
- [11] 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; 2: 698–705
- [12] 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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 212177–2186
- [13] Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM 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: 826–834
- [14] 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: 722–795
- [15] Leger P, Bedicam JM, Cornette A et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994; 105: 100–105
- [16] Simonds AK, Elliott MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax* 1995; 50: 604–609
- [17] Tissot A, Jaffre S, Gagnadoux F et al. Staffieri F, ed. Home Non-Invasive Ventilation Fails to Improve Quality of Life in the Elderly: Results from a Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0141156
- [18] Manley BJ, Manley BJ, Owen LS et al. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med* 2013; 369: 1425–1433
- [19] Parke R, McGuinness S, Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth* 2009; 103: 886–890
- [20] Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *COPD* 2016; 11: 1077–1085
- [21] Mauri T, Eronia N, Turrini C et al. Bedside assessment of the effects of positive end-expiratory pressure on lung inflation and recruitment by the helium dilution technique and electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1576–1587
- [22] Mauri T, Alban L, Turrini C et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1453–1463
- [23] 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: 373–375
- [24] Delorme M, Bouchard P-A, Simon M et al. Effects of High-Flow Nasal Cannula on the Work of Breathing in Patients Recovering From Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med* 2017; 45: 1981–1988
- [25] Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME et al. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 67–74
- [26] Möller W, Feng S, Domanski U et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* 2017; 122: 191–197
- [27] Bräunlich J, Mauersberger F, Wirtz H. Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. *BMC Pulm Med* 2018; 18: 14
- [28] 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. *Eur Respir J* 2018; 51. doi:10.1183/13993003.02251-2017
- [29] Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1985; 63: 598–607
- [30] Chikata Y, Onodera M, Oto J et al. FIO₂ in an Adult Model Simulating High-Flow Nasal Cannula Therapy. *Respir Care* 2016; 62: 193–198
- [31] Wagstaff TAJ, Soni N. Performance of six types of oxygen delivery devices at varying respiratory rates. *Anaesthesia* 2007; 62: 492–503
- [32] Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C et al. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care* 2012; 57: 1873–1878
- [33] Sztrymf B, Messika J, Mayot T et al. 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: 324. e9–e13
- [34] Corley A, Caruana LR, Barnett AG et al. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011; 107: 998–1004
- [35] Parke RL, McGuinness SP, Eccleston ML. A preliminary randomized controlled trial to assess effectiveness of nasal high-flow oxygen in intensive care patients. *Respir Care* 2011; 56: 265–270
- [36] Parke R, McGuinness S, Dixon R et al. Open-label, phase II study of routine high-flow nasal oxygen therapy in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2013; 111: 925–931
- [37] Corley A, Bull T, Spooner AJ et al. Direct extubation onto high-flow nasal cannulae post-cardiac surgery versus standard treatment in patients with a BMI ≥ 30 : a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 887–894

- [38] Riera J, Pérez P, Cortés J et al. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care* 2013; 58: 589–596
- [39] Szkulmowski Z, Belkhouja K, Le Q-H et al. Bilevel positive airway pressure ventilation: factors influencing carbon dioxide rebreathing. *Intensive Care Med* 2010; 36: 688–691
- [40] Schettino GPP, Chatmongkolchart S, Hess DR et al. Position of exhalation port and mask design affect CO₂ rebreathing during noninvasive positive pressure ventilation*. *Crit Care Med* 2003; 31: 2178–2182
- [41] Ferguson GT, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1126–1135
- [42] Racca F, Appendini L, Gregoret C et al. Helmet ventilation and carbon dioxide rebreathing: effects of adding a leak at the helmet ports. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1461–1468
- [43] Taccone P, Hess D, Caironi P et al. Continuous positive airway pressure delivered with a “helmet”: Effects on carbon dioxide rebreathing*. *Crit Care Med* 2004; 32: 2090–2096
- [44] 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. *J Appl Physiol* 2017; 122: 82–88
- [45] Zhan Q, Sun B, Liang L et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 455–460
- [46] Ferguson ND, Fan E, Camporota L et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573–1582
- [47] Jolliet P, Abajo B, Pasquina P et al. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 812–821
- [48] Ferrer M, Esquinas A, Leon M et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438–1444
- [49] Brochard L, Lefebvre J-C, Cordioli RL et al. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 492–500
- [50] Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011; 183: E195–E214
- [51] Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R et al. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med* 1988; 15: 8–14
- [52] Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 67–77
- [53] Antonelli M, Conti G, Moro ML et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1718–1728
- [54] Rochweg B, Granton D, Wang DX et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45: 563–572
- [55] Frat J-P, Thille AW, Mercat A et al. Supplementary Appendix: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185–2196
- [56] Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujjwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respir Care* 2014; 59: 485–490
- [57] Lin S-M, Liu K-X, Lin Z-H et al. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; 131: 58–64
- [58] Maitra S, Som A, Bhattacharjee S et al. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: A meta-analysis and systematic review. *J Crit Care* 2016; 35: 138–144
- [59] Leeies M, Flynn E, Turgeon AF et al. High-flow oxygen via nasal cannulae in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; 6: 202–210
- [60] Roca O, Caralt B, Messika J et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1368–1376
- [61] Antonelli M, Conti G, Bui M et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 235–241
- [62] Elliott MW, Steven MH, Phillips GD et al. Non-invasive mechanical ventilation for acute respiratory failure. *BMJ* 1990; 300: 358–360
- [63] Adda M, Coquet I, Darmon M et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36: 2766–2772
- [64] Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure. *JAMA* 2015; 314: 1711–1719
- [65] Frat J-P, Ragot S, Girault C et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 646–652
- [66] Azoulay E, Pickkers P, Soares M et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1808–1819
- [67] Azoulay E, Lemiale V, Mokart D et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320: 2099–2107
- [68] Hernández G, Vaquero C, Colinas L et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 1565–1574
- [69] Hernández G, Vaquero C, González P et al. Supplementary Online content 2: Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354–1361
- [70] Stéphan F, Barrucand B, Petit P et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery. *JAMA* 2015; 313: 2331–2339
- [71] Bräunlich J, Wirtz H. Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD. *COPD* 2018; 13: 3895–3897
- [72] Bräunlich J, Beyer D, Mai D et al. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration* 2013; 85: 319–325
- [73] Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR et al. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71: 759–761
- [74] Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *COPD* 2019; 14: 1411–1421
- [75] Storgaard LH, Hockey H-U, Laursen BS et al. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *COPD* 2018; 13: 1195–1205

- [76] Rea H, McAuley S, Jayaram L et al. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease. *Respir Med* 2010; 104: 525–533
- [77] Jaber S, Monnin M, Girard M et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation pre-oxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1877–1887
- [78] Frat J-P, Ricard J-D, Quenot J-P et al. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 303–312