

Hot Topic

High-Flow-Sauerstofftherapie via Nasenkanüle – zunehmend eine Alternative zur Beatmung?

Hintergrund Auch wenn die invasive mechanische Beatmung bei akut respiratorischer Insuffizienz (ARI) einen zentralen Stellenwert in der Intensivmedizin hat, kann sie mit fatalen Komplikationen wie bspw. beatmungsinduzierter Lungenschädigung sowie Verletzungen der oberen Atemwege einhergehen oder zu einer Ventilator-assoziierten Pneumonie führen. In den vergangenen Jahren wurde für einige Krankheitsbilder gezeigt, dass vor allem die nicht-invasive Beatmung (NIV) gegenüber der invasiven Beatmung Vorteile aufweist und hier zu einem verbesserten Outcome der Patienten führt [1].

Pathophysiologie und Wirkmechanismen der Beatmung

Grundsätzlich besteht das respiratorische System aus 2 weitgehend unabhängig voneinander arbeitenden Kompartimenten. Hierbei steht das Lungenparenchym für den Gasaustausch und die Atempumpe für die Ventilation. Krankheiten, bei denen ein Versagen des Gasaustausches im Vordergrund steht, führen primär zur Hypoxämie; bei insuffizienter Atempumpe kommt es primär zur Hyperkapnie mit sekundärer Hypoxämie. Auf dieser Betrachtung beruhen 2 grund-

sätzlich verschiedene Therapieprinzipien (Abb. 1):

- ▶ Bei hyperkapnischer ARI führt eine Beatmung zur Verbesserung der Ventilation und Entlastung die Atempumpe.
- ▶ Bei der hypoxämischen ARI aufgrund eines Lungenschadens (z. B. bei Pneumonie) besteht primär die Indikation zur Sauerstofftherapie; bei schwergradiger hypoxämischer ARI (z. B. beim Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) besteht darüber hinaus die Indikation zur Beatmung mit dem Ziel der Eröffnung des Alveolarraumes.

High-Flow-Sauerstofftherapie

Seit über 100 Jahren wird Sauerstoff mit niedrigen Flussraten therapeutisch eingesetzt. Die Gabe von Sauerstoff ist eine wesentliche Behandlung der akuten und chronischen respiratorischen Insuffizienz; sie kommt auch in der Therapie bei Patienten mit Schock, Sepsis, Trauma oder Herzversagen zum Einsatz. Es stehen verschiedene Verfahren zur Sauerstoffapplikation bei spontan atmenden Patienten mit akutem Lungenversagen zur Verfügung. In jüngerer Vergangenheit wurde zunehmend die sog. High-Flow-Sauerstoffthe-

rapie via Nasenkanüle (NHFT) alternativ zur NIV oder der Sauerstofftherapie mit niedrigen Flüssen über eine Gesichtsmaske eingesetzt [2]. Die High-Flow-Sauerstofftherapie liefert erwärmten und befeuchteten Sauerstoff in hoher Konzentration über eine Nasenkanüle mit Flussraten von 40 bis 60 Liter pro Minute und wird subjektiv von den schwer erkrankten Patienten meistens gut toleriert.

Pathophysiologische Betrachtungen

Durch die High-Flow-Sauerstoffgabe wird einerseits ein positiver endexpiratorischer Druck erzeugt, andererseits wird die Atemarbeit durch Auswaschen von CO_2 und hiermit verbundener Verkleinerung des Totraumes reduziert [2, 3]. Dieses Phänomen wurde bereits früher in Studien zur transtrachealen Sauerstoffapplikation nachgewiesen [4–6]. Es bestehen Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhtem Totraum bei schwerer Hypoxämie und der Verschlechterung der Prognose; so wurde in einer Studie nachgewiesen, dass erhöhter Totraum bei schwerer Hypoxämie infolge ARDS mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [7]. Ein positiver Effekt der High-Flow-Sauerstoffgabe in der Behandlung von Neugeborenen mit respiratorischem Distress wurde nachgewiesen [8]. Bisher fehlte der Nachweis eines Effektes der High-Flow-Sauerstoffgabe im Vergleich zu den anderen Therapieformen bei akuter ARI in randomisiert und kontrollierten Studien.

High-Flow-Sauerstoffgabe bei akuter ARI

Vor diesem Hintergrund hat ein französisches Netzwerk [9] aktuell die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten und multizentrischen Studie mit 310 Patienten publiziert. In der Studie wurden NIV, die übliche Standard-Sauerstofftherapie und die High-Flow-Sauerstofftherapie bei Patienten mit akutem nicht-hyperkapnischem, hypoxämischen Lungenversagen

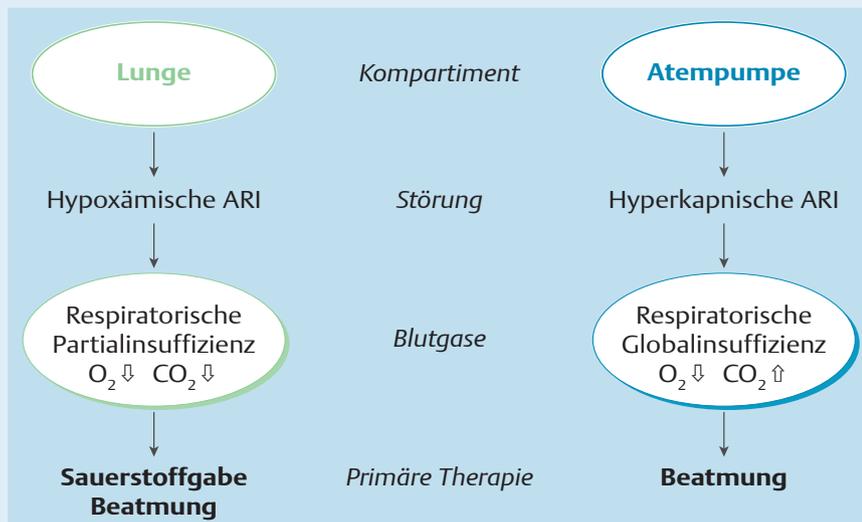


Abb.1 Das respiratorische System, Pathophysiologie und Therapieansätze. ARI: Akut respiratorische Insuffizienz.

verglichen. Wesentliche Ursache des akuten hypoxämischen Lungenversagens waren Pneumonien. Das akute hypoxämische Lungenversagen wurde definiert als das Verhältnis des Partialdrucks des arteriellen Sauerstoffs zum Anteil des eingeatmeten Sauerstoffs $[PaO_2/FiO_2] \leq 300$ mmHg. Der primäre Endpunkt, nämlich die Rate der Intubation, war bei Patienten mit High-Flow-Sauerstoff niedriger als bei denen, die mit Standard-Sauerstoff oder NIV therapiert wurden; dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (38 vs. 47 bzw. 50%; $p=0,18$).

In einer Post-hoc-Analyse, die 238 Patienten mit schwerer Hypoxämie zum Zeitpunkt der Randomisierung ($PaO_2:FiO_2 \leq 200$ mmHg) umfasste, war die Intubationsrate bei Patienten mit High-Flow-Sauerstoff im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen deutlich niedriger ($p=0,009$). Der High-Flow-Sauerstoff führte zur Abnahme der beatmungsfreien Tage und der 90-Tage-Sterblichkeit im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie ($p=0,046$) bzw. NIV ($p=0,006$). Verglichen mit den beiden anderen Therapieformen wurde Dyspnoe (gemessen anhand validierter Scores) durch die High-Flow-Sauerstoffgabe reduziert. Entsprechend einem postulierten Wirkmechanismus in Form der Abnahme des Totraums kam es durch High-Flow-Sauerstoffgabe zur Reduktion der Atemfrequenz.

Stärken und Limitationen der Studie

Vor allem unter methodischer Betrachtung hat diese Studie mehrere Stärken:

- ▶ Die Patienten der 3 Therapiegruppen sind gut gematcht.
- ▶ Die Intubationskriterien sind klar definiert.
- ▶ Die Randomisierung erfolgte bereits innerhalb von 3 Stunden nach Ermittlung der grundsätzlichen Eignung der Patienten für die Studie.
- ▶ Von der Studie wurden Patienten mit chronisch hyperkapnischem respiratorischem Atmungsversagen (d.h. $PaCO_2 > 45$ mmHg) ausgeschlossen.

Die Studie wies folgende methodische Limitationen auf:

- ▶ Eine Verblindung der Studie war nicht realisierbar.
- ▶ Einige Patienten mit unzureichendem Effekt von High-Flow- oder Standard-

Sauerstofftherapie wurden auf NIV umgestellt.

- ▶ Die Gesamtzahl der Patienten ($n=310$) war für das Design einer 3-armigen Studie relativ gering, so dass die positiven Effekte des primären Endpunktes „Intubationsrate“ keine statistische Signifikanz erreichte.

Mit einer ähnlichen Fragestellung wurden 2015 im JAMA die Ergebnisse einer randomisierten, multizentrischen Studie veröffentlicht, in der High-Flow-Sauerstofftherapie (50 L/min) mit NIV (Inspiratorischer Druck: 8 mbar, expiratorischer Druck: 4 mbar) bei kardiochirurgischen Patienten ($n=830$) verglichen worden war [10]. In dieser Studie unterschieden sich Therapieversagen und Mortalitätsrate beider Behandlungsgruppen nicht; mit anderen Worten: die High-Flow-Sauerstofftherapie war der NIV nicht unterlegen.

Konsequenzen für die klinische Praxis und offene Fragen

Die High-Flow-Sauerstoffgabe ist auf der Basis dieser Studien eine effektive Therapieform der leicht-mittelgradigen hypoxämischen ARI infolge einer Pneumonie. Diese Erkenntnis ist von klinischer Bedeutung. Mit den beiden Studien [9, 10] steht mit der High-Flow-Sauerstofftherapie neben invasiver Beatmung und NIV ein weiteres effektives Therapieverfahren der hypoxämischen ARI zur Verfügung. Vor allem durch die Vermeidung der Intubation wird bei oben aufgeführter Indikation die Mortalitätsrate durch Absenkung der Komplikationen der invasiven Beatmung, wie z.B. nosokomiale Infekte und Schock, vermindert.

Unter praktischen Aspekten besteht der wesentliche Vorteil der High-Flow-Sauerstofftherapie in der Einfachheit der Applikation und der hohen Akzeptanz durch die Patienten. Im Vergleich hierzu ist bei der NIV in der Therapie der hypoxämischen ARI die Adaptation des wachen Patienten an die Maske (bzw. den Helm) und den Beatmungsmodus relativ aufwendig. Zusätzlich kommt es bei längerer Anwendungsdauer der NIV nicht selten zu maskenbedingten Druckstellen im Gesicht.

Auf der Basis der aktuellen Studienlage zum Stellenwert der High-Flow-Sauerstofftherapie im Vergleich zur NIV bei der

hypoxämischen ARI bleiben manche Aspekte weiterhin offen. Grundsätzlich ist NIV weiterhin eine Therapieoption. So wurde kürzlich in einer prospektiven und randomisierten Studie nachgewiesen, dass sich mit dem Einsatz von NIV vor, während und nach der Bronchoskopie bei Patienten mit moderater bis schwerer Hypoxämie im Vergleich zur High-Flow-Sauerstofftherapie eine bessere Oxygenierung erreichen ließ [11].

Analog zur Therapie mit NIV sind folgende Voraussetzungen für den Einsatz der High-Flow-Sauerstofftherapie als Behandlungsverfahren der hypoxämischen ARI zu gewährleisten:

- ▶ engmaschiges Monitoring der vitalen Parameter
 - ▶ profunde Kenntnis der zugrundeliegenden Erkrankungen
 - ▶ hohe Erfahrung in der Beatmungsmedizin,
- um beim Versagen der High-Flow-Sauerstofftherapie eine Verzögerung der Intubation bzw. invasiven Beatmung zu vermeiden.

Unter Beachtung dieser Voraussetzungen ist grundsätzlich auch der Einsatz von High-Flow-Sauerstoff als Therapieverfahren der hypoxämischen ARI bereits beim Krankentransport der Patienten in die Klinik, in der Notaufnahme und ggfs. auch einer bzgl. Beatmungsmedizin spezialisierten Normalstation vorstellbar. Eine Reihe von Fragestellungen müssen in zukünftigen Studien untersucht werden wie z.B. Wie toxisch ist die High-Flow-Sauerstofftherapie bei längerer Anwendung? Gibt es eine optimale Flussrate? Ab welchem Schweregrad der hypoxämischen ARI bzw. ARDS kommt es zu einer inakzeptabel hohen Versagerrate? Welchen Stellenwert hat die High-Flow-Sauerstofftherapie in der Respirator-Entwöhnung (Weaning)?

Weitere Einsatzbereiche

Neben der Indikation „hypoxämische ARI“ wurden in jüngerer Vergangenheit mehrere Studien zum Effekt der High-Flow-Sauerstofftherapie bei anderen Krankheitsbildern publiziert. Im Folgenden werden die Ergebnisse hierzu kurz beschrieben.

Postextubationsphase Es ergeben sich erste Hinweise darauf, dass es durch den Einsatz der High-Flow-Sauerstoffgabe in der kritischen Postextubationsphase im

Vergleich zur Low-Flow-Gabe von Sauerstoff zur Verbesserung der Oxygenierung und Reduktion der mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergehenden Reintubation kommt [12, 13]. Weitere kontrollierte Studie in größeren Kollektiven sind erforderlich, um den Effekt der High-Flow-Sauerstoffgabe auf die Outcome-Daten der Patienten in der Postextubationsphase zu bewerten.

Obstruktive Schlafapnoe Der Effekt der High-Flow-Sauerstofftherapie auf die obstruktive Schlafapnoe, vor allem durch Öffnen des während des obstruktiven Apnoe kollabierten Hypopharynx, ist seit längerem bekannt [14]. Im Vergleich zur CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) oder weiteren Alternativen hat sich jedoch die High-Flow-Sauerstoffgabe bisher in der Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms nicht etabliert. Grundsätzlich vorstellbar ist bei dieser Indikation auch die Applikation von Raumluft in High-Flow-Raten.

Chronisch hyperkapnische Insuffizienz infolge einer COPD

In der S2-Leitlinie ist die außerklinische Beatmung mit NIV bei neuromuskulären, thorakal-restriktiven Erkrankungen und beim Obesitas-Hypoventilations-Syndrom (OHS) grundsätzlich bereits mit dem Nachweis einer geringgradigen chronisch ventilatorischen Insuffizienz (d. h. Hyperkapnie am Tage mit einem $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg) indiziert [15]. Im Gegensatz hierzu wird in der Leitlinie die NIV bei der COPD erst bei einem PaCO_2 von >50 mmHg am Tag und bei einem PaCO_2 von ≥ 55 mmHg in der Nacht empfohlen.

In einer aktuell publizierten Studie wurden COPD-Patienten mit milder Hyperkapnie und Zeichen der ventilatorischen Insuffizienz über einen Zeitraum von 6 Wochen mit der High-Flow-Sauerstofftherapie über mind. 5 Stunden/Tag behandelt. Hierunter kam es mit einem Flow von 20l/min zur Normokapnie [16]. Möglicherweise stellt die High-Flow-Sauerstofftherapie zukünftig eine Therapieoption für COPD-Patienten mit geringer chronisch ventilatorischer Insuffizienz dar, bei denen entsprechend der Leitlinie noch keine Indikation zur außerklinischen Beatmung besteht.

Prof. Bernd Schönhofer, Hannover

Literatur

- 1 Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P et al. Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 2015; 69: 719–756
- 2 Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 2013; 58: 98–122
- 3 Patel A, Nouraei SAR. Transnasal humidified rapidinsufflation ventilatory exchange (THRIVE): a physiological method of increasing apnoea time in patients with difficult airways. *Anaesthesia* 2015; 70: 323–329
- 4 Christopher KL, Schwartz MD. Transtracheal oxygen therapy. *Chest* 2011; 139: 435–440
- 5 Schönhofer B, Wenzel M, Wiemann J et al. Transtracheale Sauerstoffinsufflation: Reduktion der Atemarbeit in der Entwöhnung vom Respirator nach Langzeitbeatmung. *Intensivmed* 1995; 32: 199–204
- 6 Schönhofer B, Geibel M, Stickeler P et al. Endoscopic placement of a tracheal oxygen catheter: a new technique. *Intensive Care Med* 1997; 23: 445–449
- 7 Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1281–1286
- 8 Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 2013; 58: 98–122
- 9 Frat J-P, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185–2196
- 10 Stéphan F, Barrucand B, Petit P et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313: 2331–2339
- 11 Marcel S, Braune S, Frings D et al. High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy - a prospective randomised trial. *Critical Care* 2014; 18: 712–721
- 12 Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R et al. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 282–288
- 13 Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujiwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respiratory Care* 2014; 59: 485–490
- 14 Nilius G, Wessendorf T, Maurer J et al. Predictors for treating obstructive sleep apnea with an open nasal cannula system (transnasal insufflation). *Chest* 2010; 137: 521–528
- 15 Windisch W et al. S2-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 2010; 64: 207–240
- 16 Bräunlich J, Seyfarth HJ, Wirtz H. Nasal High-flow versus non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a preliminary report. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2015; DOI 10.1186/s40248-015-0019-y

Rauchen und COPD

Verminderte Aktivität des Immunoproteasoms

Ein internationales Wissenschaftlerteam hat erstmals gezeigt, dass Zigarettenrauch die Aktivität des Immunoproteasoms vermindert. Zudem weisen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) verringerte Immunoproteasom-Level auf. Dies könnte dazu beitragen, dass diese Patienten anfälliger gegenüber Atemwegsinfekten sind. Die Studienergebnisse wurden Anfang des Jahres publiziert (**Am J Respir Crit Care Med** 2016; DOI: 10.1164/rccm.201506-1122OC). Das Immunoproteasom ist eine Struktur in Säugetierzellen und dient dem Abbau von zellfremden Eiweißmolekülen. Seine Funktion ist mit einem zellulären Schredder vergleichbar. Die entstehenden Proteinstücke werden gezielt dem Immunsystem präsentiert, welches spezifische Abwehrmaßnahmen vorbereitet. Die Forscher fanden nun heraus, dass Rauchen diesen Schutzmechanismus des Immunsystems entscheidend behindert. „Bei Experimenten mit Immunzellen konnten wir beobachten, dass Zigarettenrauch die Aktivität des Immunoproteasoms vermindert“, erklärt Erstautorin Ilna Kammerl. „Dadurch funktioniert das Präsentieren der zerkleinerten Proteinschnipsel gegenüber dem Immunsystem schlechter und die spezifische Immunantwort wird abgeschwächt.“ Zudem wiesen die Lungen von COPD-Patienten geringere Mengen an Immunoproteasomen auf. „Patienten erleben bei einer viralen Infektion häufig eine akute Verschlechterung der Lungenfunktion, von der sie sich oft nicht vollständig erholen. Dies deutet darauf hin, dass die spezifische Immunantwort gegenüber viralen Erregern in diesen Patienten vermindert ist. Unsere Daten zeigen, dass dies mit einer durch Zigarettenrauch verminderten Immunoproteasom-Aktivität zusammenhängt“, so Studienleiterin Silke Meiners. Es soll nun geprüft werden, ob eine geringere Aktivität des Immunoproteasoms als Biomarker für die erhöhte Anfälligkeit gegenüber viralen Infektionen bei COPD dienen könnte und ob die Veränderungen im Immunoproteasom auch in Blutzellen nachweisbar sind und dies mit einer erhöhten Infektanfälligkeit zusammenhängt.

Nach einer Mitteilung des Helmholtz Zentrums München