

# EVIDENZBERICHT

## S3-Leitlinie Sauerstoffakuttherapie bei Erwachsenen

## Zusammenfassung

Es erfolgte eine zusammenfassende Suche zu 9 verschiedenen Fragestellungen der Sauerstoffakuttherapie bei Erwachsenen in insgesamt 3 elektronischen Datenbanken. Nach dem Screenen der Suchergebnisse und Rückfragen an die Leitliniengruppe wurden insgesamt 95 potentiell relevante Volltexte gelesen und insgesamt 33 systematischen Übersichten und randomisierten Studien als relevant identifiziert.

Es konnten Informationen aus 7 Studien zum Vergleich von verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen, aus 3 Studien zur Anwendung einer Sauerstoffakuttherapie, aus 6 Studien zur Steuerung, aus 1 Studie zum Therapieende, aus 12 Studien zur Befeuchtung von Sauerstoff und aus 14 Studien zum Einsatz von High-Flow Sauerstoff extrahiert und kritisch bewertet werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zur Sterblichkeit in der jeweils längsten Nachbeobachtungsperiode wurden in Forest-Plots zusammenfassend dargestellt. Informationen zur Lebensqualität konnten nicht identifiziert werden. Ergebnisse zu klinisch wichtigen Endpunkten werden in den Evidenztabelle dargestellt.

## Inhalt

Zusammenfassung.....	1
Fragestellungen.....	4
Frage 1: Wann sollte eine Sauerstofftherapie bei akut kranken Erwachsenen begonnen werden (SpO <sub>2</sub> -Untergrenze)? .....	5
Frage 2: Ist die Gabe von Sauerstoff bei akut kranken Erwachsenen (z.B. Sepsis, LAE) mit Normoxämie sinnvoll? .....	5
Frage 3: Wieviel Sauerstoff sollte bei akut kranken Erwachsenen gegeben werden (SpO <sub>2</sub> -Obergrenze)?.....	5
Frage 4: Wie soll Sauerstoff (z.B. Brille, Maske) in der Akuttherapie angewendet werden?.....	5
Frage 5: Wie soll eine Sauerstofftherapie bei akut kranken Erwachsenen überwacht und gesteuert werden?.....	6
Frage 6: Wann und wie soll die Sauerstofftherapie bei akut kranken Erwachsenen beendet werden?.....	6
Frage 7: Wie soll Sauerstoff bei akut kranken Erwachsenen verordnet werden? .....	6
Frage 8: Wann soll eine Befeuchtung von Sauerstoff in der Akuttherapie erfolgen? .....	6
Frage 9: Wann ist die Anwendung von High-Flow-Sauerstoff der konventionellen Sauerstofftherapie überlegen? .....	6
Methoden.....	7
Systematische Suche .....	7
Screenen.....	7
Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien .....	7
Zusammenfassung der Effektschätzer .....	9
Ergebnisse .....	10
Ergebnis der systematischen Suche .....	10
Ein- und ausgeschlossene Studien .....	10
Evidenztabelle für Schlüsselfragen 1-3 zum Vergleich von verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen .....	13
Evidenztabelle für Schlüsselfrage 4 zur Anwendung von Sauerstoff in der Akuttherapie .....	28
Evidenztabelle für Schlüsselfrage 5 zum Vergleich verschiedener Steuerungsmöglichkeiten.....	35
Evidenztabelle für Schlüsselfrage 6 zum Therapieende .....	46
Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 8 zur Befeuchtung von Sauerstoff .....	49
Evidenztabelle für Schlüsselfrage 9 zum Einsatz von High-Flow Sauerstoff.....	68
Anhang .....	93
Anhang 1: Suche in Medline (Ovid).....	93
Anhang 2: Suche in CENTRAL .....	96
Anhang 3: Suche im WHO International Clinical Trials Register .....	96
Anhang 1: Eingeschlossene Studien.....	97

Eingeschlossene Studien: Schlüsselfragen 1-3.....	97
Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 4 .....	97
Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 5 .....	97
Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 6 .....	98
Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 8 .....	98
Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 9 .....	98
Anhang 4: Ausgeschlossene Studien.....	100
Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfragen 1-3.....	100
Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 4 .....	101
Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 5 .....	103
Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 6 .....	103
Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 8 .....	103
Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 9 .....	104

## Fragestellungen

Die Einschlusskriterien für die 9 Schlüsselfragen sind in Tabelle 1 sowie Tabellen 2 bis 10 zusammenfassend dargestellt.

**Tabelle 1: Allgemeine PICO-Kriterien für Patienten für die Studienpopulation, Endpunkte, Studiendesign und Übertragbarkeit in der Leitlinienrecherche**

<b>Patienten</b>	<p>Erwachsene Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akuten Erkrankungen im stationären und vorstationären Bereich (z.B. akute Exazerbation der COPD, neurological (stroke, traumatic brain injury), sepsis, emergency surgery, postoperative breathlessness, critical care, cardiac (myocardial infarction, cardiac arrest, Schock)</li> <li>• resuscitation</li> <li>• carbon monoxide-intoxication</li> <li>• major trauma, drowning, anaphylaxis, major pulmonary haemorrhage, status epilepticus, major head injury, acute hypoxaemia, acute asthma, community acquired pneumonia lung cancer, exacerbation of respiratory disease, pneumothorax, pleural effusion, pulmonary embolism, severe anaemia</li> <li>• hypoventilation syndrome (obesity, neuromuscular disease, neurological condition and chest wall deformity)</li> </ul>
<b>Intervention</b>	<p>Spezifizierung erfolgt für jede Schlüsselfrage</p> <p><u>Ausschluss:</u> Sauerstoffanwendung in der Höhe und beim Tauchen, hyperbare Oxygenierung, im häuslichen Bereich, in der Allgemeinanästhesie, LTOT und tierexperimentelle Sauerstoffanwendung,</p>
<b>Vergleich</b>	<p>Spezifizierung erfolgt für jede Schlüsselfrage</p>
<b>Endpunkte</b>	<p>für die Empfehlung <u>kritische Endpunkte</u>: Sterblichkeit und Lebensqualität</p> <p><u>Wichtige (aber nicht kritische) Endpunkte</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue kardiovaskuläre ischämische Ereignisse</li> <li>• Besserung von Atemnot</li> <li>• Korrektur der Hypoxämie</li> <li>• Überwachungsaufwand und Kosten</li> <li>• Notwendigkeit einer Beatmung (Sicherheit)</li> <li>• Unerwünschte Wirkungen: Immobilität/Behinderung, Mißempfinden, Klaustrophobie, Schleimhautaustrocknung, Heiserkeit (Sicherheit)</li> <li>• funktionelles Ergebnis (Ranking Scale: <a href="http://www.neuroreha.at/assets/rankin-scale-deu.pdf">http://www.neuroreha.at/assets/rankin-scale-deu.pdf</a>)</li> </ul>
<b>Studiendesign</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT oder systematische Übersichten</li> <li>• Publikationssprache: Deutsch oder Englisch</li> </ul>
<p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; LTOT: Long term oxygen therapy</p>	

Für die Zuordnung der Empfehlungen zu den einzelnen Schlüsselfragen war eine Präzisierung der Interventions- und Vergleichsgruppe (Tabellen 2-10) und der Studienpopulation (Tabelle 3) notwendig.

**Frage 1: Wann sollte eine Sauerstofftherapie bei akut kranken Erwachsenen begonnen werden (SpO<sub>2</sub>-Untergrenze)?**

**Tabelle 2: Kriterien an die Interventions- und Vergleichsgruppe für Frage 1**

<b>Intervention</b>	Sauerstoffakuttherapie wird ausschließlich oberhalb einer festen Untergrenze der arteriellen / pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SaO <sub>2</sub> bzw. SpO <sub>2</sub> – Untergrenze) begonnen
<b>Vergleich</b>	Sauerstoffakuttherapie wird bereits unterhalb dieser SaO <sub>2</sub> / SpO <sub>2</sub> –Untergrenze begonnen oder es existiert keine festgelegte Untergrenze
SpO <sub>2</sub> : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (oxygen saturation), SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung	

**Frage 2: Ist die Gabe von Sauerstoff bei akut kranken Erwachsenen (z.B. Sepsis, LAE) mit Normoxämie sinnvoll?**

**Tabelle 3: Kriterien an die Studienpopulation, Interventions- und Vergleichsgruppe für Schlüsselfrage 2**

<b>Patienten</b>	Akut kranke Erwachsene (wie in Tabelle 1 definiert) mit Normoxämie (Non-hypoxaemic patients)
<b>Intervention</b>	Sauerstoffakuttherapie
<b>Vergleich</b>	keine Sauerstoffakuttherapie)

**Frage 3: Wieviel Sauerstoff sollte bei akut kranken Erwachsenen gegeben werden (SpO<sub>2</sub>-Obergrenze)?**

**Tabelle 4: Kriterien an die Interventions- und Vergleichsgruppe für Schlüsselfrage 3**

<b>Intervention</b>	Sauerstoffakuttherapie wird bei Erreichen einer festgesetzten Obergrenze der arteriellen / pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SaO <sub>2</sub> bzw. SpO <sub>2</sub> – Obergrenze) beendet
<b>Vergleich</b>	Sauerstoffakuttherapie wird auch oberhalb dieser Obergrenze durchgeführt oder es existiert keine festgesetzte Obergrenze
SpO <sub>2</sub> : pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (oxygen saturation), SaO <sub>2</sub> : arterielle Sauerstoffsättigung	

**Frage 4: Wie soll Sauerstoff (z.B. Brille, Maske) in der Akuttherapie angewendet werden?**

**Tabelle 5: Kriterien an die Interventions- und Vergleichsgruppe in Schlüsselfrage 4**

<b>Intervention</b>	Sauerstoffakuttherapie erfolgt über eine bestimmte Apparatur (z.B. Brille, Maske: nasal cannulae, nasal prongs, face masks, reservoir systems) Bem. HFNC wird in Frage 9 behandelt
<b>Vergleich</b>	Sauerstoffakuttherapie erfolgt über eine andere Apparatur
HFNC: High-Flow-Sauerstoff	

Frage 5: Wie soll eine Sauerstofftherapie bei akut kranken Erwachsenen überwacht und gesteuert werden?

**Tabelle 6: Kriterien an die Interventions- und Vergleichsgruppe in Schlüsselfrage 5**

<b>Intervention</b>	Überwachung und Steuerung der Sauerstoffakuttherapie erfolgt über eine bestimmte intensive Methode (SpO <sub>2</sub> (Spotmessung vs. kontinuierlich), intermittierende Vitalzeichen (Atemfrequenz, RR <sub>sys</sub> , Puls, Temperatur), kont. app. Monitoring (AF, EKG, NIBP), BGA Messungen
<b>Vergleich</b>	Überwachung und Steuerung der Sauerstoffakuttherapie erfolgt über eine andere (weniger intensive) Methode

AF: Atemfrequenz; BGA: Blutgasanalyse; EKG: Elektrokardiogramm; NIBP: nicht-invasive Blutdruckmessung; RR<sub>sys</sub>: systolischer Blutdruck; SpO<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (oxygen saturation), SaO<sub>2</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung

Frage 6: Wann und wie soll die Sauerstofftherapie bei akut kranken Erwachsenen beendet werden?

**Tabelle 7: Kriterien an die Interventions- und Vergleichsgruppe in Schlüsselfrage 6**

<b>Intervention</b>	Kriterien für eine Beendigung der Sauerstoffakuttherapie
<b>Vergleich</b>	andere/ keine festgelegten Kriterien für die Beendigung der Sauerstoffakuttherapie

Frage 7: Wie soll Sauerstoff bei akut kranken Erwachsenen verordnet werden?

**Tabelle 8: Kriterien an die Interventions- und Kontrollgruppe in Schlüsselfrage 7**

<b>Intervention</b>	Kriterien für die Verordnung der Sauerstoffakuttherapie(z.B. schriftliche Informationen bei der Verordnung: O <sub>2</sub> -Device, Zielbereich, Beginn, Beendigung, Überwachung)
<b>Vergleich</b>	andere / keine festgelegten Kriterien für die Verordnung der Sauerstoffakuttherapie

Frage 8: Wann soll eine Befeuchtung von Sauerstoff in der Akuttherapie erfolgen?

**Tabelle 9: Kriterien an die Interventions- und Kontrollgruppe in Schlüsselfrage 8**

<b>Intervention</b>	Kriterien für eine Befeuchtung (Humidification, humidified gas) von Sauerstoff in der Sauerstoffakuttherapie
<b>Vergleich</b>	keine / geringere Befeuchtung von Sauerstoff in der Sauerstoffakuttherapie keine festgelegten Kriterien für die Befeuchtung in der Sauerstoffakuttherapie

Frage 9: Wann ist die Anwendung von High-Flow-Sauerstoff der konventionellen Sauerstofftherapie überlegen?

**Tabelle 10: Kriterien an die Interventions- und Kontrollgruppe in Schlüsselfrage 9**

<b>Intervention</b>	Kriterien für die Anwendung von HFNC in der Sauerstoffakuttherapie
<b>Vergleich</b>	Konventionelle Sauerstoffakuttherapie oder keine HFNC-Therapie

HFNC: High-Flow-Sauerstoff

# Methoden

## Systematische Suche

Im August 2019 erfolgte durch Frau Unverzagt eine Suche in 3 elektronischen Datenbanken (Medline (Ovid), CENTRAL, WHO International Clinical Trials Register). Dazu wurde eine gemeinsame Suchstrategie in Medline (Ovid) für die 9 Schlüsselfragen entwickelt und durch die Leitliniengruppe ergänzt (siehe Anhang 1: Suche in Medline (Ovid) im Anhang). Auf Grundlage dieser Suchstrategie wurden durch Frau Unverzagt zwei weitere Strategien für die Suche in CENTRAL (siehe Anhang 2: Suche in CENTRAL) und für die Suche in den Registern (Anhang 3: Suche im WHO International Clinical Trials Register) entwickelt. Zusätzlich wurden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien nach weiteren geeigneten Studien gescreent und Verzeichnisse der Leitliniengruppe durchgesehen.

## Screenen

Alle Referenzen aus der systematischen Suche und weitere, von der Leitliniengruppe zur Verfügung gestellte Studien wurden von Frau Unverzagt auf der Grundlage des Titels, der Zusammenfassung und der Schlüsselwörter gescreent und den einzelnen Schlüsselfragen zugeordnet. Dabei konnte eine Referenz mehreren Schlüsselfragen zugeordnet werden. Alle Registereinträge wurden geprüft und es wurde nach im Volltext veröffentlichten Ergebnissen gesucht. Die potentiell relevanten Studien wurden im Volltext gelesen und anhand der Einschlusskriterien bewertet. Inhaltliche Fragen zum Einschluss wurden mit der Leitliniengruppe geklärt.

## Evidenztabelle und kritische Bewertung der Studien

Es wurden Evidenztabelle in englischer Sprache nach Vorgaben der AWMF für insgesamt 8 Fragestellungen erstellt. Dazu wurden Informationen aus den für die einzelnen Fragestellungen aktuellsten systematischen Übersichten sowie der nach Abschluss der Suche publizierten Studien extrahiert. Diese Tabellen enthalten für systematische Übersichten das Datum der Suche sowie eine Liste der gescreenten Datenbanken und für RCTs den Ort und den Zeitraum der Durchführung sowie für beide Studientypen das Hauptziel, eine Beschreibung der Studienteilnehmer mit den Ein- und Ausschlusskriterien, eine Beschreibung der untersuchten Interventions- und Kontrollgruppen, die in der Studie oder systematischen Übersicht untersuchten Endpunkte sowie die Ergebnisse zu den von der Leitliniengruppe festgelegten kritischen und wichtigen Endpunkte. Der Evidenzgrad wurde nach den CebM-Kriterien (1) bestimmt und wird in Tabelle 11 zusammengefasst.

**Tabelle 11: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie**

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Aus den systematischen Übersichten wurde für die berichteten kritischen oder wichtigen Endpunkte die Beurteilung der Autoren nach den GRADE-Kriterien übernommen. Diese endpunktspezifische



studienübergreifende Aussage beurteilt das Vertrauen in die Ergebnisse in 4 Abstufungen für eine hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz wieder (2). In die Bewertung gehen das Design der eingeschlossenen Studien, Studienlimitationen, das Risiko von Publikationsbias, die Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, die Übertragbarkeit und gegebenenfalls Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz ein. Bei einer hohen Qualität der Evidenz kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Studien nahe am wahren Interventionseffekt liegt. Diese Sicherheit nimmt mit geringerer Qualität der Evidenz ab.

Eine Bewertung der Studienlimitationen erfolgte durch die Autorin (SU) für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) auf der Grundlage des Cochrane-Risk of Bias-Tools (3) nach folgenden Kriterien:

- Randomisierung: Erzeugung und verdeckte Zuweisung der Randomisierungsfolge
- Verblindung der Patienten, Behandler und Endpunkterfassung
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips (Auswertung von mindestens 90 % der eingeschlossenen Studienteilnehmer)
- Frühzeitiger Studienabbruch, ungleiche Verteilung klinisch relevanter Parameter zu Studienbeginn
- Zusätzlich wurden die von den Autoren genannten Limitationen, soweit diese sich auf die Ergebnisse zu den kritischen oder klinisch wichtigen Endpunkten dieser Leitlinie bezogen, wiedergegeben.

Für die systematische Übersichten erfolgte eine Bewertung der Studienlimitationen der eingeschlossenen RCTs auf Grundlage der methodischen Bewertung der Autoren sowie eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Übersicht unter Nutzung der AMSTAR-II-Kriterien (4) durch die Autorin (SU). In diesem Bericht wurde sich auf die hervorgehobenen kritischen Fragen sowie auf die Punkte 5. und 6. beschränkt.

1. Basieren Forschungsfrage und Einschlusskriterien auf den PICO-Kriterien?
2. **Wurden die Methoden vorher in einem Protokoll festgelegt und Abweichungen beschrieben?**
3. Falls zutreffend: Wird der Einschluss verschiedener Studiendesigns (neben RCTs) begründet?
4. **Erfolgte die systematische Suche in mindestens 2 bibliographischen Datenbanken und werden Datenbanken und der Zeitraum der Suche genannt?**
5. Erfolgte die Auswahl der Studien durch 2 Autoren?
6. Erfolgte die Datenextraktion durch 2 Autoren?
7. **Existiert eine Liste der ausgeschlossenen Studien unter Angabe der Ausschlussgründe?**
8. Werden die eingeschlossenen Studien detailliert beschrieben?
9. **Erfolgte eine Beurteilung des Verzerrungsrisikos mit geeigneten Instrumenten?**
10. Wurden die Interessenkonflikte der eingeschlossenen Studien extrahiert?
11. Falls Metaanalysen erfolgten:
  - a. **Wurden für Metaanalysen geeignete Methoden verwendet?**
  - b. Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der Metaanalysen beschrieben?
12. **Wurde der Einfluss des Verzerrungsrisikos auf das Ergebnis der systematischen Übersicht beschrieben?**
13. Wird die auftretende Heterogenität beschrieben und erklärt?
14. **Wird der Einfluss eines Publikationsbias diskutiert?**

15. Berichten die Autoren potentielle Interessenkonflikte bei der Erstellung der systematischen Übersicht?

Für jede eingeschlossene Studie erfolgte eine zusammenfassende Bewertung, welche die Schlussfolgerungen der Autoren und eine Schlussfolgerung des Begutachters (SU) in deutscher Sprache enthält.

**Zusammenfassung der Effektschätzer**

Für die verschiedenen Schlüsselfragen werden für die kritischen Endpunkte die Ergebnisse aus den systematischen Übersichten extrahiert und berichtet. Zusätzlich werden die relativen Effektschätzer (Relativen Risiken, RR) gemeinsam mit ihren 95 %-Konfidenzintervallen (KI) aus den eingeschlossenen RCTs in Forest-Plots dargestellt. Auf eine Zusammenfassung absoluter Effektschätzer wurde aufgrund der sehr unterschiedlichen Risiken in den untersuchten Populationen verzichtet. Eine Zusammenfassung erfolgte nur dann, wenn Subgruppen der untersuchten Interventionen vergleichbar waren. Für die anderen Schlüsselfragen dient der Forest-Plot der Visualisierung der Ergebnisse zur Mortalität.

# Ergebnisse

## Ergebnis der systematischen Suche

Im Rahmen der systematischen Suche konnten insgesamt 1172 Referenzen auf Grundlage der Suche in den elektronischen Datenbanken identifiziert werden (Abbildung 1). Zusätzlich wurden 13 Studien aus der Arbeitsgruppe, 8 Studien aus Studienregistrierungen und 8 Studien aus dem Screenen der Referenzen bewertet. Insgesamt 95 potentiell relevante Studien wurden im Volltext gelesen und bewertet. Von diesen konnten final 33 Studien zur Beantwortung der 9 Schlüsselfragen eingeschlossen werden. Von den 13 Studien, welche von der Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt und nicht Ergebnis der systematische Suche waren, wurden 4 Studien (5-8) in die Bewertung eingeschlossen.

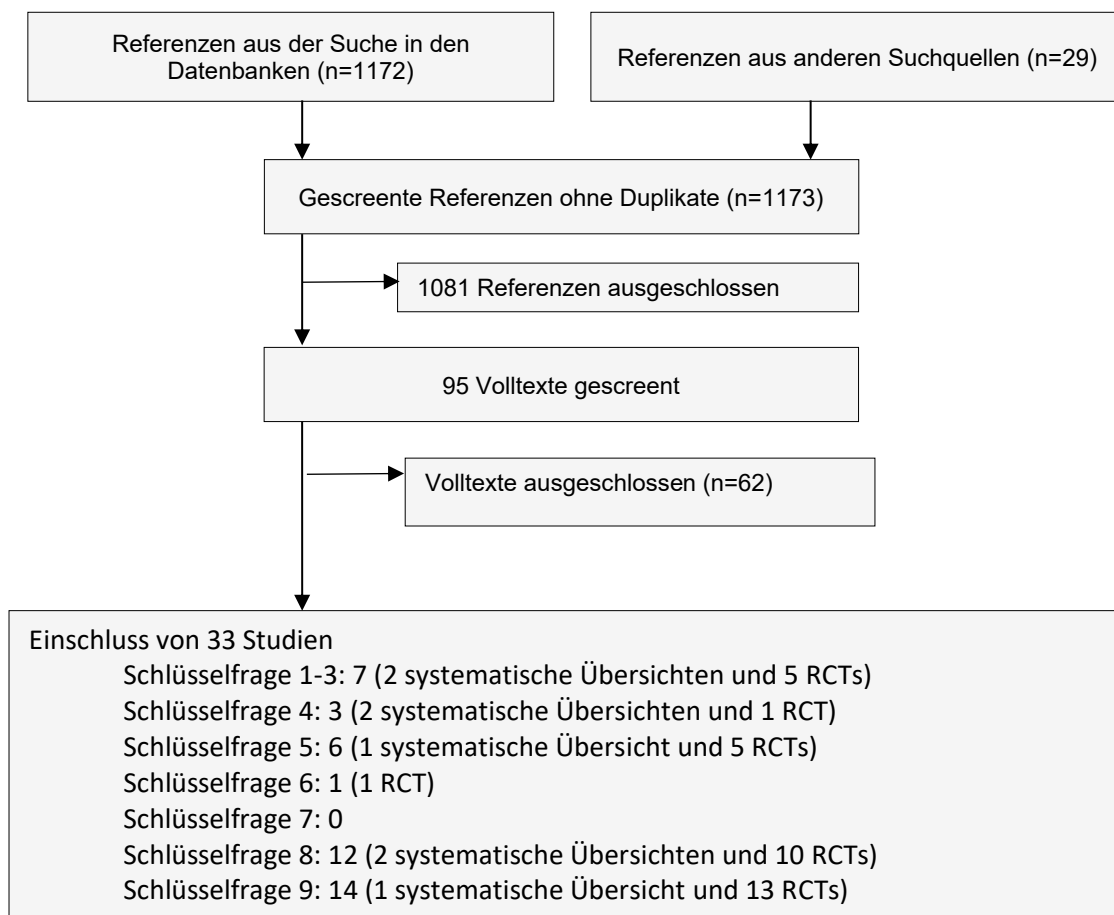


Abbildung 1: Flussdiagramm der systematischen Suche

### Ein- und ausgeschlossene Studien

Für die **Schlüsselfragen 1-3 (Vergleich verschiedener Sauerstoffkonzentrationen in der Akuttherapie)** wurden insgesamt 30 potentiell relevante Referenzen geprüft. Insgesamt 23 von Ihnen wurden ausgeschlossen (siehe Ausschlossene Studien: Schlüsselfragen 1-3 im Anhang). Es wurden alle Studien ausgeschlossen, welche vor dem Datum der Suche in der systematischen Übersicht (9) im Oktober 2017 veröffentlicht wurden oder in diese eingeschlossen wurden (19 Studien). Dabei wurden 14 in den Jahren bis 2016 publizierten Studien automatisch ausgeschlossen und alle 2017 publizierten Studien geprüft, ob sie in die systematische Übersicht (9) eingeschlossen wurden. Dies traf auf insgesamt 4 dieser Studien zu (10-13). Deren Ergebnisse wurden nicht extrahiert, um zu vermeiden, dass Ergebnisse einzelner Studienteilnehmer doppelt in die Evidenzbewertung eingehen. Weitere 2 Studien wurden ausgeschlossen, da sie ausschließlich Ergebnisse zu Endpunkten

berichteten, welche für diese Leitlinie nicht als kritisch oder wichtig definiert wurden. Zusätzlich wurden eine nicht im Volltext publizierte Studie, eine nichtrandomisierte Beobachtungsstudie und eine Sekundärpublikation ausgeschlossen. Damit werden Studiencharakteristika und Ergebnisse aus insgesamt 1 systematischen Übersicht (9) und 6 RCTs (7, 14-18) extrahiert und bewertet (siehe Eingeschlossene Studien: Schlüsselfragen 1-3 im Anhang).

Zur **Schlüsselfrage 4 (Anwendung von Sauerstoff in der Akuttherapie)** wurden insgesamt 34 potentiell relevante Referenzen geprüft. Insgesamt 31 von ihnen wurden ausgeschlossen (siehe Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 4 im Anhang). Zu dieser Schlüsselfrage wurden alle Studien zur Therapie mit High-Flow Sauerstoff ausgeschlossen, da diese in der Schlüsselfrage 9 untersucht wurden (10 Studien). Zusätzlich wurden Studien ausgeschlossen, welche ausschließlich Endpunkte berichteten, die nicht als für diese Leitlinie relevant definiert wurden (7 Studien), eine andere Intervention untersuchten (5 Studien, Bewertung erfolgte durch Prof. Gottlieb), ein anderes Studiendesign (keine systematische Übersicht oder RCT) aufwiesen (4 Studien), in eingeschlossenen systematischen Übersichten enthalten waren (3 Studien) oder nicht als Volltextveröffentlichung vorlagen (2 Studien). Damit wurden Informationen aus 2 systematische Übersichten (6, 19) und 1 RCT (14) extrahiert und bewertet (siehe Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 4 im Anhang).

Zur **Schlüsselfrage 5 (Steuerung von Sauerstoff in der Akuttherapie)** wurden insgesamt 14 potentiell relevante Referenzen geprüft. Insgesamt 7 von ihnen wurden ausgeschlossen (siehe Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 5 im Anhang). Zu dieser Schlüsselfrage wurden 2 Studien aufgrund ihres Studiendesigns, 2 Studien aufgrund einer fehlenden Volltextpublikation und 1 Studie an Kindern ausgeschlossen. Zusätzlich wurden 2 Studien ausgeschlossen, welche ausschließlich Endpunkte berichteten, die nicht als für diese Leitlinie relevant definiert wurden (1 Studie) oder Ergebnisse für diese Endpunkte nur für 68 % der eingeschlossenen Patienten berichteten (1 Studie), so dass von einem Selektionsbias ausgegangen werden kann. Damit wurden Informationen aus 1 systematische Übersicht (19) sowie 6 RCTs (14, 18, 20-23) extrahiert und bewertet (siehe Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 5 im Anhang).

Zur **Schlüsselfrage 6 (Therapieende der Akuttherapie)** wurden insgesamt 4 potentiell relevante Referenzen geprüft. Insgesamt 3 von ihnen wurden ausgeschlossen (siehe Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 6 im Anhang): 1 Studie aufgrund ihres Studiendesigns, 1 Studie aufgrund der fehlenden Volltextpublikation und 1 Studie, welche ausschließlich Endpunkte berichtete, die nicht als für diese Leitlinie relevant definiert wurde. Damit wurden Informationen aus 1 RCT (18) extrahiert und bewertet (siehe Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 6 im Anhang).

Zur **Schlüsselfrage 7 (Verordnung der Akuttherapie)** konnten keine potentiell relevanten Referenzen identifiziert werden.

Zur **Schlüsselfrage 8 (Therapieende der Akuttherapie)** wurden insgesamt 13 potentiell relevante Referenzen geprüft. Zu dieser Schlüsselfrage wurde 1 prospektive Beobachtungsstudie aufgrund ihres Designs und der untersuchten Vergleiche ausgeschlossen (siehe Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 8 im Anhang). Damit wurden Informationen aus 2 systematischen Übersichten (6, 24) und 10 RCTs (5, 8, 20, 25-31) extrahiert und bewertet (siehe Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 8 im Anhang).

Zur **Schlüsselfrage 9 (High-Flow Sauerstoff in der Akuttherapie)** wurden insgesamt 29 potentiell relevante Referenzen geprüft. Insgesamt 15 von ihnen wurden ausgeschlossen (siehe Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 9 im Anhang). Zu dieser Schlüsselfrage wurden 7 Studien aufgrund ihres Studiendesigns, 3 Studien aufgrund der fehlenden Volltextpublikation, 3 Studien, welche ausschließlich Endpunkte berichteten, die nicht als für diese Leitlinie relevant als definiert

waren und 2 in systematischen Übersichten enthaltene Studien ausgeschlossen. Insgesamt 1 systematische Übersicht (6) und 13 RCTs (5, 20, 25, 27-36) wurden extrahiert und bewertet (siehe Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 9 im Anhang).

## Evidenztabellen für Schlüsselfragen 1-3 zum Vergleich von verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen

Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen vergleichen wurden in Tabelle 12 zusammenfassend beschrieben. Es konnten 2 systematische Übersichten (9, 16) und 5, nach Abschluss der Suche in diesen Übersichten und in die Übersichten nicht eingeschlossene RCTs (7, 14, 15, 17, 18) identifiziert werden.

Die systematische Übersicht von Chu 2018 (9) basiert auf insgesamt 26 RCTs mit insgesamt 16 037 akut erkrankten erwachsenen Patienten, welche entweder eine liberale (höhere) Sauerstoffgabe oder eine geringeren Sauerstoffgabe erhielten. Die Suche umfasst den Zeitraum bis Oktober 2017. Es wurden die Endpunkte Sterblichkeit, funktionelles Ergebnis (auf der Grundlage des Ranking-Scores) und das Auftreten von Nebenwirkungen berichtet. Die Qualität der Evidenz der Übersicht wurde nach den CEBM-Kriterien mit 1 beurteilt. Die Autoren berichten Ausschlussgründe, jedoch fehlt eine Liste der ausgeschlossenen Studien, das Verzerrungspotential der Einzelstudien wird nach modifizierten Kriterien der Cochrane Collaboration beurteilt und fließt in die GRADE-Beurteilung ein, es fehlt jedoch eine Untersuchung des Einflusses des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien auf deren Ergebnisse (v.a. der verblindeten Endpunkterfassung bei subjektiv beeinflussbaren Endpunkten wie dem mRS-score und dem Auftreten von im Krankenhaus erworbenen Infektionen). Die Autoren der systematischen Übersicht beurteilten mit dem GRADE-Instrument die Qualität dafür, dass hohe Sauerstoffkonzentrationen die Sterblichkeit sowohl im Krankenhaus, innerhalb von 30 Tagen und innerhalb der längsten beobachteten Nachbeobachtungsperiode erhöhen kann, mit hoch ein. In der Zusammenfassung der Ergebnisse aus 19 Studien wurde für die Sterblichkeit im Krankenhaus ein auf das 1,21-fache erhöhte Versterberisiko unter liberaler Sauerstofftherapie berechnet (relatives Risiko (RR): 1,21; 95 %-KI 1,03–1,43). Diesem Risiko entspricht 1 zusätzlicher Todesfall bei 71 (95 %-KI 37-1000) Patienten mit einer liberalen (hohen) Sauerstoffgabe. Die Risikoerhöhung nach 30 Tagen innerhalb der längsten berichteten Nachbeobachtungsperiode was etwas geringer (RR 1,14; 95 %-KI 1,01–1,28 und RR 1,10; 95 %-KI 1,00–1,20) bei jeweils geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Für die als wichtig eingestuften Endpunkte funktionelles Ergebnis wurde die Qualität der Evidenz mit moderat bis hoch eingeschätzt. Für das Auftreten von Nebenwirkungen erfolgte eine Bewertung der Qualität der Evidenz mit hoch (im Krankenhaus erworbene Infektionen bei medizinischer Diagnose), moderat (im Krankenhaus erworbene Lungenentzündung) und gering (im Krankenhaus erworbene Infektionen bei Notfalloperation).

Die zweite systematische Übersicht (16) basiert auf 8 RCTs mit insgesamt 7998 Patienten mit Myokardinfarkt, welche die Wirksamkeit von Sauerstoff (im Vergleich zu Raumluft) bei Patienten mit Myokardinfarkt untersuchen. Es fehlt eine Planung der Methoden in einem vorabveröffentlichten Protokoll, eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen und Informationen zur verblindeten Endpunkterfassung für subjektive Endpunkte (z.B. Hypoxämie). Von den für diese Leitlinie vorgegebenen Endpunkten wurde der kritische Endpunkt Sterblichkeit und der wichtige Endpunkt Hypoxämie berichtet. Die Qualität der Evidenz (CEbM) wurde mit 1- bewertet, wobei die Abwertung auf der geringen Präzision der Studie basiert. Es konnte kein Einfluss von zusätzlichen Sauerstoffgaben auf die Sterblichkeit im Krankenhaus (OR 1,11; 95 %-KI 0,69-1,77) oder innerhalb von 30 Tagen (OR 1,09; 95 %-KI 0,80-1,50) bei geringer Heterogenität der Einzelstudien nachgewiesen werden, auch wenn das Auftreten von Hypoxämien reduziert werden konnte.

In den 5 eingeschlossenen RCTs wurde die Erzeugung und Zuweisung der Zufallsfolge in 3 Studien (7, 14, 18) vollständig beschrieben, eine verblindete Endpunkterfassung erfolgte in 1 Studie (7). In allen Studien gingen alle eingeschlossenen Patienten in die Auswertung der für diesen Bericht relevanten

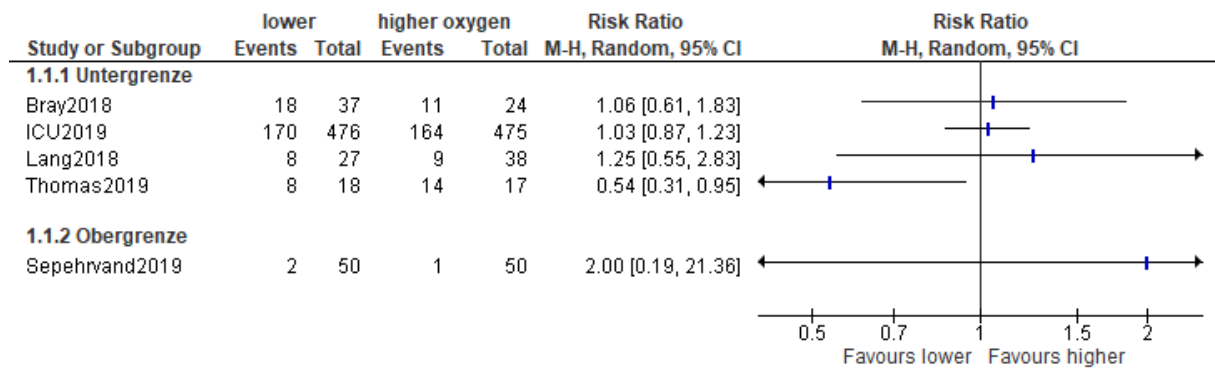
Endpunkte ein. Für alle 5 RCTs wird eine Studienregistrierung beschrieben und die Angaben in den Studienprotokollen konnten mit den berichteten Endpunkten verglichen werden.

Die größte eingeschlossene multinationale randomisierte Studie (7) vergleicht unter Einschluss von 1000 Patienten auf der Intensivstation eine konservative mit der üblichen Sauerstoffgabe und konnte keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität und der beatmungsfreien Tage (primärer Endpunkt der Studie) feststellen. Die Autoren untersuchten damit eine mögliche Untergrenze der Sauerstoffzufuhr bei einem hohen Anteil kritisch kranker Patienten in ihrer Studie.

Zwei weitere kleine RCTs (14, 18) mit insgesamt 97 Patienten mit Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses untersuchten in Machbarkeitsstudien die verschiedenen Titrationsalgorithmen von Sauerstoff nach der Wiederherstellung des Kreislaufes (engl. return of spontaneous circulation) durch Sanitäter. Die Studien untersuchten eine Titration von Sauerstoff und damit geringere Sauerstoffkonzentrationen in der Interventionsgruppe mit höheren Konzentrationen in der Kontrollgruppe. Beide Machbarkeitsstudien wurden mit dem Evidenzgrad 3 bewertet, es konnte zum Teil aufgrund der aus der geringen Fallzahl folgenden geringen Präzision, keine Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeit nachgewiesen werden.

Zusätzlich wurden 2 weitere Pilotstudien (15, 17) identifiziert. Lang 2018 (15) vergleicht unter Einschluss von 70 eingeschlossenen (und 65 ausgewerteten) erwachsenen Patienten nach schweren Gehirnverletzungen die Wirksamkeit zweier Beatmungsstrategien mit einer geringeren Konzentration in der Interventionsgruppe und berichtet Ergebnisse zur Sterblichkeit, dem Auftreten von Atemnot und Morbidität (anhand der e-GCS, engl. extended Glasgow Coma Skala). Sepehrvand 2019 (17) vergleicht unter Einschluss von 50 aufgrund der Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz im Krankenhaus aufgenommenen Patienten die Wirksamkeit zweier verschiedener Sauerstoffkonzentrationen mit höheren Konzentrationen in der Interventionsgruppe. Es werden Ergebnisse zur Sterblichkeit, dem Auftreten von Atemnot, der Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der Wiederaufnahme ins Krankenhaus innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung berichtet. Die Qualität der Evidenz wurde für beide Studien mit 3 bewertet, Abwertung basieren auf Studienlimitationen und der geringen Präzision der Ergebnisse.

Die 5 RCTs vergleichen die Versterberisiken über unterschiedliche Zeiträume: vor dem Eintreffen im Krankenhaus (18), im Krankenhaus (14, 18) und innerhalb von 30 Tagen (17), 3 Monaten (7, 18) und 6 Monaten (7, 15). Abbildung 2 stellt die Ergebnisse zur Anzahl der Todesfälle beim Vergleich einer höheren und einer geringeren Sauerstoffkonzentration der eingeschlossenen 5 Studien innerhalb der längsten Nachbeobachtungsperiode zusammen. Eine Zusammenfassung der Studien erfolgte aufgrund der hohen Heterogenität der Interventionen und Studienpopulationen nicht. Insgesamt 4 Studien (7, 14, 15, 18) untersuchten damit die Wirksamkeit einer Untergrenze. In 1 Studie (17) wurden für die Darstellung in Abbildung 2 die ursprünglich untersuchten Gruppen getauscht, da die Autoren eine höhere mit einer niedrigeren Sauerstoffkonzentration verglichen (Wirksamkeit einer Obergrenze). 1 Studie (18) konnte einen Vorteil einer geringeren Sauerstoffkonzentration auf das Versterberisiko nach 3 Monaten nachweisen.



**Abbildung 2: Mortalität beim Vergleich einer niedrigeren und einer höheren Sauerstoffgabe in der 5 eingeschlossenen RCTs für die längsten berichteten Nachbeobachtungsperioden**



**Tabelle 12: Evidenztabelle zum Vergleich verschiedener Sauerstoffkonzentrationen bei akut kranken Erwachsenen**

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<p><b>Bray 2018</b> (14) NCT02499042 Australia 09/2015- 05/2017</p>	<p><b>Multi-centre RCT</b> feasibility of paramedic titration of oxygen delivery in adult patients who have been resuscitated after OHCA</p> <p><b>Untergrenze (Schlüsselfrage 1)</b></p>	<p><u>Inclusion:</u> of adults (<math>\geq 18</math> yrs) unconscious (Glasgow Coma Scale <math>&lt;9</math>) with an advanced airway and sustained ROSC following an OHCA of presumed cardiac cause, and an initial monitored rhythm assessed as shockable <u>Exclusion</u> of paramedic witnessed OHCA, SpO<sub>2</sub> <math>&lt; 95</math> % (changed to <math>&lt;90</math>% in 04/2016) or no pulse oximetry trace, pregnant; dependent on others for activities of daily living; evidence of a “Not for Resuscitation” order</p> <p>n=62, 1 patient requested data withdrawal age: 63<math>\pm</math>11 yrs male: 80 % witnessed arrest: 74 % bystander cardiopulmonary resuscitation: 89 % downtime (median+IQR): 18.5 (16-27) vs. 19.5 (16-29) supraglottig airway: 95 %</p>	<p>Following ROSC, oxygen was delivered at a flow rate of <math>\geq 10</math> L/min via bag-valve reservoir (BVR) connected to the airway until a satisfactory pulse oximeter trace and reading was achieved</p> <p><b>2 /4 L/min titrated oxygen</b> (n=20 /17), change from 2 to 4 L/min due to the high numbers of desaturations (SpO<sub>2</sub><math>&lt; 94</math> %) with continuously measured oxygen saturations by pulse oximetry via a finger probe, oxygen flow into the BVR was to be immediately increased to <math>\geq 10</math> L/min if the patient rearrested, if their pulse oximeter trace failed despite adequate probe placement, or if they desaturated</p> <p>vs. <b>&gt; 10 L/min oxygen</b></p>	<p><u>Primary:</u> SpO<sub>2</sub> <math>\geq 94</math> % on arrival at hospital <u>Secondary:</u> SpO<sub>2</sub> <math>\geq 90</math> % on arrival at hospital, re-arrest during ambulance transport and survival at hospital discharge</p>	<p><b>In-hospital mortality:</b> 18/37 (49 %) vs. 11/24 (46 %) (RR: 1.06; 95 %-CI 0.61-1.83) <b>Re-arrest prehospital:</b> 0 vs. 1(4%) <b>SpO<sub>2</sub> at emergency department</b> <math>\geq 94</math> %: 33(90 %) vs. 24(100 %) <math>\geq 90</math> %: 37(100 %) vs. 24(100 %) <b>Desaturation:</b> <math>&lt; 94</math> %: 16 (43%) vs. 1 (4), most events (81%9 occurred following titration to low-flow oxygen (2L/min) <math>&lt; 90</math> %: 7 (19%) vs. 1 (4%) no significant adverse effects</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und fehlender Präzision</p>

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
			(control) via a bag-valve reservoir (self-inflating bag) (n=24)			
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „Oxygen titration post-ROSC is feasible in the prehospital environment, but incremental titration commencing at 4L/min oxygen flow may be needed to maintain an oxygen saturation >90%.“						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische Machbarkeitsstudie (Ambulanter Service in 2 Städten) mit guter Beschreibung der Randomisierung, keiner verblindeten Endpunkterfassung, vollständiger Nachbeobachtung und vorzeitigem Studienabbruch aufgrund der Einführung mechanischer Ventilatoren im Hauptrekrutierungszentrum mit fehlender Replizierbarkeit von äquivalenten FiO <sub>2</sub> und Protokolländerung in der Interventionsgruppe (Änderung der Desaturierungsgrenze von 95 auf 90 % und Änderung der Sauerstoffkonzentration von 2 auf 4 L/min) (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), keine Verblindung der Behandler möglich, Generalisierbarkeit kann nicht bewertet werden, da die Anzahl der gescreenten, aber nicht eingeschlossenen Patienten unklar ist, Abwertung aufgrund der fehlenden Präzision folgt aus geringer Studiengröße.						
<b>Chu 2018</b> (9) Search until 10/25/2017 in 7 databases (Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, HealthSTAR, LILACS, PapersFirst, WHO International Clinical Trials)	<b>Systematic review</b> efficacy and safety of liberal versus conservative oxygen therapy in acutely ill adults  <b>Obergrenze (Schlüsselfrage 3)</b>	<u>inclusion:</u> RCT that compared the use of liberal (higher oxygen target, measured by FiO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , arterial oxygen saturation, SpO <sub>2</sub> ) and conservative oxygen therapies (with lower oxygen target) in acutely ill adults (aged ≥18 years with any condition requiring non-elective hospital admission and the potential to be exposed to supplemental oxygen), and reported an outcome of interest (mortality and morbidity).  <u>exclusion:</u> patients < 18 years, pregnant patients, studies limited to patients with chronic respiratory diseases,	<b>Liberal oxygen supplementation:</b> median FiO <sub>2</sub> 0.52 (0.28–1.00; IQR 0.39–0.85) for a median duration of 8 h (1–144 h; IQR 4–24) median baseline SpO <sub>2</sub> (N=10): 96.4 % (94.0–99.0 %; IQR 95.8–97.8) vs. <b>conservative supplementation:</b> median FiO <sub>2</sub> 0.21 (0.21–0.50; IQR 0.21–0.25). median baseline SpO <sub>2</sub> (N=10): 96.7% (93.4–98.0%; IQR 95.0–97.0)	<b>Mortality</b> (N=23, n=15 754) <b>Disability</b> (Rankin Scale, N=5) <b>Adverse events:</b> hospital-acquired infections (N=7), hospital-acquired pneumonia (N=4)	<b>Mortality:</b> A liberal oxygen strategy increases mortality for all indications and in subgroups (stroke, sepsis, critical illness, emergency surgery and acute coronary syndrome) • In-hospital (N=19, n=15 071, RR: 1.21; 95 %-CI 1.03–1.43, p=0.020, I <sup>2</sup> =0, absolute risk increase by 1.1%; 95%-CI 0.2-2.2%) • at 30 days (N=14, n=15 053, RR: 1.14; 95 %-CI 1.01–1.28, p=0.033, I <sup>2</sup> =0, absolute risk increase by 1.4%; 95%-CI 0.1-2.7%), • at longest reported follow-up (median 3 months; N=23, n=15 755, RR: 1.10; 95 %-CI 1.00–1.20, p=0.044, absolute risk increase by	<b>1</b> <b>GRADE:</b> mortality: high disability (mRNS): moderate bis hoch Adverse events: hospital-acquired infections: low to high Hospital-acquired pneumonia: moderate length of

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
Registry)		<p>psychiatric disease, patients on extracorporeal life support, and patients treated with hyperbaric oxygen therapy or elective surgery</p> <p>N=26 (25 RCTs), n=16 037 (median n=137, 16-6629, IQR 50-301) with critical illness, trauma, sepsis, stroke, AMI, cardiac arrest, emergency surgery</p> <p>median age: 64 yrs (28-76 yrs, IQR 59-68)</p> <p>64% male (40-94%, IQR 54-73)</p> <p><b>risks of bias:</b></p> <p>low (N=18), high (N=7) due to early termination as a result of interim analyses showing apparent benefit or harm (N=5), quasi-randomisation or missing outcome data (N=1)</p> <p>2 of 4 studies reporting disability had high risk of bias</p>	<p>median follow-up: 3 months (14 days to 12 months)</p>		<p>1.2%; 95%-CI 0 -2.4%, I<sup>2</sup>=0)</p> <p>The effect decreases overtime after exposure. For every 1% increase in SpO<sub>2</sub>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•the RR of in-hospital mortality is associated with a 25 % increase (N=14, slope 1.25; 95 %-CI 1.00–1.57, p=0.0080)</li> <li>•the RR of mortality at longest follow-up is associated with a 17 % increase (N=15, slope 1.17; 95 %-CI 1.01–1.36, p=0.0052)</li> <li>•No statistically significant association of with increasing SpO<sub>2</sub> to 30-day mortality (N=9, slope 1.08; 95 %-CI 0.89–1.35, p=0.25)</li> </ul> <p>No statistically significant association to FiO<sub>2</sub>, study settings (intensive care or no), risk of bias, delivery method (invasive mechanical ventilation or no), duration of oxygen exposure, exclusion of patients with hypoxaemia at baseline</p> <p><b>Disability (probability of patients_ mRS score increasing by one):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•liberal oxygen therapy does not reduce the risk of worsening disability after acute stroke (N=5, n=5523; OR 0.94; 95 %-CI 0.62–1.41, p=0.75, I<sup>2</sup>=67 %) with no differences after dichotomisation or in the</li> </ul>	hospital stay: low

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
					subgroups <b>Adverse events:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>•no reduction of hospital-acquired infections in patients admitted with medical diagnoses (N=7, n=7283, RR 1.04; 95 %-CI 0.93–1.16, p=0.51, I<sup>2</sup>=0 %), uncertain if liberal oxygen reduces hospital-acquired infections in patients with emergency surgery (N=2, n=449, RR 0.50; 95 %-CI 0.36–0.69, p&lt; 0.0001)</li> <li>•liberal oxygen might not reduce hospital-acquired pneumonia (N=4, n=1785, RR 1.00; 95 %-CI 0.74–1.35, p=0.71, I<sup>2</sup>=0)</li> <li>•unclear if liberal oxygen reduces length of hospital stay (N=12, n=2448, MD –0.25 days; 95 %-CI –0.68 - 0.18], p=0.26, I<sup>2</sup>=58%) with no subgroup differences</li> </ul>	

**Zusammenfassende Beurteilung**

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „This systematic review and meta-analysis provides high-quality evidence that hyperoxia is life-threatening. This is a distinct viewpoint from the current notion that at worst, liberal oxygen is not beneficial for acute illnesses. Although the increased mortality risk with liberal oxygen therapy was too small to be conclusively detected in any single randomised controlled trial included in our systematic review, as a whole, the mean number needed to harm resulting in one death using a liberal approach is approximately 71 (95% CI 37–1000). The magnitude of this effect is of major global public health importance in view of the ubiquitous use of oxygen in acutely ill adults.”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Systematische Übersichtsarbeit mit breiter Suche bis Oktober 2017, auf Basis von 25 RCTs und über 16 000 Patienten wurden robuste Ergebnisse zur Mortalität berichtet, die in mehreren Sensitivitätsanalysen überprüft wurden, eingeschlossen wurden ausschließlich RCTs mit hoher Variabilität hinsichtlich der Sauerstofftherapie, Auswirkungen des hohen Verzerrungspotentials in einigen RCTs aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wurde überprüft, daher insgesamt geringfügige Studienlimitationen und unerklärte Heterogenität der Ergebnisse für Mortalität (keine Abwertung für Mortalität), Abwertung der Evidenz für das funktionelle Ergebnis (Ranking Score) und Nebenwirkungen basiert auf der fehlenden Präzision, weitere Abwertungen bei Adverse events aufgrund von unerklärter Heterogenität und

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
Studienlimitationen						
<b>ICU-ROX investigators</b> (7) ACTRN126150 00957594 Australia and New Zealand 09/2015- 05/2018	<b>Multicenter RCT</b> Efficiency of conservative oxygen therapy to increase the number of ventilator-free days in adults who were expected to undergo mechanical ventilation in the ICU	<u>Inclusion:</u> adults ≥18 yrs who were expected to receive mechanical ventilation in the ICU beyond the day after recruitment who received < 2 hrs of invasive mechanical ventilation or noninvasive ventilation in the ICU  n=1000 randomized, b=965 analyzed (35=3.5 % withdrew consent) age: 57.8±16.1 yrs males: 63.0 % <u>source of admission:</u> ED: 41.3 % Hospital ward: 19.6 % Transfer from another ICU: 0.7 % Transfer from non-ICU of another hospital: 7.8 % Operating room after Elective surgery: 7.2 % Emergency surgery: 23.3 % APACHE II: 23.5±9.3 <u>Diagnosis subgroup:</u> Admitted after surgery: 30.6 % Acute brain disease: 39.7 % PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300: 68.5 % Suspected hypoxic ischemic encephalopathy: 17.2 %	<b>Conservative oxygen group:</b> FiO <sub>2</sub> was decreased to 0.21, supplemental oxygen was discontinued in patients who had been extubated if the SpO <sub>2</sub> > acceptable lower limit to minimize exposure to an SpO <sub>2</sub> ≥ 97 % by mandating the use of an alarm whenever supplemental oxygen was administered in the ICU (n=484) vs. <b>usual-oxygen group</b> with no specific measures limiting FiO <sub>2</sub> or SpO <sub>2</sub> , use of upper alarm limits for SpO <sub>2</sub> prohibited by the protocol, use of FiO <sub>2</sub> < 0.3 during invasive ventilation discouraged (n=481)	<u>Primary:</u> number of ventilator-free days from randomization to day 28 (total number of days of unassisted breathing during the first 28 days), all the patients who had died by day 28: no ventilator-free days.  <u>Secondary:</u> 90- and 180-day mortality, duration of survival, patients in paid employment at baseline who were unemployed at day 180, cognitive function (TICS score, 0-41, higher values are better and categorization into severe, mild, ambiguous and no impairment), health-related QoL (EQ-5D-5L or e-GCS with blinded	<b>Mortality:</b> no difference 90-days: 166/479 (34.7 %) vs. 156/480 (32.5 %); OR 1.10 (95 %-CI 0.84-1.44) 180-days: 170/476 (35.7 %) vs. 164/475 (34.5 %); RR 1.05 (95 %-CI 0.81-1.37)  Subgroup with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy: 180-days mortality: 37/86(43 %) vs. 46/78 (59 %); RR 0.73 (95 %-CI 0.54-0.99; HR 0.67 (95 %-CI 0.43-1.03)  <b>Ventilator-free days</b> (median, IQR): no difference: 21.3 (0-26.3) vs. 22.1 (0.0-26.3), MD -0.3 (-2.1-1.6); p=0.80  <b>Employment status</b> among survivors who have been receiving pay at baseline: no difference:77/112 (68.8 %) vs. 66/108 (61.1 %)  <b>Cognitive function:</b> similar in both groups: Severe impairment: 5/203 (2.5 %) vs. 6/206 (2.9 %)  Subgroup with suspected hypoxic-ischemic encephalopathy:	2

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
				assessment) at day 180	unfavourable e-GCS: 43/78 (55 %) vs. 49/72 ( 68 %); RR 0.81 (95 %-CI 0.63-1.05)  <b>Quality of life:</b> Mobility and personal-care components: patients in the intervention group had more moderate and less severe problems No evidence for differences in other domains	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „Our trial does not preclude the possibility of benefit or harm with more liberal oxygen regimens than those used in our usual-oxygen group. Different results may also be found with different regimens for conservative oxygen therapy. Our findings decrease the probability that the use of our protocol for conservative oxygen therapy in this population would result in markedly lower mortality than the use of usual oxygen therapy. ... In conclusion, during the first 28 days in the ICU, conservative oxygen therapy, as compared with usual oxygen therapy, did not significantly affect the number of ventilator-free days among adults undergoing mechanical ventilation.“</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische (21 ITS), in 2 Ländern durchgeführte randomisierte Studie mit guter Studienqualität (Randomisierung, verblindete Endpunkterfassung, Durchführung nach Protokoll, ITT-Auswertung mit geringer Drop-out-Rate, keine Pharma-Förderung), Konfidenzintervalle umfassen den Nullpunkt trotz hoher Fallzahl, so dass Nutzen oder Schaden einer geringeren Untergrenze nicht ausgeschlossen werden kann.</p>						
Lang 2018 (15) NCT 01201291 Finland 12/2010 bis 09/2013	<b>Pilot open-label RCT</b> effect of a ventilation strategy aiming at moderate hyperoxaemia to a standard oxygen fraction in patients	<u>Inclusion:</u> age ≥ 18 and ≤65 years, isolated non-penetrating TBI or multiple trauma patient with TBI with Glasgow coma scale ≤ 8, expected need for intubation and mechanical ventilation > 24 h, recruitment within 18 h after admission to ICU and time from TBI < 36 h, informed	<b>moderate hyperoxaemia (FiO<sub>2</sub> 0.40)</b> (n=27) vs. <b>Standard oxygen fraction (FiO<sub>2</sub> 0.70)</b> (n=38)  of inspired oxygen during the period of	<u>primary:</u> levels of reactive oxygen species, IL-6 and neuron-specific enolase over time during ICU care for >40 h*  <u>other:</u> arterial blood gases*	<b>6-months mortality:</b> no influence of ventilation strategies on the number of deaths: 8/27 (30 %) vs. 9/38 (24 %) (p=1.0) <b>pulmonary function:</b> <b>ARDS</b> (acute respiratory distress syndrome): 3 (11 %) vs. 0 (p=0.067) <b>Extended Glasgow coma scale</b>	<b>3</b> Abwertung aufgrund von geringer Präzision und Studien-limitationen

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
	with severe traumatic brain injury (TBI)  <b>Untergrenze (Schlüsselfrage 1)</b>	consent from next of kin. Exclusion: anticipated brain death in 12 h or otherwise moribund patient expected to die in 24 h, expected need for mechanical ventilation < 24 h, insufficient oxygenation or multiple trauma patients with brain injury and severe abdominal, thoracic or pelvic injury possibly affecting oxygenation, insufficient oxygenation with the treatment modality of the lower oxygenation group or oxygenation failure probable during ICU care, penetrating TBI, suspected pregnancy  n=70 randomised, 5 loss to follow-up mean age: 44±15 yrs males: 83 % heart disease: 20% neurological disease: 5% pulmonary disease: 9% diabetes: 23 % SOFA: 10±2.8 Apache II: 23±5 Risk of death: (TBI-IMPACT): 0.25±0.15 vs. 0.35±0.16	mechanical ventilation for a maximum time of 14 days  Adherence: FiO <sub>2</sub> 0.40 0.42 vs. 0.68 median length of intervention: 213 (IQR 116-318) h vs. 120 (64-159) h	pulmonary function* death Length of mechanical ventilation*, ICU stay*, hospital stay* eGOSE at 6 months *not extracted	(eGOSE) at 6 months: no influence of strategies (p=0.583): Good (7-8): 3 (11%) vs. 8 (21 %) Moderate (2-6): 15 (56 %) vs. 19 (50 %) Poor (1-2): 8 (30 %) vs. 10 (26 %)	

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In the current pilot study, prolonged use of an inspired fraction of oxygen of 0.70 compared to 0.40 did not affect the blood levels of markers of oxidative stress, inflammation or neurological injury. In addition, we found no difference in pulmonary complications between the groups. Further studies are needed to evaluate the impact of using higher oxygen fractions on neurological outcome after severe TBI."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische (3 Zentren) randomisierte Studie ohne adäquate Beschreibung der Erzeugung der Zufallszuordnung, ursprünglich für einen anderen primären Endpunkt geplant (Todesfälle oder schwere neurologische Beeinträchtigung nach 6 Monaten) mit einer geplanten Fallzahl von 500 Patienten. Aufgrund der fehlenden Finanzierung und der langsamen Rekrutierung, wird die Studie als Pilotstudie mit veränderten primären Endpunkten berichtet (deshalb und aufgrund der fehlenden Verblindung Abwertung wegen Studienlimitation). Ein weiterer Grund für eine Abwertung der Evidenz ergibt sich aus der geringen Präzision.</p>						
<b>Sepervand 2019</b> (17) NCT03110042 11/2016-02/2018 Canada	<b>Single-centre open-label RCT</b> effect of supplemental O <sub>2</sub> therapy in patients hospitalized with acute heart failure (AHF)  <b>Obergrenze (Schlüsselfrage 3)</b>	<u>Inclusion:</u> > 40 years, presented within the last 16 hours to the emergency department with objective AHF (BNP > 400 pg/mL and/or chest X-ray with pulmonary congestion) with a planned admission for the treatment of HF as the primary diagnosis. <u>Exclusion:</u> Patients on home O <sub>2</sub> , known prior hypercapnic failure (PaCO <sub>2</sub> > 50 mmHg), asthma, primary pulmonary hypertension, requiring urgent positive pressure ventilation or intubation, on > 10 L/min O <sub>2</sub>  n=50 median age:73.5 (IQR 65.5; 86) years males: 58 % prior history of HF: 70% Stroke: 20%	<b>High SpO<sub>2</sub> group:</b> patients were manually titrated by a trained research co-ordinator to a target SpO <sub>2</sub> range of ≥ 96 % (n=25) vs. <b>Low SpO<sub>2</sub> group:</b> patients were manually titrated by a trained research co-ordinator to the target SpO <sub>2</sub> range of 90–92 % (n=25) over 72 hrs  All patients had nasal cannula placed as the usual standard of care, patients were titrated to the pre-specified target ranges After 72 h, patients were switched over to usual care for O <sub>2</sub>	<u>primary:</u> change in NT-proBNP to 72 h* <u>secondary:</u> patient-reported dyspnoea (VAS) patient global assessment (PGA)* peak expiratory flow (PEF) within 72 h* clinical worsening HF at 7 days diuretic response* clinical event at 30 days following hospital discharge (all-cause mortality and HF readmission)  *not extracted	<b>30-day Mortality:</b> no differences: 1/50 (4 %) vs. 2/50 (8 %) died in the hospital (p=0.5) <b>Dispnoe:</b> VAS scores were not different between groups in different time points from 6 to 72 hrs <b>Worsening HF:</b> occurred in 0 vs. 1 (4%) of patients <b>Re-hospitalisation</b> within 30 days: 5 (20.8%) vs. 2 (8.7%) (p=0.22) No differences in death /re-hospitalization at 30 days following hospital discharge <b>Safety:</b> • 1 patient (high SpO <sub>2</sub> ) was withdrawn after randomization because of high partial pressures of CO <sub>2</sub> and potential risk of hypercapnic failure • 1 patient (high SpO <sub>2</sub> ) reported epistaxis related to the use of nasal cannula	<b>3</b> Abwertung aufgrund von geringer Präzision und Studienlimitationen



Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		CAD: 56% COPD: 18% current/past smokers: 62%	therapy at the discretion of the treating physician <u>Nonadherence</u> (SpO <sub>2</sub> out of ±1% target range with inappropriate O <sub>2</sub> volume): 6 hrs: 12.5 vs. 16.6% 24 hrs: 12.5 vs. 25% 48 hrs: 9.5 vs. 4.5% 72 hrs: 5.5 vs. 14.2%			
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “In conclusion, we found no differences in improvements in NT-proBNP or patient symptoms between high and low SpO <sub>2</sub> targets in the first 72 h after admission for AHF. Further RCTs with larger sample size are warranted to determine the comparative efficacy and safety of treatment with supplemental O <sub>2</sub> in patients with AHF.”						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine monozentrische RCT ohne Informationen zur Randomisierung und Verblindung, vollständiger Auswertung der klinischen Endpunkte und mit geringer Adhärenz (evtl. aufgrund der manuellen Titration), so dass ein Behandlungsbias nicht ausgeschlossen werden kann (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), kleine Fallzahl führt zur geringen Präzision der Behandlungseffekte (daher Abwertung aufgrund von geringer Präzision)						
<b>Sepehrvand 2018</b> (16) Search until 09/2017 in CENTRAL, MEDLINE, Embase, PubMed, CINAHL, Web of Science Core	<b>Systematic review</b> effects of supplemental oxygen therapy in patients with suspected or confirmed AMI  <b>Obergrenze (Schlüsselfrage 3)</b>	<u>inclusion:</u> RCTs in any language, with any length of follow-up and any outcome measure if they studied the use of supplemental oxygen therapy administered by any device at normal pressure compared with room air, regardless of the concomitant therapies <u>Exclusion:</u> hyperbaric O <sub>2</sub>  N=9 (8 RCTs), n=7998	<b>supplemental oxygen therapy</b> (n=3982) vs. <b>room air</b> (N=7) or SpO <sub>2</sub> titration at the range of 93%–96%.(N=1) (n=4002)	in-hospital and 30-day mortality hypoxaemia pain (assessed by the opiate use) * infarct size (measured by the cardiac enzymes)* left ventricular ejection fraction (LVEF)*	<b>in-hospital mortality</b> •Oxygen therapy did not reduce the risk: •in suspected AMI (N=8, n=7732): 72/3856 (1.8 %) vs. 63/3876 (1.6 %); OR 1.11 (95 %-CI 0.69-1.77) with low heterogeneity between studies •Similar Result in confirmed AMI (N=7, n=3910): 45/1906 (2.4 %) vs. 48/2004 (.4 %): OR 0.97; 95% CI 0.60-1.58)	<b>1-</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
Collection		Mean age: 55.1-67.8 yrs, predominantly on males Comorbidities: Hypertension: 36.8-56.6% Diabetes mellitus: 8.0-40.5% Hyperlipidaemia: 27.3-38.3% Risk of bias: 5 open-label, 1 single-blind, 1 double, 1 triple- blind study		*not extracted	<b>30-day mortality</b> (N=2, n=6762): • 78/3396 (2.3 %) vs. 71/3393 (2.1 %) • oxygen therapy did not reduce the risk (OR, 1.09 (95% CI 0.80-1.50) with very low heterogeneity • consistent results in confirmed AMI subgroup of study (OR, 1.09; 95% CI 0.72-1.66) <b>Hypoxaemia</b> (N=2; n=6679): • 68 (2.0 %) vs. 268 (8.0 %) with moderate heterogeneity • Oxygen therapy reduced the risk (OR 0.29; 95% CI 0.17-0.47) in total cohort and in the confirmed AMI subgroup (OR 0.27; 95% CI 0.18- 0.41)	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „In conclusion, this meta-analysis showed that supplemental O2 therapy is not associated with clinical benefits such as reduced mortality. Oxygen therapy in patients with ACS who have normal oxygen levels at presentation may face the same fate as did the O2 therapy in neonates, which is becoming a part of medical history.”</p> <p>“Considering the different definitions that were used for normoxaemia in the included studies (...), it should be noted that this study cannot rule out a benefit in the SpO2 range between 90%–94%, and it cannot rule out potential deleterious effects of oxygen in SpO2 levels closer to 100%.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Übersicht, in welcher RCTs nach Veröffentlichung eines Cochrane Reviews ergänzt wurden, Studienlimitationen basieren vorrangig auf fehlender doppelter Verblindung der Intervention bei 6 Studien), Heterogenität der eingeschlossenen Studien (z.B. Dauer der Sauerstoffgaben, Definition von Normoxämie) führten zu keiner Heterogenität der Behandlungseffekte, fehlende Präzision aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen (daher Abwertung)</p>						
<b>Thomas 2019</b> (18) ISRCTN 49548506 UK Recruitment	<b>Feasibility of a cluster-RCT</b>  <b>Untergrenze (Schlüsselfrage 1)</b>	<u>Inclusion:</u> paramedics in the ambulance service and Patients ≥18 with ROSC after OHCA, not caused by trauma (included drowning and hanging) Patients (n=35):	training session for paramedics to explain the treatment algorithm to achieve SpO <sub>2</sub> 94-98 % and how to adhere to it: <b>titration of oxygen</b> every 2 min, in case of	<u>Primary:</u> • eligible paramedics attending training and consenting to take part, • eligible patients	<b>Mortality:</b> Death recognized on scene: 1/18 (6 %) vs. 2/17 (12 %) In-Hospital-mortality: 8/18(45 %) vs. 14/17 (82 %) 3-months-mortality: 8/18 (45 %) vs.	<b>3</b> Abwertung aufgrund von geringer Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
01-07/2015		Male: 71% Mean age: 67 yrs Emergency medical services witnessed: 50 vs. 12%	no reliable saturation trace, or SpO <sub>2</sub> < 94%, study paramedics decreased oxygen delivery in a stepwise approach from initial 12 L/min to air (n=18) vs. <b>100 % oxygen</b> throughout the first hour following ROSC (n=17)  for the first hour after ROSC  intervention initiated: 27 (72 vs. 82 %)	enrolled in the study In enrolled patients: • intervention was initiated • assigned oxygen therapy was continued for the • duration of transport in an ambulance or up to 60 min. • patients handed over to emergency department care in whom the assigned • oxygen therapy was continued from arrival at hospital, up to 60 min. • 6. Completeness of required data collection. <u>Secondary:</u> 90-day survivors with information on QoL <u>Other</u> (extracted): survival	14/17 (82 %) <b>Re-arrest</b> following initial return of spontaneous circulation: 3 (17 %) vs. 8(47 %)	

#### Zusammenfassende Beurteilung

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „We have shown that it may be feasible to complete a randomised trial of titrated versus unrestricted oxygen in the first hour after ROSC following OHCA in the UK. However, the relatively few eligible patients and incomplete initiation of the allocated intervention are challenges to future research. More feasibility work is required to explore the best way of addressing this important research question.”

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine Machbarkeitsstudie mit Randomisierung der Sanitäter (Clusterrandomisierung) und Einschluss von 35 Patienten mit vollständiger Beschreibung der Randomisierung ohne verblindete Endpunkterfassung und Auswertung aller eingeschlossener Patienten, Freiwillige Teilnahme der Sanitäter mit geringer Responserate (29 %) reduziert Übertragbarkeit, bei 1633 Ereignissen erfolgte bei 624 (38 %) eine aktive Reanimation, bei 35 war ein Studiensanitäter dabei, daher geringe Präzision der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl (Abwertung der Evidenz), Registrierung erfolgte retrospektiv, kein Zugriff auf Protokoll und fehlende Verblindung (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p>						
<p>AHF: acute heart failure; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CebM: Centre of evidence-based Medicine; CI: confidence interval; eGOSE: extended Glasgow outcome scale; EQ-5D-5L: five-level EuroQoL five dimensions questionnaire; FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen; IQR: Interquartil range; N: number of studies; n: number of participants; OHCA: Out of hospital cardiac arrest; OR: odds ratio; mRNS: modified Rankin scale; PaO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of oxygen; QoL: Quality of life; RCT: randomised controlled trials; ROSC: return of spontaneous circulation; RR: relative risk; SpO<sub>2</sub>:saturation of peripheral oxygen; TBI: traumatic brain injury; TICS: Telephone Interview for Cognitive Status</p>						

#### Evidenztable für Schlüsselfrage 4 zur Anwendung von Sauerstoff in der Akuttherapie

Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Anwendungsmöglichkeiten von Sauerstoff in der Akuttherapie vergleichen, wurden in Tabelle 13 zusammenfassend beschrieben. Es konnten 2 systematische Übersichten (6, 19) und 1 RCTs (14) identifiziert werden. Studien zum Einsatz von befeuchteten Sauerstoff oder High-Flow Sauerstoff, welcher über einen Atemkreislauf (27), nasale Kanülen (28, 31) oder eine Optiflow Kanüle (34) verabreicht wurde, werden in Tabelle 16 und Tabelle 17 beschrieben.

Die systematische Übersicht von Brinks 2017 (19) basiert auf insgesamt 4 RCTs und 2 nichtrandomisierten prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 528 akut erkrankten erwachsenen Patienten auf der Intensivstation, welche eine apnoische Sauerstoffgabe während der Intubation mit einer Kontrollgruppe ohne Sauerstoffgabe zur Verhinderung einer Hypoxämie verglichen. Die Suche umfasst den Zeitraum bis Oktober 2016. Es wurden die Endpunkte Sterblichkeit, das Auftreten kritischer Sauerstoffsättigungen ( $SpO_2 < 80\%$ ), Arrhythmien und Herzstillstand während der Intubation sowie die Dauer der Beatmung und des Aufenthaltes auf der Intensivstation berichtet und extrahiert. Die Qualität der Evidenz der Übersicht wurde mit 2- (CEBM) beurteilt, die Abwertung basiert auf den schwerwiegenden Studienlimitationen in den eingeschlossenen Studien sowie der geringen Präzision der Ergebnisse. Es wird kein vorgegebenes Protokoll zur Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit berichtet, es fehlt eine Angabe der Ausschlussgründe sowie eine Liste der ausgeschlossenen Studien. Das Verzerrungspotential der Einzelstudien wird nach den Kriterien der Cochrane Collaboration beurteilt und gezeigt, so dass eine Beurteilung des Einflusses des Verzerrungspotentials auf die Ergebnisse der Metaanalysen möglich ist. In der Zusammenfassung von Ergebnissen aus 4 Studien wurde kein Einfluss einer Sauerstoffgabe auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation (RR 0,77; 95 %-KI 0,59-1,03) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien festgestellt. Es konnte jedoch eine Abnahme der Patienten mit kritischen Sauerstoffsättigungen während der Intubation (RR 0,69; 95 %-KI 0,48-1,00) und eine Abnahme der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (MD -2,88 Tage; 95 %-KI -3,25 bis -2,51) bei geringer und großer Heterogenität der Ergebnisse der 6 bzw. 2 Einzelstudien bestätigt werden.

Die systematische Übersicht von Corley 2017 (6) basiert auf insgesamt 11 RCTs mit insgesamt 1972 akut erkrankten erwachsenen Patienten auf der Intensivstation, welche eine nasale Zufuhr von befeuchtetem High-Flow Sauerstoff mit allen anderen Formen nicht-invasiver Atemunterstützung vergleichen. Die Suche umfasst den Zeitraum bis Dezember 2016. Es wurden die Endpunkte Behandlungsversagen, Sterblichkeit, das Auftreten von Nebenwirkungen, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie das von den Patienten berichteten kurzzeitige und langfristige Missempfinden berichtet und extrahiert. Die Qualität der Evidenz der Übersicht wurde mit 1- (CEBM) beurteilt, die Abwertung basiert auf den Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien, der geringen Präzision der Ergebnisse und Indirektheit in den Primärstudien. Zur Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit existieren keine Einschränkungen. In der Zusammenfassung von Ergebnissen aus 3 Studien konnte bei niedriger Qualität der Evidenz kein signifikanter Einfluss einer Sauerstoffgabe auf die Sterblichkeit im Krankenhaus oder innerhalb von 90 Tagen festgestellt werden (RR 0,62; 95 %-KI 0,37-1,03) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien festgestellt werden. Die Abwertung der Qualität der Evidenz basiert auf Studienlimitationen und Indirektheit, da die Studienteilnehmer aus unterschiedlichen Gründen Atemunterstützung benötigten. Es konnte für keinen der wichtigen Endpunkte dieses Berichtes ein Einfluss der untersuchten Sauerstoffzufuhr festgestellt werden.

Zusätzlich wurde eine multizentrische randomisierte Machbarkeitsstudie eingeschlossen, welche auf der Basis von Ergebnissen von 62 Patienten mit einem wiederhergestellten Kreislauf nach

Herzstillstand die Wirksamkeit einer titrierten Sauerstoffgabe durch Sanitäter untersuchte. Es konnte kein Einfluss der Sauerstoffgabe festgestellt werden (RR 1,06; 95 %-KI 0,61-1,83). Die Qualität der Evidenz dieser Studie wurde aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen und sehr geringer Präzision mit 3 bewertet. Die Studie basiert auf einem veröffentlichten Protokoll, die Randomisierung wird adäquat durchgeführt und beschrieben, es erfolgte jedoch keine verblindete Endpunkterfassung und die Studie wurde vorzeitig abgebrochen.

**Tabelle 13: Evidenztabelle zum Vergleich verschiedener Anwendungsmöglichkeiten der Sauerstoffakuttherapie bei akut kranken Erwachsenen**

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<b>Binks 2017</b> (19) Search in SCOPUS, Web of Science, CINAHL, Medline and PubMed until October 2016	<b>Systematic Review</b> efficacy of apnoeic oxygenation in reducing hypoxemia (lowest SpO <sub>2</sub> and incidence of critical desaturation) during intubation performed in the ICU	<u>inclusion:</u> English published studies with comparisons between apnoeic oxygenation during intubation in the intensive care setting with a control group in adult patients. N=6, n=528 patients (40-150) mean age: 58-63 years (range: 28-82) males: 48-78 % study sites: France (N=4), Germany, USA risk of bias: N=4 high-quality RCTs, N=2 low quality (prospective cohort studies) N=4 with adequate reported randomisation N=3/4 with blinding of patients / outcome assessors	<b>Apneic oxygenation</b> during intubation in the intensive care setting (15-60 L/min via HFNC ) vs. <b>control</b> (0 L/min)	<u>Short-term:</u> lowest measured SpO <sub>2</sub> during intubation*, critical desaturation during intubation, timing of desaturation*, successful first-pass intubation*, cardiac arrest, arrhythmias during the procedure, mortality <u>Intermediate:</u> duration of ventilation and ICU and stay <u>long-outcome:</u> all-cause mortality  *nicht extrahiert	<b>Mortality in the ICU following intubation</b> (N=4; n=419): no difference: 56/215 (25.6%) vs. 68/204 (33.3%); RR 0.77 (95 %-CI 0.59-1.03); p=0.08 with no heterogeneity <b>critical saturation during intubation</b> (SpO <sub>2</sub> < 80 %) (N=6, n=508): benefit for apnoeic oxygenation: 37/246 (15,0%) vs. 56/262 (21,4%); RR 0.69 (95 %-CI 0.48-1,00); p=0.05 with small heterogeneity <b>arrhythmia during intubation</b> (N=2, n=150): no difference: RR 0.58 (95 %-CI 0.08-4.29; p=0.60, <b>cardiac arrest during intubation</b> (N=2, N=150): no difference: RR 0.33 (95 %-CI 0.01-7.84); p=0.49 <b>duration of ventilation</b> (N=2; n=268): no difference: MD 1.97 (95 %-CI -5.89 to 1.95); p =0.32 <b>duration of ICU stay</b> (N=2; n=199): lower with oxygenation: MD -2.88 (95 %-CI -3.25 to -2.51); p < 0.01 with substantial heterogeneity	<b>2-</b> Abwertung aufgrund von Studien-limitationen, geringer Präzision und Inkonsistenzen
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „This study provides level one evidence that apnoeic oxygenation significantly increases the lowest SpO <sub>2</sub> recorded during intubation. There is also evidence that the intervention significantly reduces the incidence of critical desaturation. Both high- and low-flow nasal prong oxygenation appear to be effective. Given that there were no adverse events associated with the use of apnoeic oxygenation, this study finds that it would be reasonable to incorporate apneic						

oxygenation into ICU intubation protocols. Future studies powered to detect differences in adverse outcomes and mortality are needed. ”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Systematische Suche in 5 Datenbanken, alle Schritte der Studiauswahl, Bewertung und Extraktion erfolgten durch 2 Reviewer, unklar bleibt die Beurteilung des Verzerrungsrisikos für die Nachverfolgung, selektives Berichten und weitere Verzerrungsrisiken (traten diese wirklich in allen 6 Studien auf?) (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), insgesamt basiert die Evidenz auf z.T. kleiner Anzahl von Studien und Patienten (daher Abwertung aufgrund geringer Präzision) mit Unterschieden in der Interventionsgruppe (zwischen 15 L/min und 60 L/min via HFNC) und daraus teilweise folgender Heterogenität der Studienergebnisse (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)

<p><b>Bray 2018</b> (14) NCT02499042 Australia 09/2015- 05/2017</p>	<p><b>Multi-centre RCT</b> feasibility of paramedic titration of oxygen delivery in adult patients who have been resuscitated after OHCA</p>	<p><u>Inclusion:</u> of adults (<math>\geq 18</math> yrs) unconscious (GCS <math>&lt; 9</math>) with an advanced airway and sustained ROSC following an OHCA of presumed cardiac cause, and an initial monitored rhythm assessed as shockable <u>Exclusion</u> of paramedic witnessed OHCA, SpO<sub>2</sub> <math>&lt; 95</math> % (changed to <math>&lt; 90</math> % in 04/2016) or no pulse oximetry trace, pregnant; dependent on others for activities of daily living; evidence of a “Not for Resuscitation” order  n=62, 1 patient requested data withdrawal age: 63<math>\pm</math>11 yrs male: 80 % witnessed arrest: 74 % bystander cardiopulmonary resuscitation: 89 % downtime (median+IQR): 18.5 (16-27) vs. 19.5 (16-29) supraglottig airway: 95 %</p>	<p>Following ROSC, oxygen was delivered at a flow rate of <math>\geq 10</math> L/min via bag-valve reservoir (BVR) connected to the airway until a satisfactory pulse oximeter trace and reading was achieved  <b>2 /4 L/min titrated oxygen</b> (n=20 /17), change from 2 to 4 L/min due to the high numbers of desaturations (SpO<sub>2</sub><math>&lt; 94</math> %) with continuously measured oxygen saturations by pulse oximetry via a finger probe, oxygen flow into the BVR was to be immediately increased to <math>\geq 10</math> L/min if the patient rearrested, if their pulse oximeter trace failed despite adequate probe placement, or if they desaturated</p>	<p><u>Primary:</u> SpO<sub>2</sub> <math>\geq 94</math> % on arrival at hospital <u>Secondary:</u> SpO<sub>2</sub> <math>\geq 90</math> % on arrival at hospital, re-arrest during ambulance transport and survival at hospital discharge</p>	<p><b>In-hospital mortality:</b> 18/37 (49 %) vs. 11/24 (46 %); (RR 1.06; 95 %-CI 0.61-1.83) <b>Re-arrest prehospital:</b> 0 vs. 1(4%) <b>SpO<sub>2</sub> at emergency department</b> <math>\geq 94</math> %: 33(90 %) vs. 24(100 %) <math>\geq 90</math> %: 37(100 %) vs. 24(100 %) <b>Desaturation:</b> <math>&lt; 94</math> %: 16 (43 %) vs. 1 (4 %), most events (81 %) occurred following titration to low-flow oxygen (2 L/min) <math>&lt; 90</math> %: 7 (19 %) vs. 1 (4 %) no significant AEs</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision</p>
---	--	---	--	---	---	--



			vs. <b>&gt; 10 L/min oxygen</b> (control) via a bag-valve reservoir (self-inflating bag) (n=24) until ED handover			
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „Oxygen titration post-ROSC is feasible in the prehospital environment, but incremental titration commencing at 4L/min oxygen flow may be needed to maintain an oxygen saturation &gt;90 %.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische Machbarkeitsstudie (Ambulanter Service in 2 Städten) mit guter Beschreibung der Randomisierung, keiner verblindeten Endpunkterfassung, vollständiger Nachbeobachtung und vorzeitigem Studienabbruch aufgrund der Einführung mechanischer Ventilatoren im Hauptrekrutierungszentrum mit fehlender Replizierbarkeit von äquivalenten FiO<sub>2</sub>, und Protokolländerung in der Interventionsgruppe (Änderung der Desaturierungsgrenze von 95 auf 90 % und Änderung der Sauerstoffkonzentration von 2 auf 4 L/min) (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), keine Verblindung der Behandler möglich, Generalisierbarkeit kann nicht bewertet werden, da die Anzahl der gescreenten, aber nicht eingeschlossenen Patienten unklar ist, Abwertung aufgrund der fehlenden Präzision folgt aus geringer Studiengröße.</p>						
<p><b>Corley 2017</b> (6) Systematic search in CENTRAL, MEDLINE, CINAHL, Embase, Web of Science, proceedings from 4 conferences, and clinical trials registries until 12/2016</p>	<p><b>Systematic review</b> safety and efficacy of HFNC compared with comparator interventions in terms of treatment failure, mortality, AEs, duration of respiratory support, hospital and ICU length of stay, respiratory effects, patient-outcomes, and costs of treatment</p>	<p><u>inclusion:</u> RCT (parallel or cross-over design) comparing HFNC use in adult ICU patients (≥ 16 yrs) vs. other forms of non-invasive respiratory support (low-flow oxygen via nasal cannulae or mask, continuous positive airway pressure (CPAP), and bilevel positive airway pressure (BiPAP) and reported outcomes N=11 RCTs, n=1972 N=6 included patients with respiratory failure N=5 with oxygen therapy after extubation risk of bias:</p>	<p><b>HFNC: humidified</b> oxygen delivered via the nasal route at a rate &gt; 20 litres per minute vs. <b>non-invasive respiratory support:</b> • Low-flow oxygen via nasal cannulae or mask (≤ 15 L/min) (N=10) • CPAP (N=1) • BiPAP (N=1)</p>	<p><u>primary:</u> • Treatment failure as indicated by the need for NIPPV or invasive ventilation (up to 28 days), • In-hospital mortality (up to 90 days), • Adverse events <u>secondary:</u> • Duration in hours of any form of respiratory support (mechanical ventilation, NIPPV, HFNC, standard oxygen)</p>	<p><b>In-hospital mortality up to 90 days</b> (N=3, n=755): no difference: 74 (95 %-CI 44-123) per 1000 vs. 119 per 1000; RR 0.62 (95 %-CI 0.37 -1.03)  <b>Failure of treatment</b> (N=6, n=1066): no difference shown: 187 (95%CI 116-300) per 1000 vs. 236 per 1000; RR 0.79 (95 %-CI 0.49-1.27) <b>adverse events:</b> results were reported for incidence of nosocomial pneumonia (N=2), visits to their general practitioner for respiratory complications up to day 28 (N=1); episodes of oxygen desaturation (N=1); pneumothorax, and acute pseudo-obstruction (N=1); and cardiac dysrhythmia, septic shock,</p>	<p><b>1-</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen, fehlender Präzision und Indirektheit in den Primärstudien <b>GRADE:</b> treatment failure, in-hospital mortality, ICU stay): low; downgrading due to study</p>

		N=8 reported randomization and allocation concealment inadequately; N=7 provided inconsistent details of outcome assessor blinding		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Length of stay in days (ICU and hospital)</li> <li>• Respiratory effects*</li> <li>• Patient-reported outcomes (dyspnoea, comfort, dry mouth, patient refusal to continue with treatment)</li> <li>• costs</li> </ul> <p>*not extracted</p>	<p>and cardiorespiratory arrest (N=1) with no significant difference except for 1 study which reported fewer episodes of oxygen desaturation in the HFNC group (p = 0.009).</p> <p><b>Length of ICU stay</b> (N=5, n=770): No difference: mean length of ICU stay in HFNC was 0.15 days longer (0.03 shorter to 0.34 longer) than in the control group (mean length of stay ranged from 1.4 to 11.7 days)</p> <p><b>Patient-reported outcomes:</b></p> <p><b>Short-term comfort (0-10)</b> (N=3, n=462): no difference: mean comfort scale with HFNC was 0.14 points higher (0.65 lower to 0.93 higher) than in the control group (mean scores ranged from 1.11 to 5.2)</p> <p><b>Long-term comfort (0-10)</b> (N=2, n=445): no difference: mean comfort scale with HFNC was 0.36 points lower (3.7 lower to 2.98 higher) than in the control group (mean scores ranged from 1.5 to 3.06)</p>	limitations and indirectness, comfort: low; downgrading due to study limitations and low number of studies
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “We found insufficient evidence to determine effects of HFNC in the delivery of respiratory support to adult intensive care patients. In addition, the included trials have some potentially problematic limitations, particularly in the area of lack of blinding of outcome assessors or limited detail on study methods for adequate assessment of bias.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Methodisch sehr gute systematische Übersicht, Limitationen ergeben sich aus den eingeschlossenen Primärstudien und den Abwertungen der Evidenz für die betrachteten Endpunkte aufgrund von Studienlimitationen (vor allem fehlende Informationen zur Randomisierung und verblindeten Endpunkterfassung), Indirektheit (es wurden Patienten mit notwendigem respiratorischer Unterstützung aufgrund verschiedener Indikationen eingeschlossen), geringer Präzision (Nebenwirkungen wurden i.d.R. von jeweils einer Studie berichtet, Discomfort von 2-3 Studien mit hoher statistischer Heterogenität). Die GRADE-Bewertungen für die kritischen und wichtigen Endpunkte wurden von den Autoren übernommen.</p> <p>AE: Adverse events; BiPAP: bilevel positive airway pressure; BVR: Bag-valve reservoir; CI: Confidence interval; CebM: Centre of evidence-based Medicine; CPAP: continuous positive airway pressure, ED: Emergency department; GCS: Glasgow come scale; ICU: Intensive care unit; OHCA: Out of hospital cardiac arrest; IQR: Interquartil range; N: number of studies; n: Number of participants; OHCA: Out of hospital cardiac arrest; OR: Odds Ratio; ROSC: Return of spontaneous circulation; mRNS: Modified Rankin scale; RCT: Randomized controlled trial; RD: Risk difference;</p>						

RF: Respiratory failure; ROSC: Return of spontaneous circulation; RR: Relative risk; SAE: Severe adverse events; SpO<sub>2</sub>: Saturation of peripheral oxygen; yrs: years

## Evidenztafel für Schlüsselfrage 5 zum Vergleich verschiedener Steuerungsmöglichkeiten

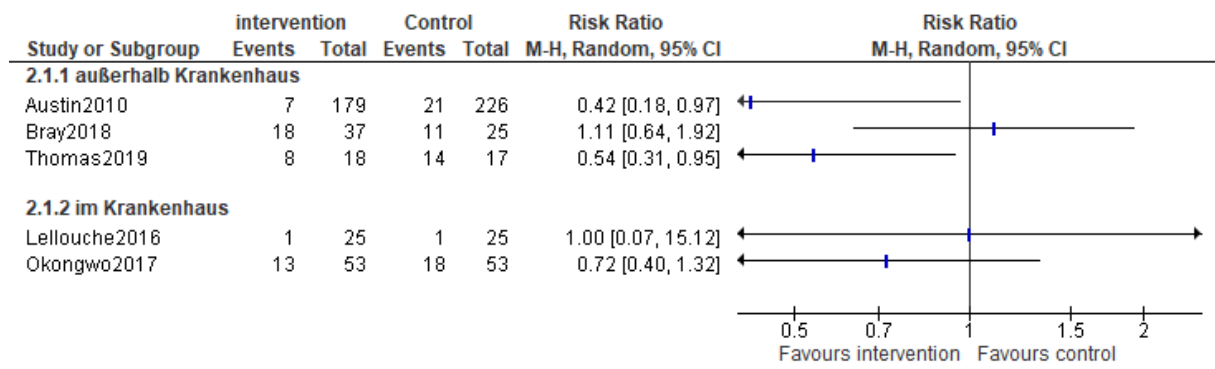
Studien, welche verschiedene Steuerungsmöglichkeiten der Sauerstoffakuttherapie vergleichen, verglichen wurden in Tabelle 14 zusammenfassend beschrieben. Es konnten 1 systematische Übersicht (19) sowie 6 RCTs (14, 18, 20-23) identifiziert werden.

Die systematische Übersicht von Brinks 2017 (19) basiert auf insgesamt 4 RCTs und 2 nichtrandomisierten prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 528 akut erkrankten erwachsenen Patienten auf der Intensivstation, welche eine apnoische Sauerstoffgabe während der Intubation mit einer Kontrollgruppe ohne Sauerstoffgabe zur Verhinderung einer Hypoxämie verglichen. Die Suche umfasst den Zeitraum bis Oktober 2016. Es wurden die Endpunkte Sterblichkeit, das Auftreten kritischer Sauerstoffsättigungen ( $SpO_2 < 80\%$ ), Arrhythmien und Herzstillstand während der Intubation sowie die Dauer der Beatmung und des Aufenthaltes auf der Intensivstation berichtet und extrahiert. Die Qualität der Evidenz der Übersicht wurde mit 2- (CEBM) beurteilt, die Abwertung basiert auf den schwerwiegenden Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien sowie der geringen Präzision der Ergebnisse. Es wird kein vorgegebenes Protokoll zur Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit berichtet, es fehlt eine Angabe der Ausschlussgründe sowie eine Liste der ausgeschlossenen Studien. Das Verzerrungspotential der Einzelstudien wird nach den Kriterien der Cochrane Collaboration beurteilt und gezeigt, so dass eine Beurteilung des Einflusses des Verzerrungspotentials auf die Ergebnisse der Metaanalysen möglich ist. In der Zusammenfassung von Ergebnissen aus 4 Studien wurde kein Einfluss einer Sauerstoffgabe auf die Sterblichkeit auf der Intensivstation festgestellt (RR 0,77; 95 %-KI 0,59-1,03) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien festgestellt. Es konnte jedoch eine Abnahme der Patienten mit kritischen Sauerstoffsättigungen während der Intubation (RR 0,69; 95 %-KI 0,48-1,00) und eine Abnahme der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (MD -2,88 Tage; 95 %-KI -3,25 bis -2,51) bei geringer und großer Heterogenität der Ergebnisse der 6 bzw. 2 Einzelstudien bestätigt werden.

Für alle 6 eingeschlossenen RCTs erfolgte eine Studienregistrierung, diese erfolgte jedoch in 1 Studie (18) retrospektiv. Eine adäquate Randomisierung wird in 4 RCTs beschrieben, in 1 Studie (23) fehlt eine Beschreibung zur Erzeugung der Zufallsfolge. In keiner Studie wurden die Endpunkterfasser verblindet, jedoch wird in 1 RCT (22) eine automatische Erfassung aller Endpunkte beschrieben. Insgesamt 3 RCTs (14, 21, 23) wurden vorzeitig abgebrochen.

Von den randomisierten kontrollierten Studien untersuchen 3 RCTs (14, 18, 20) verschiedene Strategien bei Exazerbation einer COPD oder nach Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses. Dazu kommen 2 RCTs zum Einsatz eines Free-O<sub>2</sub>-Gerätes bei Patienten mit akuten Atemwegsstörungen und einer akuten Exazerbation einer COPD (21, 22) sowie eine Studie zu Steuerungsmöglichkeiten nach schweren akuten Gehirnverletzungen (23).

Informationen zur Mortalität liegen zusätzlich aus 5 RCT vor (14, 18, 20, 21, 23) mit den Evidenzgraden 2-3 vor. Diese beziehen sich auf den Zeitraum innerhalb des Krankenhauses (14, 18, 20, 21, 23) und innerhalb von 6 Monaten (23). Zusätzlich berichtet 1 Studie (18) die Anzahl der Todesfälle am Ort des Herzstillstands sowie innerhalb von 3 Monaten. In 1 weiteren RCT (22) werden andere Ergebnisse für das Auftreten von bei Todesfällen adjustiert, deren Anzahl wird jedoch nicht berichtet. Abbildung 3 stellt die Ergebnisse zur Mortalität innerhalb der längsten berichteten Nachbeobachtungszeit der untersuchten Interventions- und Kontrollgruppen übersichtlich zusammen. Die Zusammenfassung der Ergebnisse ist aufgrund der hohen Heterogenität der Studienpopulationen und untersuchten Steuerungsalgorithmen nicht möglich. 2 Studien (18, 20) konnten einen Vorteil eines Titrationsalgorithmus durch Sanitäter vorm Eintreffen im Krankenhaus im Vergleich zur Gabe von 100 % Sauerstoff auf das Versterberisiko nach 3 Monaten nachweisen.



**Abbildung 3: Mortalität beim Vergleich verschiedener Steuerungsmöglichkeiten in der 4 eingeschlossenen RCTs für die längsten berichteten Nachbeobachtungsperioden**

Informationen zur Lebensqualität wurden in keiner der Studien berichtet.

Tabelle 14: Evidenztabelle zum Vergleich verschiedener Steuerungsmöglichkeiten der Sauerstoffakuttherapie bei akut kranken Erwachsenen

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<b>Austin 2010</b> (20) ACTRN126090 00236291 Australia (Tasmania) 06/2006 – 07/2007	<b>Cluster-RCT</b> efficacy of titrated oxygen vs. HFNO for patients with an acute exacerbation of COPD in the prehospital setting	<u>Inclusion:</u> age $\geq$ 35 years with breathlessness and a history or risk of COPD who were treated by paramedics <u>Exclusion from subgroup analyses</u> (confirmed COPD): Patients with no lung function data or who did not fulfil spirometric criteria for COPD  n=62 paramedics n=405 mean age (years): $69 \pm 11.3$ male: 49 % Prehospital treatment time (minutes): $47 \pm 18.6$ Pretreatment oxygen saturation (%): $86.9 \pm 11.9$ <b>Patients with confirmed diagnosis of COPD (n=214)</b> male: 48% mean age (years): $68 \pm 10.2$ FEV1: $42.6 \pm 16,4$ Pack years: $45.9 \pm 24.1$ Prehospital treatment time (minutes): $48 \pm 18$ Pretreatment oxygen saturation (%): $85 \pm 11$	<b>titrated oxygen treatment</b> delivered by nasal prongs to achieve arterial oxygen saturations (88% -92%) with concurrent bronchodilator treatment administered by a nebuliser driven by compressed air, delivered via a facemask over the nasal prongs (n=226) vs. <b>High-flow oxygen</b> (8-10 l/min) administered by a non-rebreather face mask and bronchodilators delivered by <b>nebulization</b> with oxygen at flows of 6-8 l/min (n=179)	<u>Primary:</u> prehospital and in-hospital mortality <u>Secondary:</u> length of hospital stay and blood gas measurements*  *not extracted	<b>In-hospital-mortality</b> less mortality with titrated oxygen in all patients: 7/179 (3.9 %) vs. 21/226 (9.3 %), aRR 0.42 (95 %-CI 0.20-0.89), p=0.02 patients with confirmed COPD: 2/97 (2.1 %) vs. 11/117 (9.4 %), aRR 0.22 (95 %-CI 0.05-0.91), p=0.04 <b>Incidence of ventilation:</b> All patients: 13/166 (7.8 %) vs. 19/213 (8.9 %), aRR 0.88 (95 %-CI 0.45-1.72), p=0.7 Patients with confirmed COPD: 8/84 (9.5 %) vs. 15/105 (14,3 %), aRR 0.67 (95 %-CI 0.29-1.54), p=0.34 <b>Mean Length of hospital stay (days):</b> All patients: $5.5 \pm 5.9$ vs. $5.9 \pm 5.6$ , MD - $0.45 \pm 0.57$ , p=0.19 Patients with confirmed COPD: $5.4 \pm 4.1$ vs. $6.3 \pm 5.8$ , MD $-0.88 \pm 0.70$ , p=0.37	<b>2-</b> Abwertung aufgrund von Studien-limitationen

<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „This randomised controlled trial found that titrated oxygen treatment in the prehospital setting resulted in a 78% reduction in the risk of in-hospital respiratory failure and subsequent mortality, compared with high flow oxygen treatment, and a decreased risk of hypercapnia and respiratory acidosis for patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.</p> <p>Our findings provide the first high quality evidence from a randomised controlled trial for the development of universal guidelines and support the British Thoracic Society’s recent guidelines on acute oxygen treatment, which recommend that oxygen should be administered only at concentrations sufficient to maintain adequate oxygen saturations. Although our findings may need to be confirmed in larger studies across other health systems, implementation of the new guidelines will now be easier. However, resources for an aggressive campaign of education will still be needed to change the “more is better” oxygen culture that may ignore the potential dangers of hyperoxia.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Clusterrandomisierte Studie mit adäquater Beschreibung der Randomisierung (fehlende Informationen zur verblindete Zuweisung) der Sanitäter mit hoher Präzision der Effekte, keine Verblindung der Sanitäter oder des Krankenhauspersonals oder verblindete Endpunkterfassung (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), vollständige Erfassung der Mortalität, Limitationen ergeben sich aus der geringen Adhärenz zu den Behandlungsrichtlinien (fehlende Adhärenz in Gruppe mit bestätigter COPD: 56 vs. 21 % mit Cross-over zur High-oxygen-Gruppe), aus Limitationen könnte sich eine Unterschätzung des Effektes ergeben.</p>						
<p><b>Binks 2017</b> (19) Search in SCOPUS, Web of Science, CINAHL, Medline and PubMed until October 2016</p>	<p><b>Systematic Review</b> efficacy of apnoeic oxygenation in reducing hypoxemia (lowest SpO<sub>2</sub> and incidence of critical desaturation) during intubation performed in the ICU</p>	<p><u>inclusion:</u> English published studies with comparisons between apnoeic oxygenation during intubation in the intensive care setting with a control group in adult patients. N=6, n=528 patients (40-150) mean age: 58-63 years (range: 28-82) males: 48-78 % study sites: France (N=4), Germany, USA risk of bias: N=4 high-quality RCTs, N=2 low quality (prospective cohort studies) N=4 with adequate reported randomisation N=3/4 with blinding of patients / outcome assessors</p>	<p><b>Apneic oxygenation</b> during intubation in the intensive care setting (15-60 L/min via HFNC ) vs. <b>control</b> (0 L/min)</p>	<p><u>Short-term:</u> lowest measured SpO<sub>2</sub> during intubation*, critical desaturation during intubation, timing of desaturation*, successful first-pass intubation*, cardiac arrest, arrhythmias during the procedure, mortality <u>Intermediate:</u> duration of ventilation and ICU and stay <u>long-outcome:</u> all-cause mortality</p>	<p><b>Mortality in the ICU following intubation</b> (N=4; n=419): no difference: 56/215 (25.6%) vs. 68/204 (33.3%); RR 0.77 (95 %-CI 0.59-1.03); p=0.08 with no heterogeneity <b>critical saturation during intubation</b> (SpO<sub>2</sub>&lt; 80 %) (N=6, n=508): benefit for apnoeic oxygenation: 37/246 (15,0%) vs. 56/262 (21,4%); RR 0.69 (95 %-CI 0.48-1,00); p=0.05 with small heterogeneity <b>arrhythmia during intubation</b> (N=2, n=150): no difference: RR 0.58 (95 %-CI 0.08-4.29; p=0.60, <b>cardiac arrest during intubation</b> (N=2, N=150): no difference: RR 0.33 (95 %-CI 0.01-7.84); p=0.49 <b>duration of ventilation</b> (N=2; n=268): no difference: MD 1.97 (95 %-CI -5.89 to 1.95); p =0.32 <b>duration of ICU stay</b> (N=2; n=199): lower with oxygenation: MD -2.88 (95 %-CI -3.25 to -2.51); p &lt; 0.01 with</p>	<p><b>2-</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen, geringer Präzision und Inkonsistenzen</p>

					substantial heterogeneity	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „This study provides level one evidence that apneic oxygenation significantly increases the lowest SpO<sub>2</sub> recorded during intubation. There is also evidence that the intervention significantly reduces the incidence of critical desaturation. Both high- and low-flow nasal prong oxygenation appear to be effective. Given that there were no adverse events associated with the use of apneic oxygenation, this study finds that it would be reasonable to incorporate apneic oxygenation into ICU intubation protocols. Future studies powered to detect differences in adverse outcomes and mortality are needed. ”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Systematische Suche in 5 Datenbanken, alle Schritte der Studiauswahl, Bewertung und Extraktion erfolgten durch 2 Reviewer, unklar bleibt die Beurteilung des Verzerrungsrisikos für die Nachverfolgung, selektives Berichten und weitere Verzerrungsrisiken (traten diese wirklich in allen 6 Studien auf?) (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), insgesamt basiert die Evidenz auf z.T. kleiner Anzahl von Studien und Patienten (daher Abwertung aufgrund geringer Präzision) mit Unterschieden in der Interventionsgruppe (zwischen 15 L/min und 60 L/min via HFNC) und daraus teilweise folgender Heterogenität der Studienergebnisse (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)</p>						
<p><b>Bray 2018</b> (14) NCT02499042 Australia 09/2015- 05/2017</p>	<p><b>Multi-centre RCT</b> feasibility of paramedic titration of oxygen delivery in adult patients who have been resuscitated after OHCA</p>	<p><u>Inclusion:</u> of adults (≥ 18 yrs) unconscious (GCS &lt; 9) with an advanced airway and sustained ROSC following an OHCA of presumed cardiac cause, and an initial monitored rhythm assessed as shockable <u>Exclusion</u> of paramedic witnessed OHCA, SpO<sub>2</sub> &lt; 95 % (changed to &lt; 90 % in 04/2016) or no pulse oximetry trace, pregnant; dependent on others for activities of daily living; evidence of a “Not for Resuscitation” order</p> <p>n=62, 1 patient requested data withdrawal age: 63±11 yrs male: 80 % witnessed arrest: 74 %</p>	<p>Following ROSC, oxygen was delivered at a flow rate of ≥10 L/min via bag-valve reservoir (BVR) connected to the airway until a satisfactory pulse oximeter trace and reading was achieved</p> <p><b>2 /4 L/min titrated oxygen</b> (n=20 /17), change from 2 to 4 L/min due to the high numbers of desaturations (SpO<sub>2</sub>&lt; 94 %) with continuously measured oxygen saturations by pulse oximetry via a finger probe, oxygen</p>	<p><u>Primary:</u> SpO<sub>2</sub> ≥ 94 % on arrival at hospital <u>Secondary:</u> SpO<sub>2</sub> ≥ 90 % on arrival at hospital, re-arrest during ambulance transport and survival at hospital discharge</p>	<p><b>In-hospital mortality:</b> 18/37 (49 %) vs. 11/25 (46 %); RR 1.11; 95 %-CI 0.64-1.92</p> <p><b>Re-arrest prehospital:</b> 0 vs. 1(4%)</p> <p><b>SpO<sub>2</sub> at emergency department</b> ≥ 94 %: 33(90 %) vs. 24(100 %) ≥ 90 %: 37(100 %) vs. 24(100 %)</p> <p><b>Desaturation:</b> &lt; 94 %: 16 (43 %) vs. 1 (4 %), most events (81 %) occurred following titration to low-flow oxygen (2 L/min) &lt; 90 %: 7 (19 %) vs. 1 (4 %) no significant AEs</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und fehlender Präzision</p>



		bystander cardiopulmonary resuscitation: 89 % downtime (median+IQR): 18.5 (16-27) vs. 19.5 (16-29) supra-glottig airway: 95 %	flow into the BVR was to be immediately increased to $\geq 10$ L/min if the patient rearrested, if their pulse oximeter trace failed despite adequate probe placement, or if they desaturated vs. <b>&gt; 10 L/min oxygen</b> (control) via a bag-valve reservoir (self-inflating bag) (n=24) until ED handover			
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „Oxygen titration post-ROSC is feasible in the prehospital environment, but incremental titration commencing at 4 L/min oxygen flow may be needed to maintain an oxygen saturation >90 %.”						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische Machbarkeitsstudie (Ambulanter Service in 2 Städten) mit guter Beschreibung der Randomisierung, keiner verblindeten Endpunkterfassung, vollständiger Nachbeobachtung und vorzeitigem Studienabbruch aufgrund der Einführung mechanischer Ventilatoren im Hauptrekrutierungszentrum mit fehlender Replizierbarkeit von äquivalenten FiO <sub>2</sub> und Protokolländerung in der Interventionsgruppe (Änderung der Desaturierungsgrenze von 95 auf 90 % und Änderung der Sauerstoffkonzentration von 2 auf 4 L/min) (Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), keine Verblindung der Behandler möglich, Generalisierbarkeit kann nicht bewertet werden, da die Anzahl der gescreenten, aber nicht eingeschlossenen Patienten unklar ist, Abwertung aufgrund der fehlenden Präzision folgt aus geringer Studiengröße.						
<b>Lellouche 2016</b> (21) NCT01393015 Kanada 08/2011-02/2015	<b>RCT</b> Acceptability of FreeO <sub>2</sub> by nurses and attending physicians and the potential clinical impact of using such a device in patients hospitalized in the respiratory ward for acute	<u>inclusion:</u> patients $\geq 40$ years with a past or current smoking history > 10 pack-years. Patients had to maintain an SpO <sub>2</sub> $\geq 92\%$ with supplemental oxygen at a maximum flow rate of 8 L/min <u>exclusion:</u> patients admitted for > 24 hours, infected with multidrug-resistant bacteria, on intermittent non-invasive ventilation (including CPAP for	<b>Free O<sub>2</sub> system:</b> automated oxygen titration by FreeO <sub>2</sub> with continuous monitoring of physiological parameters, including SpO <sub>2</sub> and oxygen flow rates, at bed-side and remotely at the nursing station (n=25) vs. <b>control arm:</b> manual	Primary: acceptance and ease of use by caregivers (Likert scale (from 0: not appropriate at all to 10: perfectly appropriate) secondary: time spent within the SpO <sub>2</sub> *, severe desaturation (SpO <sub>2</sub> target ( $\pm 2$ %), time	<b>in-hospital mortality:</b> 1/25 (4 %) vs. 1/25 (4 %) (p=1.0) <b>Nurses' perception of appropriate oxygen therapy management:</b> no difference on oxygen titration and monitoring (p=0.46, p=0.19) <b>Physicians' perception of appropriate oxygen therapy management:</b> no difference on oxygen titration and monitoring (p=0.48, p=0.07) with slightly better perception of FreeO <sub>2</sub>	<b>3</b> Machbarkeitsstudie, Abwertung aufgrund geringer Präzision

	exacerbation of COPD.	obstructive sleep apnoe), and patients with cognitive impairment precluding informed consent or collaboration n=28 mean age: 72±9 years 54 % males ED admission to inclusion: 0.6±0.9 days SpO <sub>2</sub> : 93±2% respiratory rate: 22±3	oxygen administration with bedside titration from usual oxygen flow-meter (rotameter) and usual oxygen monitoring with bedside pulsed oximetry, adjustment by nurses per local practise (n=25)	with hyperoxia (SpO <sub>2</sub> > 5 % above the target), total duration of oxygen therapy, hospital length of stay  *not extracted	<p><b>% of time in the SpO<sub>2</sub> target:</b> 81.2±15.9 vs. 51.3±19.7 (p&lt; 0.001)</p> <p><b>% of time with hyperoxia:</b> lower with FreeO<sub>2</sub>: 1.5±1.9 vs. 10.4±10.3 (p&lt;0.001)</p> <p><b>% of time with hypoxemia</b> (SpO<sub>2</sub>&lt; 85 %): lower with FreeO<sub>2</sub>: 0.2±0.2 vs. 2.3±2.7 (p=0.001)</p> <p>No difference in clinical outcomes:</p> <p><b>duration of O<sub>2</sub> administration:</b> 4.0±2.1 vs. 5.8±9.9 days (p=0.14)</p> <p><b>length of hospital stay:</b> 6.7±4.3 vs. 9.5 6.0 days (p=0.053)</p> <p><b>complications:</b></p> <p>Non-invasive ventilation: 0 vs. 1 (p=0.48)</p> <p>ICU transfer: 0 vs. 1 (p=0.48)</p> <p><b>readmission rate</b> (within 180 days): 10/25 (40 %) vs. 13/25 (52 %) (p=0.57)</p>
--	-----------------------	--	--	---	---

#### Zusammenfassende Beurteilung

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** “This study demonstrates the feasibility of using automated oxygen titration and weaning as well as remote monitoring with the FreeO<sub>2</sub> system in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The system was well accepted by both nurses and physicians. Automated oxygen titration provided benefits in terms of safety (ie, reduction in the time with severe desaturation and hyperoxia) and may have contributed to a trend toward the reduced hospital length of stay, a potentially important finding, if these benefits are confirmed in subsequent studies specifically designed to demonstrate these effects.”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Erste monozentrische randomisierte Machbarkeitsstudie mit adäquater Beschreibung der Randomisierung, Studienregistrierung und vollständiger Nachbeobachtung ohne Verblindung der Patienten und Behandler, verblindete oder automatische Endpunkterfassung mit kleiner Fallzahl aufgrund der geringen Rekrutierungsrate aufgrund beschränkter Ressourcen (deshalb Abwertung wegen geringer Präzision)

<b>L’Her 2017</b> (22) NCT 02027181 08/2011- 10/2014	RCT efficacy of automated O <sub>2</sub> administration to improve oxygenation and	<u>Inclusion:</u> adults admitted to the ED within < 2 h for acute respiratory disorder still requiring ≥ 3 L/min of O <sub>2</sub> for maintaining a SpO <sub>2</sub> ≥ 92 % with any original pathology	<b>Free O<sub>2</sub>:</b> maintain SpO <sub>2</sub> between 92 % and 96 % (for purely hypoxaemic RF) or between 88 % and 92 % (for hypercapnic RF),	<u>primary:</u> time spent within the target SpO <sub>2</sub> range during the 3 h-study period* <u>secondary:</u>	<b>time with hypoxaemia (%):</b> shorter with Free O <sub>2</sub> : 3.2±8.9 vs. 5.2±11.5; MD 2.0 (95 %-CI 0.1; 3.9); p=0.04; hypoxaemic RF: 4.0±10.2 vs. 6.5±13.1; MD 2.6 (95 %-CI 20.0; 5.1); p=0.05; hypercapnic RF: 0.8±1.3 vs. 1.4±2.3;	<b>2</b>
--	--	---	--	---	---	----------

Canada	adherence to clinical guidelines during the early emergency care of adult patients	<p><b>exclusion:</b> life-threatening hypoxaemia, any clinical signs of ventilator assistance requirement, emergent surgery or coronary angiography  n=187  age: 76.1±12.7 years  56 % males  hypoxaemic respiratory failure: 73.3%  COPD: 34.8%  immunodeficiency: 25.1 %  long-term oxygen therapy: n=17  respiratory rate: 24±5 breaths/min  SpO2: 94.6±3.5 %</p>	<p>equipped with a SpO<sub>2</sub> monitor and an electronically controlled valve with automatic adjustment of O<sub>2</sub> flows on a per second basis, according to a closed-loop algorithm, in order to reach the predetermined SpO<sub>2</sub> goal (n=93, 24 hypercapnic and 69 hypoxaemic)  vs.  <b>Conventional O<sub>2</sub></b> with manual flowmeters according to standard procedures (n=94, 26 hypercapnic and 68 hypoxaemic)    over 3 hours</p>	<p>percentage of time spent in hypoxaemia (SpO<sub>2</sub> &lt; minimum-2 % = &lt;90 % or 86 %), or hyperoxia (SpO<sub>2</sub> &gt; maximum + 2 % = 98 % or 94 %, duration of oxygen supplementation during hospital stay, hospital length-of-stay, SAE (until day 28, during ED and hospital stay)    *not extracted</p>	<p>MD 0.6 (95 %-CI 0.5; 0.6); p&lt; 0.001  <b>time with hyperoxia (%):</b> shorter with Free O<sub>2</sub>: 4.2±8.6 vs. 21.6±30.2; MD 17.3 (95 %-CI 15.5; 19.1); p&lt; 0.001; hypoxaemic RF: 3.8±9.0 vs. 14.6±24.5; MD 10.8 (95 %-CI 8.6; 13.0); p&lt; 0.001; hypercapnic RF: 5.3±7.5 vs. 40.3±35.9; MD 34.8 (95 %-CI 25.5; 44.0); p&lt; 0.001  <b>overall oxygen administration (days):</b> shorter with Free O<sub>2</sub>: 5.6±5.4 vs. 7.1±6.32; MD 1.4 (95 %-CI 0.5; 2.3); p= 0.002; hypoxaemic RF: 5.0±5.0 vs. 6.6±6.5; MD 1.6 (95 %-CI 0.6; 2.7); p= 0.003; hypercapnic RF: no difference: 7.4±6.2 vs. 8.2±5.8; MD 0.8 (95 %-CI 0.4; 2.0); p= 0.173  <b>ICU stay (days):</b> no difference: 4.2±3.2 vs. 4.7±3.5; MD 0.6 (95 %-CI 1.7; 2.9); p= 0.630; hypoxaemic RF: 4.9±3.3 vs. 4.7±3.9; MD 0.2 (95 %-CI 1.8; 2.2); p= 0.831; hypercapnic RF: 2.5±2.4 vs. 4.7±3.0; MD 2.2 (95 %-CI 0.8; 5.2); p= 0.147  <b>in-hospital stay (days):</b> shorter with Free O<sub>2</sub>: 9.2±6.9 vs. 11.1±7.0; MD 2.0 (95 %-CI 0.85; 3.1); p= 0.001 (but no difference for survivors); no difference for hypoxaemic and hypercapnic RF</p>	
--------	--	--	--	---	---	--

**Zusammenfassende Beurteilung**

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** “The use of automated O<sub>2</sub> administration was superior to manual O<sub>2</sub> administration for patients attending the ED with acute hypoxaemic respiratory failure. The potential benefits of automated O<sub>2</sub> titration may exist for either the patients (better control of oxygenation, better monitoring, reduced hospital length-of-stay) or the healthcare system (reduced number of O<sub>2</sub> manual adjustments, better adherence with treatment recommendations, reduced oxygen use). Additional data are warranted to demonstrate the safety and cost effectiveness of these systems in different clinical settings. “

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Multizentrische randomisierte Studie mit adäquater Beschreibung der Randomisierung ohne Verblindung der Patienten und Behandler, automatische Erfassung der Endpunkte, geringe Ausfallrate zur Nachbeobachtung (<5 %), die Autoren berichten eine mögliche Verwischung der Therapieeffekte da nach 3 Stunden die Steuerung mit einem Standardmessgerät erfolgte, je Zentrum war nur 1 Interventionsgerät verfügbar, daher wurden nur 57 % der geeigneten Patienten eingeschlossen (daher evtl. Einschränkung der Übertragbarkeit), im Text werden keine Informationen zu Todesfällen gegeben, obwohl dafür zensiert wird.

<p><b>Okonkwo 2017</b> (23) USA 10/2009-12/2014  NCT 00974259</p>	<p><b>RCT</b> safety and efficacy of a management protocol optimizing brain tissue oxygenation (PbtO<sub>2</sub>) following severe traumatic brain injury (TBI), preparation of a phase III study</p>	<p><u>Inclusion:</u> adult patients (18-70 yrs) with severe non-penetrating TBI and GCS 3-8 who required intracranial pressure (ICP) including patients with an initial GCS &gt; 8 who deteriorated in the last 12 hrs neurologically (within 48 hours of injury) from a presumptive intracranial cause <u>exclusion:</u> GCS&gt;4 with normal CT scan, Bilaterally absent pupillary responses, laboratory contraindications per safety considerations, pregnancy, Monitoring with pBrO<sub>2</sub> monitor prior to randomization, characteristics that precludes appropriate diagnosis, treatment or follow-up in the trial, drug or alcohol use or dependence, Imminent death or current life-threatening disease n=119 age: 37±17.3 years 79 % males 99 % closed injury GSC motor: 3.7±1.5</p>	<p><b>ICP+PbtO<sub>2</sub>-guided management:</b> medically management with step-wise treatments to correct either an ICP increase or a reduction in PbtO<sub>2</sub> (≤20 m Hg, &gt; 5 minutes) (n=57) vs. <b>ICP-only:</b> medically management with a standard-of-care stepwise intervention strategy triggered by an ICP ≥20 mmHg for &gt; 5 minutes for ≥ 48 hrs if no abnormalities were found until the patient awaked from coma or up to 5 days (n=62)</p>	<p><u>primary:</u> physiologic efficacy of PbtO<sub>2</sub> treatment, from continuous PbtO<sub>2</sub> monitoring records*, GOS-E after 6 months  <u>other:</u> feasibility, patient safety (AE), DRS after 6 months  *not extracted</p>	<p><b>6-months mortality:</b> no difference: 13/53 (25 %) vs. 18/53 (34 %); RR 0.7; 95 %-CI 0.40-1.32 <b>brain tissue hypoxia: duration</b> decreased by 66 % in the intervention group, average depth decreased by 72 % <b>safety:</b> incidence of SAE was low and similar between groups, no cases of haemorrhage or infection related to placement of monitoring catheters <b>feasibility:</b> similar treatment-related protocol deviations: 13 vs. 11% <b>Glasgow outcome scale (GOS-E)</b> obtained in 106 (89 %) of patients (no statistical tests reported): more favourable outcomes (GOS-E 5-8): 22 / 53 (41 %) vs. 16/53 (31 %) more patients with upper good recovery: 7/53 (13 %) vs. 4/53 (8 %) <b>Disability-rating score (DRS):</b> medians: 5 vs. 6, p=0.217: 11/53 (21 %) vs. 7/53 (13 %) with no disability, 45 in both groups with mild to moderate disability; 9 vs. 8 % with severe disability to vegetative state</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und geringer Präzision</p>
---	---	--	--	---	---	--

**Zusammenfassende Beurteilung**  
**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** “BOOST-II was designed to demonstrate feasibility and safety of a treatment protocol. The DSMC stopped the trial early following successful demonstration of the primary outcome in a smaller sample size than originally proposed. 6-month neurological outcome indicated that PbtO<sub>2</sub>-directed therapy is

not futile. Indeed, patients in the ICP+PbtO2 group showed a trend towards improved outcome with less mortality and more favorable outcomes. The planned BOOST-III study will assess impact on neurologic outcome of multimodal ICP plus PbtO2-directed management of severe TBI.“

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Randomisierte Machbarkeitsstudie (Beschreibung der Erzeugung der Randomisierungsfolge fehlt), keine Informationen zur evtl. verblindeten Erhebung der Disability-Scores nach 6 Monaten (daher Abwertung wegen Studienlimitationen). Die Studie wurde aufgrund des frühen Erfolges beim primären Endpunkt frühzeitig abgebrochen ohne dass Kriterien oder eine Fallzahl genannt wird (weder in Veröffentlichung noch im Protokoll). Es werden keine Ergebnisse statistischer Tests für das Hauptzielkriterium berichtet (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und aufgrund geringer Präzision)

<p><b>Thomas 2019</b> (18) ISRCTN 49548506 UK Recruitment 01-07/2015</p>	<p><b>Feasibility of a cluster-RCT</b></p>	<p><u>Inclusion:</u> paramedics in the ambulance service and Patients <math>\geq 18</math> with ROSC after OHCA, not caused by trauma (included drowning and hanging) Patients (n=35): Male: 71% Mean age: 67 yrs Emergency medical services witnessed: 50 vs. 12%</p>	<p>training session for paramedics to explain the treatment algorithm to achieve SpO<sub>2</sub> 94-98 % and how to adhere to it: <b>titration of oxygen</b> every 2 min, in case of no reliable saturation trace, or SpO<sub>2</sub> &lt; 94%, study paramedics decreased oxygen delivery in a stepwise approach from initial 12 L/min to air (n=18) vs. <b>100 % oxygen</b> throughout the first hour following ROSC (n=17)  for the first hour after ROSC  intervention initiated: 27 (72 vs. 82 %)</p>	<p><u>primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eligible paramedics attending training and consenting to take part,</li> <li>• eligible patients enrolled in the study</li> </ul> <p>In enrolled patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intervention was initiated</li> <li>• assigned oxygen therapy was continued for the</li> <li>• duration of transport in an ambulance or up to 60 min.</li> <li>• patients handed over to emergency department care in whom the assigned</li> <li>• oxygen therapy was continued from arrival at hospital, up to 60 min.</li> <li>• 6. Completeness of required data</li> </ul>	<p><b>Mortality:</b> Death recognized on scene: 1/18 (6 %) vs. 2/17 (12 %) In-Hospital-mortality: 8/18 (45 %) vs. 14/17 (82 %) 3-months-mortality: lower with intervention: 8/18 (45 %) vs. 14/17 (82 %); RR 0.54; 95 %-CI 0.31-0.95 <b>Re-arrest</b> following initial return of spontaneous circulation: 3 (17 %) vs. 8(47 %)</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund von geringer Präzision</p>
--	--	--	--	--	---	---

				collection. <u>Secondary:</u> 90-day survivors with information on QoL <u>Other (extracted):</u> survival	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „We have shown that it may be feasible to complete a randomised trial of titrated versus unrestricted oxygen in the first hour after ROSC following OHCA in the UK. However, the relatively few eligible patients and incomplete initiation of the allocated intervention are challenges to future research. More feasibility work is required to explore the best way of addressing this important research question.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine Machbarkeitsstudie mit Randomisierung der Sanitäter (Clusterrandomisierung) und Einschluss von 35 Patienten mit vollständiger Beschreibung der Randomisierung ohne verblindete Endpunkterfassung und Auswertung aller eingeschlossener Patienten, Freiwillige Teilnahme der Sanitäter mit geringer Responserate (29 %) reduziert Übertragbarkeit, bei 1633 Ereignissen erfolgte bei 624 (38 %) eine aktive Reanimation, bei 35 war ein Studiensanitäter dabei, daher geringe Präzision der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl (Abwertung der Evidenz), Registrierung erfolgte retrospektiv, kein Zugriff auf Protokoll und fehlende Verblindung (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).</p> <p>AE: Adverse events; aRR: adjusted Relative Risk; BVR: Bag-valve reservoir; CI: Confidence interval; CebM: Centre of evidence-based Medicine; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; DRS: Disability Rating Scale; ED: Emergency department; GCS: Glasgow come scale; GOS-E: Glasgow Outcome Scale – Extended; HFNO: HR: Hazard ratio; ICP: Intracranial pressure; ICU: Intensive care unit; OHCA: Out of hospital cardiac arrest; IQR: Interquartil range; MD: mean difference; N: number of studies; n: Number of participants; OHCA: Out of hospital cardiac arrest; OR: Odds Ratio; mRNS: Modified Rankin scale; PbtO<sub>2</sub>: Brain tissue oxygenation; RCT: Randomized controlled trial; RD: Risk difference; RF: Respiratory failure; ROSC: Return of spontaneous circulation; RR: Relative risk; SAE: Severe adverse events; SGA: Supraglottic airway device; SpO<sub>2</sub>: Saturation of peripheral oxygen; TBI: traumatic brain injury; TI: tracheal intubation; yrs: years</p>					

#### Evidenztafel für Schlüsselfrage 6 zum Therapieende

Zur Beendigung der Sauerstoffakuttherapie wurde 1 geeignete clusterrandomisierte Studie (18) identifiziert, in welcher eine schrittweise Titration von Sauerstoff bis zum Therapieende (Reduktion auf Raumsauerstoff) mit der Gabe von 100 %-Sauerstoff durch Notfallsanitäter in der Versorgung von Patienten mit einem Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses und wiederhergestelltem Kreislauf untersucht wurde. Damit liegt für diesen Fall Evidenz des Grades 3 für den Endpunkt Mortalität vor. Es konnte ein Vorteil des Titrationsalgorithmus im Vergleich zur Gabe von 100 % Sauerstoff auf das Versterberisiko nach 3 Monaten nachgewiesen werden (RR 0,54; 95 %-KI 0,31-0,95).

Tabelle 15: Evidenztabelle zum Therapieende der Sauerstoffakuttherapie bei akut kranken Erwachsenen

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<p><b>Thomas 2019</b> (18) ISRCTN 49548506 UK Recruitment 01-07/2015</p>	<p><b>Feasibility of a cluster-RCT</b></p> <p><b>Untergrenze (Schlüsselfrage 1)</b></p>	<p><u>Inclusion:</u> paramedics in the ambulance service and Patients <math>\geq 18</math> with ROSC after OHCA, not caused by trauma (included drowning and hanging) Patients (n=35): Male: 71% Mean age: 67 yrs Emergency medical services witnessed: 50 vs. 12%</p>	<p>training session for paramedics to explain the treatment algorithm to achieve SpO<sub>2</sub> 94-98 % and how to adhere to it: <b>titration of oxygen</b> every 2 min, in case of no reliable saturation trace, or SpO<sub>2</sub> &lt; 94%, study paramedics <b>decreased oxygen delivery in a stepwise approach from initial 12 L/min to air</b> (n=18) vs. <b>100 % oxygen</b> throughout the first hour following ROSC (n=17)  for the first hour after ROSC intervention initiated: 27 (72 vs. 82 %)</p>	<p><u>primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eligible paramedics attending training and consenting to take part,</li> <li>• eligible patients enrolled in the study</li> </ul> <p>In enrolled patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intervention was initiated</li> <li>• assigned oxygen therapy was continued for the</li> <li>• duration of transport in an ambulance or up to 60 min.</li> <li>• patients handed over to emergency department care in whom the assigned</li> <li>• oxygen therapy was continued from arrival at hospital, up to 60 min.</li> <li>• 6. Completeness</li> </ul>	<p><b>Re-arrest</b> following initial return of spontaneous circulation: 3 (17 %) vs. 8 (47 %)</p> <p><b>Mortality:</b> Death recognized on scene: 1(6 %) vs. 2 (12 %) In-Hospital-mortality: 8(45 %) vs. 14 (82 %) 3-months-mortality: 8(45 %) vs. 14 (82 %)</p>	<p><b>3</b></p> <p>Abwertung aufgrund von geringer Präzision</p>



				of required data collection. <u>Secondary:</u> 90-day survivors with information on QoL <u>Other (extracted):</u> survival	
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „We have shown that it may be feasible to complete a randomised trial of titrated versus unrestricted oxygen in the first hour after ROSC following OHCA in the UK. However, the relatively few eligible patients and incomplete initiation of the allocated intervention are challenges to future research. More feasibility work is required to explore the best way of addressing this important research question.“ <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine Machbarkeitsstudie mit Randomisierung der Sanitäter (Clusterrandomisierung) und Einschluss von 35 Patienten mit vollständiger Beschreibung der Randomisierung ohne verblindete Endpunkterfassung und Auswertung aller eingeschlossener Patienten, Freiwillige Teilnahme der Sanitäter mit geringer Responserate (29 %) reduziert Übertragbarkeit, bei 1633 Ereignissen erfolgte bei 624 (38 %) eine aktive Reanimation, bei 35 war ein Studiensanitäter dabei, daher geringe Präzision der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl (Abwertung der Evidenz), Registrierung erfolgte retrospektiv, kein Zugriff auf Protokoll und fehlende Verblindung (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen).					
CI: Confidence interval; CebM: Centre of evidence-based Medicine; n: Number of participants; OHCA: Out of hospital cardiac arrest; RCT: Randomized controlled trial; ROSC: Return of spontaneous circulation; RR: Relative risk; yrs: years					

## Evidenztabelle zur Schlüsselfrage 8 zur Befeuchtung von Sauerstoff

Geeignete Studien, welche die die Befeuchtung von Sauerstoff untersuchten wurden in Tabelle 16 zusammenfassend beschrieben. Es konnte 2 systematische Übersichten (6, 24) zur Wirksamkeit und Sicherheit der Gabe von befeuchtetem Sauerstoff bei erwachsenen Patienten identifiziert werden. Eine dieser Übersichten untersucht die zusätzliche Gabe von befeuchteten High-flow Sauerstoff (6), eine weitere die von Low-flow Sauerstoff (24). Zusätzlich wurden 10 RCTs (5, 8, 20, 25-31) eingeschlossen.

Die systematische Übersicht von Corley 2017 (6) basiert auf insgesamt 11 RCTs mit insgesamt 1972 akut erkrankten erwachsenen Patienten auf der Intensivstation, welche eine nasale Zufuhr von befeuchtetem High-Flow Sauerstoff mit allen anderen Formen nicht-invasiver Atemunterstützung vergleichen. Die Suche umfasst den Zeitraum bis Dezember 2016. Es wurden die Endpunkte Behandlungsversagen, Sterblichkeit, das Auftreten von Nebenwirkungen, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie das von den Patienten berichteten kurzzeitige und langfristige Missempfinden berichtet und extrahiert. Die Qualität der Evidenz der Übersicht wurde mit 1- (CEbM) beurteilt, die Abwertung basiert auf den Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien, der geringen Präzision der Ergebnisse und Indirektheit in den Primärstudien. Zur Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit existieren keine Einschränkungen. In der Zusammenfassung von Ergebnissen aus 3 Studien konnte bei niedriger Qualität der Evidenz kein Einfluss einer Sauerstoffgabe auf die Sterblichkeit im Krankenhaus oder innerhalb von 90 Tagen festgestellt werden (RR 0.62; 95 %-CI 0.37-1.03) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien festgestellt werden. Die Abwertung der Qualität der Evidenz basiert auf Studienlimitationen und Indirektheit, da die Studienteilnehmer aus unterschiedlichen Gründen Atemunterstützung benötigten. Es konnte für keinen der wichtigen Endpunkte dieses Berichtes ein Einfluss der untersuchten Sauerstoffzufuhr festgestellt werden.

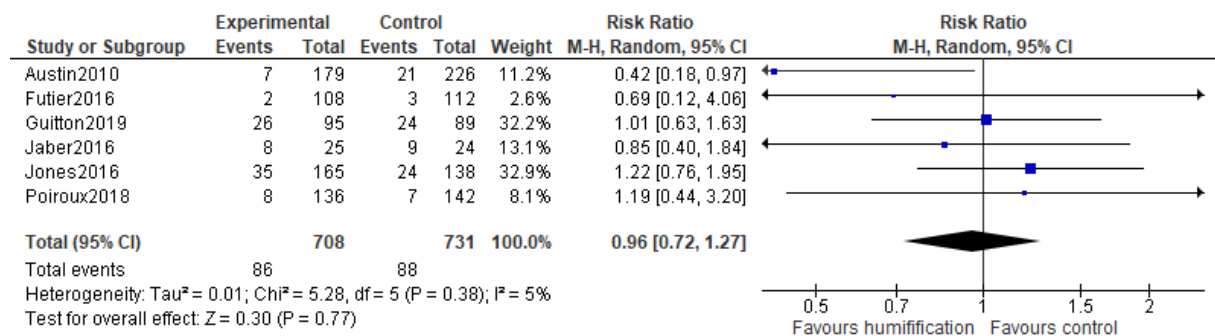
Die systematische Übersicht von Wen (24) basiert auf 25 RCTs und quasi-RCTs mit insgesamt 8876 akut erkrankten erwachsenen Patienten im Krankenhaus, welche eine befeuchtete mit einer unbefeuchteten Zufuhr von Sauerstoff mit vergleichen. Die Suche umfasst den Zeitraum 1980 bis Dezember 2016. Es wurden Endpunkte zum Missempfinden, bakterieller Kontamination, Sauerstoffzufuhr und Infektionen berichtet und extrahiert. Die Qualität der Evidenz der Übersicht wurde mit 2 (CEbM) beurteilt, die Abwertung basiert vorrangig auf der eingeschränkten Übertragbarkeit, da nahezu alle Studien in China durchgeführt wurden, Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien und der Inkonsistenz der Ergebnisse. Zur Durchführung dieser systematischen Übersichtsarbeit existiert kein vorgegebenes Protokoll, Ausschlussgründe werden genannt, jedoch keine Liste der ausgeschlossenen Studien, die Beurteilung des Verzerrungspotentials basiert auf den Empfehlungen der Cochrane Collaboration und wird berichtet. Es wurden keine Ergebnisse zur Mortalität berichtet. Ein Einfluss auf das Missempfinden (trockene Nase oder Rachen, Husten, Nasebluten, Missempfinden in der Brust) konnte nicht nachgewiesen werden. Aber eine Kontamination mit Bakterien war bei in der Interventionsgruppe mit befeuchtetem Sauerstoff häufiger (OR: 6,25; 95 %-KI 2,33-16,67), die Sauerstoffzufuhr erfolgte 35,85 Stunden (95 %-KI 27,17-44,51) länger und die Patienten litten anschließend häufiger unter Atemwegsinfektionen (OR: 2,56; 95 %-KI 1,37-4,76). Dabei trat eine substantielle Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien auf.

Damit liegt für die zusätzliche Gabe von befeuchtetem High-Flow Sauerstoff Evidenz des Evidenzgrades 1- vor, die Abwertung der Evidenz basiert auf Studienlimitationen, einer geringen Präzision und Indirektheit der in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossenen Primärstudien. Es werden Ergebnisse zur Mortalität, Therapieversagen, Nebenwirkungen, aber auch zum Komfort

berichtet. Zur zusätzlichen Gabe von befeuchtetem Low-flow-Sauerstoff liegt Evidenz des Grades 2 vor.

Die 10 RCTs vergleichen in der Regel die zusätzliche Gabe von befeuchtetem High-Flow Sauerstoff (5, 20, 25-31) und wurden (mit Ausnahme von (26) nach Abschluss der Suche im Jahr 2016 veröffentlicht wurden und deshalb nicht in diese systematische Übersicht eingeschlossen. Mit Ausnahme von 4 RCTs (8, 25, 26, 31) wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt und beschrieben. In 3 Studien (5, 27, 29) wird eine verblindete Endpunkterfassung beschrieben. Die Studienregistrierung erfolgte in 8 Studien prospektiv, in (25) retrospektiv und fehlt in 1 Studie (26). Eine ausschließliche Auswertung der per-Protokoll behandelten Patienten erfolgte in 3 RCTs (8, 25, 26) und führte mit Ausnahme einer Studie (8) zu einer Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen. Die zuletzt genannte Studie wurde nicht abgewertet, da sie als Nichtunterlegenheitsstudie durchgeführt wurde.

Informationen zur Mortalität liegen aus 6 RCTs (8, 20, 27-30) vor, deren Evidenz mit 2- und 3 bewertet wurde. Die Mortalität wurde während der Zeit auf der Intensivstation (30), im Krankenhaus (20, 27, 30), über 28 Tage (28, 29) oder 90 Tage (30) erfasst. Eine Studie (20) konnte einen Überlebensvorteil einer titrierten Gabe von befeuchtetem Sauerstoff bei Patienten mit akuter Exazerbation einer COPD durch Sanitäter nachweisen (RR 0,42; 95 %-KI 0,18-0,97). Die Zusammenfassung der Ergebnisse aus insgesamt 6 RCTs führte bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien nicht zu einer Verbesserung der Sterblichkeit (RR 0,96; 95 %-KI 0,72-1,27).



**Abbildung 4: Mortalität beim Vergleich der Zufuhr von befeuchtetem und unbefeuchtetem Sauerstoff in den 6 eingeschlossenen RCTs für die längsten berichteten Nachbeobachtungsperioden**

**Tabelle 16: Evidenztabelle zur Befeuchtung von Sauerstoff bei akut erkrankten Erwachsenen**

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<b>Ansari 2016</b> (5) ISRCTN045615 06 06-12 / 2014	<b>Single-centre RCT</b> Comparison high-flow nasal oxygen treatment with standard oxygen therapy for patients after lung resection	<u>inclusion:</u> age ≥ 18 years; patients after lung resection (including lobectomy, wedge resection, segmentectomy); open thoracotomy or video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) <u>exclusion:</u> pneumonectomy; nonattendance at preadmission clinic; contraindication to HFNO (including nasal septal defect); inability to perform a 6MWT  n=59 age (years): 66.9 ± 10.9 male: 28 (47%) BMI (kg/m <sup>2</sup> ): 27.3 (5.3) FEV1 (L/min): 2.1 (0.8) FVC (L/min): 3.1 (0.9) 6MWT (m): 356 (95)	<b>High-glow nasal oxygen</b> oxygen flow rate of 20–60 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 93 %) delivered by Optiflow using the AIRVO <b>humidifier</b> (n=28) vs. <b>Standard oxygen therapy</b> oxygen flow rate of 4 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 93 %) by simple face mask or nasal prongs (n=31)  both groups get prescribed oxygen over 24 hrs, after this period therapy was discontinued unless clinically indicated	primary: 6MWT* secondary: length of hospital stay, spirometry*, quality of recovery *not extracted	<b>Hospital length of stay (days):</b> less days with HFNO: 2.5 (IQR 2.0-4.5) vs. 4.0 (IQR 2.0-6.0); p=0.030 <b>Quality of recovery:</b> Recovery: no significantly differences Overall satisfaction with surgery: significantly higher with HFNO (p=0,046)  Incidence of moderate or worse pain on days 1, 2, and 7 (%): 25,25,18 vs. 44, 36, 24; p=0.380	<b>2-</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “Prophylactic high-flow nasal oxygen therapy, when incorporated into an enhanced recovery program, did not improve 6-minute walk test results but was associated with reduced length of hospital stay and improved satisfaction after lung resection, compared with standard oxygen. This finding has implications for reduced costs and better service provision, and a multicenter trial powered for length of stay is required.” <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Monozentrische randomisierte Studie, vollständige Beschreibung der Randomisation und der verblindeten Zuweisung der Behandlung, Verblindung der Patienten, Krankenschwestern und Ärzte war nicht möglich, aber es erfolgte eine verblindete Endpunkterfassung, Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgt auf						

Grundlage vorgegebener Kriterien (Fähigkeit zur Mobilität und Bewegung ohne Hypoxie und Kurzatmigkeit), Abwertung wegen geringer Präzision aufgrund der geringen Fallzahl.

<p><b>Austin 2010</b> (20) ACTRN126090 00236291 Australia (Tasmania) 06/2006 – 07/2007</p>	<p><b>Cluster-RCT</b> efficacy of titrated oxygen vs. HFNO for patients with an acute exacerbation of COPD in the prehospital setting</p>	<p><u>Inclusion:</u> age <math>\geq</math> 35 years with breathlessness and a history or risk of COPD who were treated by paramedics <u>Exclusion from subgroup analyses</u> (confirmed COPD): Patients with no lung function data or who did not fulfil spirometric criteria for COPD  n=62 paramedics n=405 mean age (years): <math>69 \pm 11.3</math> male: 49 % Prehospital treatment time (minutes): <math>47 \pm 18.6</math> Pretreatment oxygen saturation (%): <math>86.9 \pm 11.9</math> <b>Patients with confirmed diagnosis of COPD (n=214)</b> male: 48% mean age (years): <math>68 \pm 10.2</math> FEV1: <math>42.6 \pm 16,4</math> Pack years: <math>45.9 \pm 24.1</math> Prehospital treatment time (minutes): <math>48 \pm 18</math> Pretreatment oxygen saturation (%): <math>85 \pm 11</math></p>	<p><b>titrated oxygen treatment</b> delivered by nasal prongs to achieve arterial oxygen saturations (88% -92%) with concurrent bronchodilator treatment administered by a nebuliser driven by compressed air, delivered via a facemask over the nasal prongs (n=226) vs. <b>HFNO</b> (8-10 l/min) administered by a non-rebreather face mask and bronchodilators delivered by <b>nebulization</b> with oxygen at flows of 6-8 l/min (n=179)</p>	<p><u>Primary:</u> prehospital and in-hospital mortality <u>Secondary:</u> length of hospital stay and blood gas measurements*  *not extracted</p>	<p><b>In-hospital-mortality</b> less mortality with titrated oxygen in all patients: 7/179 (3.9 %) vs. 21/226 (9.3 %), aRR 0.42 (95 %-CI 0.20-0.89), p=0.02 patients with confirmed COPD: 2/97 (2.1 %) vs. 11/117 (9.4 %), aRR 0.22 (95%-CI 0.05-0.91), p=0.04 <b>Incidence of ventilation:</b> All patients: 13/166 (7.8 %) vs. 19/213 (8.9 %), aRR 0.88 (95 %-CI 0.45-1.72), p=0.7 Patients with confirmed COPD: 8/84 (9.5 %) vs. 15/105 (14,3 %), aRR 0.67 (95 %-CI 0.29-1.54), p=0.34 <b>Mean Length of hospital stay (days):</b> All patients: <math>5.5 \pm 5.9</math> vs. <math>5.9 \pm 5.6</math>, MD - <math>0.45 \pm 0.57</math>, p=0.19 Patients with confirmed COPD: <math>5.4 \pm 4.1</math> vs. <math>6.3 \pm 5.8</math>, MD <math>-0.88 \pm 0.70</math>, p=0.37</p>	<p><b>2-</b> Abwertung aufgrund von Studien-limitationen</p>
--	---	---	--	--	--	--

**Zusammenfassende Beurteilung**  
**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „This randomised controlled trial found that titrated oxygen treatment in the prehospital setting resulted in a 78% reduction in the risk of in-hospital respiratory failure and subsequent mortality, compared with high flow oxygen treatment, and a decreased risk of hypercapnia and respiratory acidosis for patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.  
Our findings provide the first high quality evidence from a randomised controlled trial for the development of universal guidelines and support the British Thoracic Society’s recent guidelines on acute oxygen treatment, which recommend that oxygen should be administered only at concentrations sufficient to maintain adequate oxygen

saturations. Although our findings may need to be confirmed in larger studies across other health systems, implementation of the new guidelines will now be easier. However, resources for an aggressive campaign of education will still be needed to change the “more is better” oxygen culture that may ignore the potential dangers of hyperoxia.”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Clusterrandomisierte Studie mit Randomisierung (fehlende Informationen zur verblindete Zuweisung) der Sanitäter mit hoher Präzision der Effekte, keine Verblindung der Sanitäter oder des Krankenhauspersonals oder verblindete Endpunkterfassung (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), vollständige Erfassung der Mortalität, Limitationen ergeben sich aus der geringen Adhärenz zu den Behandlungsrichtlinien (fehlende Adhärenz in Gruppe mit bestätigter COPD: 56 vs. 21 % mit Cross-over zur High-oxygen-Gruppe), aus Limitationen könnte sich eine Unterschätzung des Effektes ergeben.

<p><b>Brainard 2017</b> (25) (NCT03024112) 08/2013 – 06/2015 United States</p>	<p><b>Single-center RCT</b> Effect of prophylactic heated humidified high-flow nasal cannula oxygen (HHFNC<sub>2</sub>) in patients admitted to the ICU after thoracic surgery on postoperative pulmonary complications</p>	<p><u>inclusion:</u> ≥18 yrs undergoing thoracic surgery with scheduled admission to the intensive care unit postoperatively <u>exclusion:</u> pregnant or breastfeeding, known diagnosis of obstructive sleep apnea, current or previous lung transplantation, previous pneumonectomy, home oxygen &gt; 4 L/min, inability to adhere to assigned treatment for the intended duration (48 hours after surgery or until transfer to the floor, whichever occurred earlier) n=51 Per-Protocol population (n=44): age: 58±15 yrs male: 50 % ASA status (2/3/4): 25 / 71 / 5 % Type of surgery: pneumonectomy: 27 % lobectomy: 18 % wedge resection: 16 % esophagectomy: 14 % VATS: 14 %</p>	<p>After completion of surgery and upon arrival to the post-anaesthesia care unit: <b>heated humidified high-flow nasal cannula oxygen (HHFNC<sub>2</sub>)</b>(n=25): set flow of 40 L/mi, FiO<sub>2</sub> titrated by to maintain SpO<sub>2</sub> ≥ 90 %. HHFNC O<sub>2</sub> apparatus included: an Air-Oxygen blender , a Heated Humidifier, a Nasal cannula and an O<sub>2</sub> analyser- routinely calibrated during the study vs. <b>Standard O<sub>2</sub></b> (n=26): usual nasal cannula or face mask oxygen titrated by nurses as necessary to maintain SpO<sub>2</sub> ≥ 90 %. over 48 hrs or until transfer from ICU to the floor</p>	<p><u>primary:</u> postoperative pulmonary complications (severe hypoxemia, acute respiratory failure, escalation of therapy to non-invasive ventilation, re-intubation, occurrence of hospital-acquired pneumonia, re-admission to the ICU) <u>secondary:</u> ICU length and hospital of stay, postoperative oxygenation*  *not extracted</p>	<p><b>postoperative pulmonary complications:</b> no difference: 2/25 (8 %) vs. 2/26 (8 %), p=0.680, per protocol treated patients: 1/18 (6 %) vs. 2/26 (8 %), p=0.638 <b>ICU length of stay:</b> 2.0±1.2 vs. 3.2±3.8 days; p=0.402 <b>Hospital length of stay:</b> 6.6±2.1 vs. 9.5±7.0 days; p=0.334</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen</p>
--	---	--	--	--	--	--

		duration of : surgery: 268±118 min one-lung ventilation: 137±100 mn SAPS II: 21±7	discontinuation of HHFNC <sub>2</sub> for patients who developed intolerance (assessed clinically by nurses) (n=7)			
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „In this prospective randomized pilot trial comparing HHFNC O2 to conventional O2 therapy, major postoperative pulmonary complications were rare, and a beneficial effect of HHFNC O2 could not be ascertained.</p> <p>Relatively high rates of patient-reported discomfort should be taken into account when deciding on initiation and termination time points of this therapy to low-risk patients.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine monozentrische randomisierte Studie ohne adäquate Beschreibung der Erzeugung der Randomisierung, keine verblindete Endpunkterfassung mit geringer Adhärenz zur zugeteilten Behandlung (28 % der Interventionsgruppe beendeten die Behandlung aufgrund von Missemfinden, Auswertung erfolgte mit Ausnahme des primären Endpunktes ausschließlich für die restlichen (laut Protokoll behandelten) Patienten, Autoren fordern einen Algorithmus zur Beendigung der HHFNC<sub>2</sub>-Therapie), selektives Berichten der Endpunkte kann aufgrund der retrospektiven Registrierung nicht ausgeschlossen werden – daher Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen</p>						
<p><b>Corley 2017</b> (6) Systematic search in CENTRAL, MEDLINE, CINAHL, Embase, Web of Science, proceedings from 4 conferences, and clinical trials registries until 12/2016</p>	<p><b>Systematic review</b> safety and efficacy of HFNC compared with comparator interventions in terms of treatment failure, mortality, AEs, duration of respiratory support, hospital and ICU length of stay, respiratory effects, patient-reported outcomes, and costs of treatment</p>	<p><u>inclusion:</u> RCT (parallel or cross-over design) comparing HFNC use in adult ICU patients (≥ 16 yrs) vs. other forms of non-invasive respiratory support (low-flow oxygen via nasal cannulae or mask, continuous positive airway pressure (CPAP), and bilevel positive airway pressure (BiPAP)) and reported outcomes N=11 RCTs, n=1972 N=6 included patients with respiratory failure N=5 with oxygen therapy after extubation risk of bias: N=8 reported randomization and allocation concealment</p>	<p><b>HFNC: humidified high-flow</b> oxygen delivered via the nasal route at a rate &gt; 20 litres per minute vs. <b>non-invasive respiratory support:</b> • Low-flow oxygen via nasal cannulae or mask (≤ 15 L/min) (N=10) • CPAP (N=1) • BiPAP (N=1)</p>	<p><u>primary:</u> • Treatment failure as indicated by the need for NIPPV or invasive ventilation (up to 28 days), • In-hospital mortality (up to 90 days), • Adverse events <u>secondary:</u> • Duration in hours of any form of respiratory support (mechanical ventilation, NIPPV, HFNC, standard oxygen) • Length of stay in days (ICU and</p>	<p><b>In-hospital mortality up to 90 days</b> (N=3, n=755): no difference: 74 (95 %-CI 44-123) per 1000 vs. 119 per 1000; RR 0.62 (95 %-CI 0.37 -1.03) <b>Failure of treatment</b> (N=6, n=1066): no difference shown: 187 (95 %-CI 116-300) per 1000 vs. 236 per 1000; RR 0.79 (95 %-CI 0.49-1.27) <b>adverse events:</b> results were reported for incidence of nosocomial pneumonia (N=2), visits to their general practitioner for respiratory complications up to day 28 (N=1); episodes of oxygen desaturation (N=1); pneumothorax, and acute pseudo-obstruction (N=1); and cardiac dysrhythmia, septic shock, and cardiorespiratory arrest (N=1) with no significant difference except for 1 study which reported fewer</p>	<p><b>1-</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen, geringer Präzision und Indirektheit in den Primärstudien <b>GRADE:</b> treatment failure, in-hospital mortality, ICU stay): low; downgrading due to study limitations and indirectness, comfort: low;</p>

		inadequately; N=7 provided inconsistent details of outcome assessor blinding		hospital) • Respiratory effects* • Patient-reported outcomes (dyspnoea, comfort, dry mouth, patient refusal to continue with treatment) • costs  *not extracted	episodes of oxygen desaturation in the HFNC group (p = 0.009). <b>Length of ICU stay</b> (N=5, n=770): No difference: mean length of ICU stay in HFNC was <b>0.15 days longer</b> (0.03 shorter to 0.34 longer) than in the control group (mean length of stay ranged from 1.4 to 11.7 days) <b>Patient- reported outcomes:</b> <b>Short-term comfort (0-10)</b> (N=3, n=462): no difference: mean comfort scale with HFNC was 0.14 points higher (0.65 lower to 0.93 higher) than in the control group (mean scores ranged from 1.11 to 5.2) <b>Long-term comfort (0-10)</b> (N=2, n=445): no difference: mean comfort scale with HFNC was 0.36 points lower (3.7 lower to 2.98 higher) than in the control group (mean scores ranged from 1.5 to 3.06)	downgrading due to study limitations and low number of studies
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b>  <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “We found insufficient evidence to determine effects of HFNC in the delivery of respiratory support to adult intensive care patients. In addition, the included trials have some potentially problematic limitations, particularly in the area of lack of blinding of outcome assessors or limited detail on study methods for adequate assessment of bias.”  <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Methodisch sehr gute systematische Übersicht, Limitationen ergeben sich aus den eingeschlossenen Primärstudien und den Abwertungen der Evidenz für die betrachteten Endpunkte aufgrund von Studienlimitationen (vor allem fehlende Informationen zur Randomisierung und verblindeten Endpunkterfassung), Indirektheit (es wurden Patienten mit notwendigem respiratorischer Unterstützung aufgrund verschiedener Indikationen eingeschlossen), geringer Präzision (Nebenwirkungen wurden i.d.R. von jeweils einer Studie berichtet, Discomfort von 2-3 Studien mit hoher statistischer Heterogenität). Die GRADE-Bewertungen für die kritischen und wichtigen Endpunkte wurden von den Autoren übernommen.</p>						
<b>Cuquemelle 2012</b> (26) France 12/2009-	<b>Single-center Cross-over RCT</b> effect of standard oxygen therapy without humidification to	<u>Inclusion:</u> patients on ICU who required $\geq 4$ L/min of oxygen to maintain SpO <sub>2</sub> > 95 % <u>Exclusion:</u> use of non-invasive or invasive mechanical ventilation, presence of	<b>Heated humidified high-flow oxygen (HHFO<sub>2</sub>):</b> consisted of a gas-water chamber at 37°C, which delivered 44 mg H <sub>2</sub> O/L, through	2 rhinometry variables on each side*, discomfort by evaluating dryness of the nose, mouth,	<b>Dryness score:</b> no differences at od medians at baseline, <u>nose:</u>	<b>2-</b> Abwertung aufgrund schwerwiegender Studien-



12/2010	heated and humidified high-flow oxygen therapy (HHFO <sub>2</sub> ) on nasal airway caliber and a dryness score	delirium impairing the ability of the subject to rate dryness, preference for one of the 2 oxygen delivery systems n=37 n=7 excluded (1 vs.6) due to clinical deterioration requiring mechanical ventilation (4 vs.1), 2 (0 vs.2) due rapidly reversible respiratory failure with no need to continue oxygen therapy > 4 L/min age: 66 (IQR 45-77) vs. 51 (IQR 39-72) males: 7 (38 %) vs. 6 (50 %) SAPS II: 27 (IQR 22-43) vs. 24 (IQR 22-35) infectious pneumonia: 10 (57 %) vs. 4 (33 %) acute chest syndrome: 1 (5 %) vs. 3 (25 %) pulmonary embolism: 1 (5 %) vs. 2 (17 %)	which the oxygen traveled before delivery to the subject. A heated wire along the inspiratory circuit prevented water condensation in the tubes (n=18) vs. <b>Standard oxygen</b> (n=12)  oxygen therapy via nasal cannula over 24 hrs, <u>cross-over</u> to the other device for 4 hrs  flow was set at 4 L/min in all subjects. oxygen, FiO <sub>2</sub> was set to maintain SpO <sub>2</sub> > 95%.	and throat. (0: no dryness to 10: maximum dryness) swallowing difficulties throat pain preference for one of the devices (2: HHFO <sub>2</sub> much better; 1: HHFO <sub>2</sub> better; 0: no preference; -1: HHFO <sub>2</sub> worse; -2: HHFO <sub>2</sub> much worse)  *Not extracted	baseline: 4 (IQR 1-7) vs. 4 (IQR 0-9) after 4 hrs: 2 (IQR 0-3) vs. 6 (IQR 2-9), p=0.007 after 24 hrs: 0 (IQR 0-2) vs. 8 (IQR 0-10), p=0.004 4 hrs after cross-over: no difference: 2 (IQR 0-5) vs. 4 (IQR 0-6) <u>Mouth, throat:</u> no differences after 4, 24 and 28 hrs <b>Dysphagia:</b> no differences after 4, 24 and 28 hrs <b>throat pain:</b> no differences after 4, 24 and 28 hrs <b>Preference</b> after 24+4 hrs: more patients preferred HHFO <sub>2</sub> over standard oxygen (16 vs 5, p=0.01), despite a relative noise induced by the device. n=9: no preference. subjects who preferred HHFO <sub>2</sub> required higher oxygen flow at inclusion, compared to others (p=0.05).	limitationen
---------	---	---	---	---	---	--------------

#### Zusammenfassende Beurteilung

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „ The HHFO<sub>2</sub> system clearly improves the clinical tolerance of oxygen therapy in subjects with hypoxemic acute respiratory failure requiring high oxygen concentrations. This use should be considered early because it rapidly reduces the dryness of the nasal mucosa and decreases discomfort in most patients, despite the noise produced by the device.

For spontaneously breathing patients, a true benefit may be the possibility to administer much higher flows in hypoxemic patients.”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Kleine monozentrische randomisierte Studie ohne adäquate Beschreibung der Randomisierung, verblindete Endpunkterfassung erfolgte für 18/30 (60 %) der Patienten, Endpunkterfassung war subjektiv, erfolgte aber mit validierten Messinstrument, eine Auswertung erfolgte nur für Patienten, welche die Studie beendeten (81 %), da nur für diese Endpunkte erfasst werden konnten, daher entstanden (nichtsignifikante) Unterschiede zu Studienbeginn (Patienten in HHFO<sub>2</sub>-Gruppe waren etwas älter, hatten einen höheren SAPS-II, waren häufiger Frauen und litten häufiger unter infektiöser Pneumonie), Cross-over erfolgte ohne Wash-out, 2. Periode war aus praktischen Gründen deutlich kürzer (4 vs. 24 Stunden), (daher Abwertung aufgrund von schwerwiegenden Studienlimitationen), die Autoren beschreiben als weitere

Limitation den Einschluss von Patienten mit einem Sauerstoffbedarf >4 L/min (hypoxemic respiratory failure)						
<p><b>Futier 2016</b> (27) NCT01887015 Frankreich 11/2013- 03/2015</p>	<p><b>Multicenter RCT</b> clinical effectiveness of preventive application of HFNC directly after elective extubation, compared with standard oxygen therapy after major abdominal surgery</p>	<p><u>Inclusion:</u> age ≥ 18 years; patients scheduled for planned or unplanned abdominal, or abdominal and thoracic, surgery with an anticipated duration of ≥ 2 h and a moderate to high risk of postoperative pulmonary complications (ARISCAT risk score ≥ 26) <u>Exclusion:</u> BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>; life-threatening condition requiring emergency surgery; obstructive sleep apnoea syndrome; pregnancy</p> <p>n=220 age (years): 61 ±13 male: 125 (56.8 %) BMI (kg/m<sup>2</sup>): 25±4 ASA-grade: 1: 40 (18.2 %) 2: 147 (66.8 %) ≥3: 24 (10.9 %) ARISCAT risk score: Moderate risk: 185 (84 %) High risk: 35 (15.9 %) <u>Comorbidities:</u> Hypertension: 69 (31.4 %) Smoker: 66 (30 %) Recent weight loss (&gt; 10 %): 30 (13.6%) COPD: 8 (3.6 %) Asthma: 10 (4.6 %) Diabetes: 25 (11.4 %)</p>	<p><b>HFNC</b> oxygen flow rate of 50–60 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 95 %) through an MR850 heated <b>humidifier</b> and an RT202 breathing circuit (n = 108) vs. <b>standard oxygen therapy</b> oxygen flow rate to maintain a peripheral oxygen saturation of 95 % (n = 112)</p>	<p><u>primary:</u> Postoperative hypoxaemia: 1 h after extubation and after discontinuation of the study treatment <u>secondary:</u> Need for supplemental oxygen therapy after treatment discontinuation; Pulmonary complications within 7 days; Bronchial congestion; Hypoxaemia; Pneumonia; Need for intubation or NIV for respiratory failure; Surgical reoperation within 7 days; Unexpected ICU admission; ICU length of stay; Hospital length of stay; In-hospital mortality</p>	<p><b>In-hospital mortality:</b> no difference: 2/108 (2%) vs. 3/112 (3%), ARR –1 (95%-CI (–5)-3), p=0.68 <b>Postoperative hypoxaemia:</b> 1 h after extubation: 23 (21%) vs. 27 (24%), ARR –3 (95%-CI (–14)-8), p=0.62 After discontinuation of the study treatment: 29 (27%) vs. 34 (30%), ARR –4 (95%-CI (–15)-8), p=0.57 <b>Need for supplemental oxygen therapy after treatment discontinuation:</b> 79 (73%) vs. 92 (82%), ARR –9 (95%-CI (–20)-2), p= 0.11 <b>Pulmonary complications within 7 days</b> Grade 1 or 2: 37 (34%) vs 49 (44%), ARR –10 (95%-CI (–25)-4), p=0.17 Grade ≥3: 21 (20%) vs. 19 (17%), ARR 2 (95%-CI (–8)-13), p= 0.63 <b>Bronchial congestion:</b> 16 (15%) vs. 14 (13%), ARR 2 (95%-CI (–7)-11), p=0.62 <b>Hypoxaemia:</b> 30 (28%) vs. 30 (27%), ARR 0 (95%-CI (–11)-13), p=0.87 <b>Pneumonia:</b> 10 (9%) vs. 10 (9), ARR 0 (95%-CI (–7)-8), p=0.93 <b>Need for intubation or NIV for respiratory failure:</b> 20 (19%) vs. 14 (13%), ARR 6 (95%-CI (–4)-16), p=0.22 <b>Surgical reoperation within 7 days:</b> 2 (2%) vs. 5 (4%), ARR –3 (95%-CI (–7)-2), p=0.45 <b>Unexpected ICU admission:</b> 16 (15%) vs 16 (14%), ARR 0 (95%-CI (–9)-10),</p>	<p><b>2- Abwertung aufgrund geringer Präzision</b></p>

		Cancer: 179 (81.4 %)			p=0.91 <b>ICU length of stay (days):</b> 6 (4-16) vs. 5 (3-13), ARR 3 (95%-CI (-5)-12), p=0.53 <b>Hospital length of stay (days):</b> 12 (7-20) vs. 11 (7-18), ARR 0.5 (95%-CI (-3.5)-4.5), p=0.58	
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, our study indicates that among patients undergoing major abdominal surgery and receiving intraoperative lung-protective ventilation, preventive application of HFNC after extubation, compared with standard oxygen therapy, did not result in a statistically significant reduction in the incidence of postoperative hypoxaemia. The routine use of postoperative HFNC after extubation does not seem to be justified in similar patients."						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine multizentrische randomisierte Studie (3 Zentren), adäquate Beschreibung der Randomisierung, keine Verblindung der Behandler, aber Verblindung der Endpunkterfasser mit sehr geringer Drop-out-Rate (<5 %), erste Untersuchung von HFNC nach Extubation bei abdominalen Operationen ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes (daher Abwertung wegen geringer Präzision), die Autoren vermuten als Ursache das nur moderate Risiko pulmonarer Komplikationen in dieser Patientengruppe.						
<b>Guillon 2019</b> (28) NCT02700321 04/2016- 06/2017 France	<b>Multicenter RCT</b> efficacy of high-flow oxygen through nasal cannulae for pre-oxygenation compared with standard bag-valve mask oxygenation on the lowest level of pulse oximetry during rapid sequence oxygenation	<u>Inclusion:</u> adults ≥ 18 years, requiring intubation in the ICU, without severe hypoxemia (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200) within 4 h before inclusion <u>Exclusion:</u> intubation without rapid sequence induction, fiber-optic intubation, asphyxia requiring immediate intubation, any nasopharyngeal anatomical obstacle, grade 4 glottis exposure on the Cormack-Lehane scale, adults subject to legal protection, pregnancy, patients who had already undergone intubation in the ICU n=192 randomized, n=184 analysed with no differences in drop-outs	Pre-oxygenation started for a 4-min in a head-up position  <b>High-flow therapy by nasal cannulae:</b> nasal prongs set at 60 L/min flow of <b>heated and humidified</b> pure oxygen (100 % fraction of inspired oxygen, 37°C), maintained in place during laryngoscopy and intubation vs. <b>standard bag-valve mask oxygenation (SMO):</b> 15 L/min with a disposable self-inflating resuscitator with a reservoir bag manually	<u>Primary:</u> median lowest SpO <sub>2</sub> during intubation (from beginning of laryngoscopy until the patient was connected to the mechanical ventilation) <u>Secondary:</u> SpO <sub>2</sub> focussing on desaturation (<95 %, 90 % and 80 %), rate of difficult intubation, intubation difficulty scale score*, need to proceed to face mask ventilation to correct desaturation,	<b>Mortality:</b> 28-day: no differences: 26/95 (27 %) vs. 24/89 (27 %); p=0.93; RR 0.99 (95 %-CI 0.90-1.24)  <b>Lowest SpO<sub>2</sub>:</b> No differences: medians 100 (IQR 97-100) vs. 99 (IQR 95-100), p=0.30 Ranges: 69-100 vs. 43-100 <b>SpO<sub>2</sub> desaturation:</b> SpO <sub>2</sub> <95 %: 11 (12 %) vs. 20 (23 %); p=0.045, less frequent with intervention: RR 0.51; 95 %CI 0.26-0.99) No differences in primary analyses in SpO <sub>2</sub> <90 %: 6 (6 %) vs. 12 (14 %) SpO <sub>2</sub> <80 %: 2 (2 %) vs. 7 (8 %), Multivariable analyses showed less frequent SpO <sub>2</sub> <90 % in the intervention group: RR 0.21 (95 %-CI 0.06-0.72), p=0.01	<b>3</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision

		<p>age: 60 (IQR 49-72) vs. 61 (IQR 41-68) yrs  males: 69.0 %  medical patients: 96.2 %  SAPS II score: 45 (IQR 35-60) vs. 41 /IQR 32-57)  <u>Comorbidities:</u>  Chronic heart failure: 3 (1.6 %)  Chronic RF: 18 (9.8 %)  Chronic sleep apnoe: 6 (3.3 %)  COPD: 16 (8.7 %)  Past upper airway tract cancer: 1 (0.5 %)  Diabetes: 19 (10.3 %)  Main indications for intubation:  Acute RF: 21 (11.4 %)  Comatose patients: 132 (71.7 %)  Hemodynamic dysfunction: 11 (6.0 %)  Other: 20 (10.9 %)</p>	<p>held in place ensuring air tightness, SMO was removed in order to perform laryngoscopy</p>	<p>adverse events (classified as severe or moderate), organ failure during the first 5 days (SOFA score), time on ventilator, length of stay in ICU, occurrence of ventilator-associated pneumonia, 28-day mortality</p>	<p><b>Intubation:</b>  Successful: 95 (100 %) vs. 89 (100 %)  Difficult: 9 (10 %) vs. 1 (1 %)  <b>Intubation-related AEs:</b>  At least 1 complication: less frequent with intervention: 6 (6 %) vs. 17 (19%), p=0.007, RR 0.31 (95 %CI 0.13-0.76)  ≥ 1 severe complication: less frequent with intervention: 6 (6 %) vs. 14 (16 %); p=0.03; RR: 0.38 (95 %-CI 0.15-0.95)  severe hypotension: 4 (4 %) vs. 8 (9 %)  cardiac arrest: 1 (1 %) vs. 0  at least 1 moderate complication: 0 vs. 6 (7 %); p=0.01  esophageal intubation: 0 vs. 5 (6 %); p=0.02  multivariate analyses stated less severe and moderate complications in the intervention group: RR 0.26 (95 %-CI: 0.08-0.77); p=0.02  <b>Morbidity in the ICU after intubation:</b>  No differences in  Time on ventilator: 3 (IQR 2-6) vs. 3 (2-7) days  Ventilator-associated pneumonia: 8 (8 %) vs. 10 (11 %)  SOFA score, days 1-5: 5 (IQR 3-9) vs. 6 (IQR 4-10)  ICU length of stay: 5 (IQR 3-12) vs. 6 (IQR 3-11)</p>	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b>  <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “Compared with SMO, preoxygenation with HFNC provided similar lowest SpO2 during intubation in the ICU. However, HFNC was associated with enhanced safety of the procedure. These secondary results need to be confirmed and could be in favor of performing apneic oxygenation following preoxygenation in non-severely hypoxemic ICU patients.”</p>						

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Multizentrische randomisierte Studie (7 Zentren), adäquate Beschreibung der Randomisierung, keine Beschreibung der Verblindung der Endpunkterfasser mit sehr geringer Drop-out-Rate (<5%), basiert auf einem veröffentlichten Protokoll. Einschluss unselektierter Patienten (unabhängig von Aufnahme-diagnose) in akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern, die tägliche Praxis reflektieren (daher hohe externe Validität), die Autoren diskutieren die Eignung und klinische Relevanz des primären Endpunktes und die Wahl eines klinisch relevanten Endpunktes (Abwertung aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse für diesen Endpunktes)

<p><b>Jaber 2016</b> (29) NCT 02530957 07/2015- 02/2016 France</p>	<p>Single-centre RCT Efficacy of pre-oxygenation which combines HFNO with NIV to reduce severe hypoxaemia during the intubation procedure in severe hypoxaemic RF patients</p>	<p><u>Inclusion:</u> age <math>\geq</math> 18 years; admitted to the ICU with severe hypoxaemic acute RF (respiratory rate <math>&gt;</math> 30 /minute, <math>\text{FiO}_2</math> requirement <math>\geq</math> 50 % to obtain <math>&gt;</math> 90 % <math>\text{SpO}_2</math> (or an impossibility to obtain <math>&gt;</math> 90 % <math>\text{SpO}_2</math>), <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt;</math> 300 mmHg, in the 4 h before inclusion) requiring mechanical ventilation through an orotracheal tube <u>Exclusion:</u> pregnant or breastfeeding woman, protected person, intubation procedures in case of cardio-circulatory arrest, nasopharyngeal obstruction contraindicating the use of HFNO, usual contraindications to NIV n=50, 1 excluded due to non-recording of <math>\text{SpO}_2</math> age: 61 (IQR 57-68) yrs males: 38 (78 %) SAPS II: 49 (IQR 40-59) main reason for RF: pneumonia: 14 (29 %) ARDS: 11 (22 %) Atelactasis: 9 (18 %) Acute pulmonary oedema: 6</p>	<p>4 min pre-oxygenation at 30° of head-up inclination with <b>High-Flow nasal cannula oxygen (humidified oxygen flow of 60 L/min, <math>\text{FiO}_2</math> 100 %)</b> and <b>NIV</b> (pressure support of 10 cm <math>\text{H}_2\text{O}</math>, PEEP of 5 cm <math>\text{H}_2\text{O}</math>, <math>\text{FiO}_2</math> 100 %) (n=25) vs. 4 min pre-oxygenation at 30° of head-up inclination with <b>NIV only</b> (same parameters as in the interventional group) without HFNC (nasal cannula positioned without any flow) (n=25)</p>	<p><u>Primary:</u> minimal <math>\text{SpO}_2</math> during the intubation procedure. <u>Secondary:</u> pre-oxygenation quality complications related to intubation procedures, classified as severe (severe hypoxaemia, severe cardiovascular collapse, cardiac arrest, death during intubation) or moderate (difficult intubation with <math>&gt;</math> 2 attempts, severe ventricular or supraventricular arrhythmia requiring intervention, oesophageal intubation, agitation, pulmonary aspiration, dental injuries), morbidity in ICU (ventilator-</p>	<p><b>28-day mortality:</b> no difference: 8/25 (32 %) vs. 9/24 (37.5 %); p=0.685 <b>minimal <math>\text{SpO}_2</math>:</b> higher with HFNO: 100 % (95–100) vs. 96 % (92–99) %, p=0.029; Failure to increase saturation to 90 % during pre-oxygenation: 1/25 (4 %) vs. 2/24 (8 %) ability to improve <math>\text{SpO}_2</math>: 24 (96 %) vs. 22 (92 %) <b>complications during intubation procedure:</b> <b>Severe:</b> <b>no deaths</b> or cardiac arrest, no differences in severe hypoxaemia: 1/25 (4 %) vs. 5/24 (21 %) severe collaps: 6 (24 %) vs. 5 (21 %) <b>moderate:</b> no aspiration, agitation or dental injuries, no differences in: cardiac arrhythmias: 1 (4 %) vs. 1 (4 %) oesophageal intubation: 1 (4 %) vs. 1 (4 %) difficult intubation: 2 (8 %) vs. 1 (4 %) <b>length of:</b> mechanical ventilation: 71hrs (IQR 40-119) vs. 78 hrs (42-116)</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision</p>
--	--	--	--	---	--	---

		(12 %) pleural effusion: 4 (8 %) COPD exacerbation: 2 (4 %) Comorbidities: Alcohol abuse: 19 (39 %) Smoking: 32 (65 %) Cirrhosis: 12 (24 %) COPD: 6 (12 %) Chronic RF: 5 (10 %) Diabetes: 4 (8 %) Chronic congestive heart failure: 3 (6 %) Coma: 9 (18 %) Severe hypoxia: 9 (18 %) Non-anaesthesiologist: 21 (43 %)		associated pneumonia, ICU length of stay, length of invasive mechanical ventilation, 28-day mortality)	ICU stay: 17 days (7-33) vs. 14 days (6-21)	
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “The OPTINIV randomised trial showed that HFNC combined with NIV, in comparison to NIV alone, allowed significantly higher minimal SpO<sub>2</sub> values during the intubation procedure of severe hypoxaemic acute respiratory failure ICU patients. Tis proof-of-concept study has to be confirmed with a large multicentre randomised controlled trial.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine monozentrische randomisierte Studie mit adäquater Beschreibung der Randomisierung, Verblindung der behandelnden Ärzte und Messpunkterfassung, geringe Drop-out Rate ohne selektives Berichten (Protokoll veröffentlicht), Abwertung basiert auf geringer Präzision aufgrund der monozentrischen Durchführung mit kleiner Fallzahl</p>						
<p><b>Jones 2016</b> (30) ACTRN12610000964011 Neuseeland 07/2012-05/2014</p>	<p><b>Single-center RCT</b> Efficacy of HFNC compared with standard O<sub>2</sub> to reduce the need for NIV or invasive positive-pressure ventilation in the ED</p>	<p><b>Inclusion:</b> adults (≥ 15 years), SpO<sub>2</sub> ≤ 92 % on air (≤ 90% if known chronic CO<sub>2</sub> retention) and a breathing frequency ≥ 22 breaths/min either prehospital or upon arrival to the emergency department <b>exclusion:</b> pre-hospital intubated patients; required intubation or NIV immediately upon arrival; bullous lung disease, pneumothorax, facial abnormalities precluding the</p>	<p><b>Humidified high-flow nasal cannula (HFNC):</b> over Optiflow nasal interface connected to the PT101AX (Airvo1) or PT101AZ (Airvo2) humidifier, starting flow was 40 L/min, with gas temperature 37°C and FIO<sub>2</sub> of 0.28 (approximating to 2 L/min via standard nasal prongs) (n=165)</p>	<p><b>primary:</b> conversion to NIV or invasive positive-pressure ventilation using the British Thoracic Society’s guideline or decision by the treating physician <b>secondary:</b> emergency department and hospital lengths of</p>	<p><b>Mortality:</b> 90-days: 35/165 (21.2 %) vs. 24/138 (17.4 %), p=0.40 in-hospital: 15/165 (9.1 %) vs. 11/138 (8.0 %); p=0.73 <b>conversion to NIV or invasive positive-pressure ventilation:</b> 6 / 165 (3.6 %) vs. 10/138 (7.2 %), p=0.16 <b>adverse events:</b> • no pneumothorax or subcutaneous emphysema • apnoe: 0 /165 vs. 1 /138 (0.7 %); p=0.45</p>	<p><b>2-</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision</p>

		<p>use of nasal prongs, facial or intracranial trauma, facial or trans-nasal neurosurgery (within 6 weeks); epistaxis (within 2 weeks), prior decision for palliative care only or previously enrolled  n=322 randomized  7 (4 %) vs. 12 (8 %)excluded  n=303 (94 %) analysed  age: 73.0±16.2 yrs  47.5 % males  current smoker: 13.8 %  former smoker: 48.9 %  median comorbidities: 6 (IQR 4-9) vs. 7 (IQR 4-10)  breathing frequency: 33 (95 %-CI 28.8-31 vs. 27.4-30) breaths / minutes  SpO<sub>2</sub>: 91.6 % (95 %-CI 90.4-92.3 vs. 91-92.9)  initial diagnosis:  COPD: 25.1 %  pneumonia: 23.8 %  heart failure: 14.2 %  mixed: 15.2 %  asthma: 6.6 %</p>	<p>vs.  <b>Standard O<sub>2</sub></b>  via a Hudson mask, Venturi device, or standard nasal prongs using wall oxygen titrated with a flow meter (1–15 L/min). (n=138)</p> <p>After enrolment, FIO<sub>2</sub> was titrated according to clinical need. Subjects with known chronic hypoxia had a target maximum SpO<sub>2</sub> of 93 % or their last known resting oxygen saturation when well</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in HFNC n=14 participants did not tolerate HFNC and crossed over to Standard O<sub>2</sub> after up to 120 min, in n=2 treatment was changed to standard O<sub>2</sub> by the treating clinician, n=4 did not receive HFNC due to rapid transfer to in-patient ward or ICU or no requirement</li> <li>in Standard-O<sub>2</sub> n=5 participants did not require additional O<sub>2</sub> after enrolment</li> </ul>	<p>stay  90-d mortality*  adverse effects in hospital  participant’s experience (6 questions with 5-point Likert scale: strongly disagree to strongly agree, not validated)</p> <p>*post-hoc exploratory analyses (not specified in the protocol)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>admitted to ICU: 8/165 (4.8 %) vs. 5/138 (3.6 %), p=0.60</li> <li>mechanical ventilation within 24 hrs: 9/165 (5.5 %) vs. 16/138 (11.6 %), p=0.053</li> <li>fall in GCS ≥ 2 points: less frequent with HFNC: 1/164 (0.6 %) vs. 6/138 (4.3 %) (p=0.05)</li> <li>fall in GCS due to CO<sub>2</sub> retention: 0/165 vs. 3/138 (2.2 %), p=0.09</li> </ul> <p><b>Length of stay:</b>  ED: 4.5 (IQR 3.6-5.8) vs. 4.9 (3.6-5.9) hrs, p=0.32  hospital: 5.0 (2.8-8.3) vs. 5.6 (2.8-9.3) days; p=0.43</p> <p><b>Experience (n=158):</b>  no answers due to inability to remember treatment (n=70), not stated (n=60), declined (n=12), transferred to another hospital (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>felt comfortable: 69/94 (74.2 %) vs. 55/64 (85.9 %), p=0.08</li> <li>breathing not improved: 19/93 (20.4 %) vs. 18/63 (28.6 %), p=0.24</li> <li>dry nose or mouth: better with HFNC: 28/94 (29.8 %) vs. 29/64 (45.3 %); p=0.046</li> <li>breathing easier: 76/93 (81.7 %) vs. 46/64 (71.9 %); p=0.15</li> <li>I would be happy to have it again: better with Standard O<sub>2</sub>: 71/93 (76.3 %) vs. 57/64 (89.1 %); p=0.044</li> <li>It was worse than what I’ve had before: more with HFNC: 17/85 (20.0 %) vs. 3/57 (5.3 %)</li> </ul>	
--	--	--	---	---	---	--

**Zusammenfassende Beurteilung**

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** “HFNC was not shown to reduce the need for NIV or invasive positive-pressure ventilation in the emergency department for subjects with acute respiratory distress compared with standard O2, which may be due to the study being underpowered to detect the observed small absolute difference. However, HFNC may reduce the need for escalation of oxygen therapy within the first 24 h of admission. There were no clinically important adverse events associated with HFNC use; however, 1 in 12 subjects was intolerant of HFNC therapy.”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Monozentrische randomisierte Studie mit adäquater Beschreibung der Randomisierung mit Planung in einem Protokoll und guter Beschreibung in der Veröffentlichung, ohne Verblindung der behandelnden Ärzte bei z.T. fehlender Standardisierung der Intervention, Patienten und Endpunkterheber, mit höherer Drop-Out-Rate in der Interventionsgruppe mit HFNC, laut Protokoll wurden 85 vs. 88 % behandelt (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Autoren vermuten einen Selektionsbias (und daraus folgende Einschränkung der Übertragbarkeit) da insgesamt 27 Patienten gleich nach Ankunft in der Notfallaufnahme eine NIV erhielten und daher nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten (eingeschlossene Patienten waren gesünder als die in der Grundlagenstudie für Fallzahlberechnung), daraus folgte eine geringere Anzahl von Ereignissen (NIV) und eine geringere Präzision der Effektschätzer (Studie wird als Pilotstudie bezeichnet)

<p><b>Poiroux 2018</b> (8) NCT01300845 Frankreich 03/2011- 08/2014</p>	<p><b>Multicentre RCT</b> Non-inferiority trial impact of delivering dry oxygen instead of bubble-moistened oxygen on discomfort of ICU patients</p>	<p><u>inclusion:</u> age ≥ 18 yrs; patients hospitalized in the ICU receiving non-humidified oxygen (1-15 L/min) through nasal cannula or face mask for &lt; 2 hrs <u>exclusion:</u> pregnancy, protected adults, non-affiliated to social security system patients, tracheostomized patients, oxygen therapy probably required for &lt; 6 hrs, previously ventilated during the hospital stay, unable to respond to the questionnaire, participation in the study, palliative treatment n=354 n=348 meet inclusion criteria n=278 (78.2 %) with available outcome at 6-8 hrs after inclusion: with no differences of number (20.5 vs. 19.8 %)</p>	<p><b>Bubble-humidified oxygen</b> group (HO) (n=172) vs. <b>Non-humidified oxygen</b> group (NHO) (n=177)  with stratification for patients receiving ≤ 4 L/min vs. &gt;4 L/min</p>	<p><u>primary:</u> 15-item discomfort-score at 6th to 8th hours after inclusion (0-150 points: 0: no discomfort, 150 worst discomfort, adding the points (0–10) given by the patient to each of 15 items: oral dryness, oral burning sensation, speaking difficulty, thirst, throat dryness, sore throat and/or swallowing difficulty, sensation of coolness or warmth in airways nasal dryness, greater need to</p>	<p><b>ICU-mortality:</b> no difference: 8/136 (5.9 %) vs. 7/142 (5.0 %) <b>Discomfort-score:</b> <u>at 6-8 hours:</u> • 26.9 ± 20.1 (n = 136 in HO) vs. 29.7 ± 22.9 (n=141 in NHO) with MD: 2.8 (90 %-CI – 0.4; +6.0), <b>non-inferiority was not shown (non-conclusive)</b>, because the non-inferiority margin of 5.4 points (Δ=20 % of 26.9) was within the 90 %-CI of MD (result of the Per-Protocol analysis), result was proven by a modified ITT-analysis <u>subgroup analyses:</u> • oxygen flows at inclusion ≤ 4 L/min: non-conclusive MD: 1.8 (90 %-CI –2.0; +5.5) with a non-inferiority margin of 5.2 points • oxygen flows at inclusion &gt; 4 L/min: non-conclusive MD: 4.6 (90 %-CI –1.6; +10.8) with a non-inferiority margin of 5.9 points • 17.6 vs. 19.0% had a 15-item</p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision</p>
--	--	--	--	--	---	---



	<p>and causes of exclusion between groups</p> <p><u>causes for exclusion of randomized patients:</u></p> <p>intubation: 7.0 vs. 6.8 %</p> <p>&lt;5 % of exclusion due to main outcome not recorded, confusion, stopped oxygen administration, NIV, HHFOT initiation, early ICU discharge, endoscopy</p> <p>age: 64 (IQR 51-77 vs. 54-74) years</p> <p>males: 66.5 %</p> <p>previous use of oxygen in hospital before ICU admission: 69.4 %</p> <p>previous use of oxygen at home: 4.0 %</p> <p>reasons for ICU admission:</p> <p>respiratory failure: 32.0 %</p> <p>cardiac failure / lung edema: 1.5 vs. 8.5 %</p> <p>sepsis: 26.3 %</p> <p>renal and metabolic failure: 10.8 %</p>		<p>blow the nose</p> <p>particular smell sensation,</p> <p>eye discomfort,</p> <p>chest discomfort,</p> <p>headache,</p> <p>discomfort related to ambient noise</p> <p>abnormal taste in the mouth</p> <p><u>secondary:</u></p> <p>global 15-item discomfort scores at 24 h (H24) after inclusion, intubated patients during ICU stay</p> <p>patients who developed an ear, nose or throat (ENT) infection or a corneal lesion on ICU stay</p> <p>patients who required a bronchoscopy</p> <p>ICU length of stay</p> <p>ICU mortality</p>	<p>comfort score &gt; 45 (p=0.77)</p> <p><u>at 24 hours:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 27.9 ± 19.0 (n=72 in HO) 27.4 ± 21.1 (n=86 in NHO) with MD: - 0.5 (90 %-CI - 4.3; +3.3), <b>non-inferiority was shown</b> because the non-inferiority margin of 5.6 points (<math>\Delta=20\%</math> of 27.9) was not within the 90 %-CI of MD</li> </ul> <p><u>subgroup analyses:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oxygen flows at inclusion <math>\leq 4</math> L/min: non-inferiority was shown MD: -4.8 (90 %-CI -9.1; -0.5) with a non-inferiority margin of 5.9 points</li> <li>• oxygen flows at inclusion <math>&gt; 4</math> L/min: non-conclusive MD: 12.6 (90 %-CI 4.9; 20.4) with a non-inferiority margin of 4.8 points</li> <li>• 18.1 vs. 17.4 % had a 15-item comfort score &gt; 45/150 (p=0.92)</li> </ul> <p><b>Non-invasive ventilation:</b> no difference: 9 (6.6 %) vs. 7 (5.0 %)</p> <p><b>ENT infection:</b> no difference: 1 (0.7 %) vs. 0</p> <p><b>ICU stay:</b> no difference: 3 (1.0-6.0) vs. 3 (2.0-4.5) days</p>	
--	--	--	---	--	--

#### Zusammenfassende Beurteilung

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "Tis study failed to demonstrate the non-inferiority, in terms of comfort, of dry oxygen compared to bubble-humidified oxygen in critically ill patients receiving oxygen after 6–8 h of oxygen therapy.

No differences in clinical outcomes were found between dry oxygen and bubble-humidified oxygen. Subgroup analysis on data recorded after 24 h of oxygen therapy suggests that dry oxygen is non-inferior to bubble-humidified oxygen in patients receiving low ( $\leq 4$  L/min) flow of oxygen but could be associated with a higher level of discomfort in patients receiving oxygen at higher ( $> 4$  L/min) flows."

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Multizentrische randomisierte Studie mit dem Ziel, die Nichtunterlegenheit der Gabe von trockenem Sauerstoff im Vergleich zur Gabe von befeuchteten Sauerstoff zu zeigen. Hauptzielkriterium war das Missempfinden (discomfort), welches mit einem nicht-standardisiertem Score auf der Grundlage von Ergebnissen einer Querschnittsstudie bei 50 Patienten gebildet wurde, die zu den Hauptursachen von Missempfinden befragt wurden. Alle Ursachen, die von mindestens 2 Patienten genannt wurden, wurden eingeschlossen, eine Validisierung erfolgte im selben Datensatz mit anderer Gruppierung der Patienten. Ausgewertet wurde eine Per-Protokoll-Gruppe, welche 78.2 % der eingeschlossenen Patienten umfasste (adäquates Vorgehen bei Nicht-Unterlegenheitsstudien, daher keine Abwertung, Angaben zum Vorgehen bei Randomisierung und verblindeten Endpunkterfassung fehlen (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Endpunkte werden wie im Protokoll geplant berichtet. Abwertung aufgrund der geringen Präzision aufgrund der fehlenden Vorinformationen zum Discomfort-Score für die Fallzahlberechnung. Die Autoren berichten als weitere Limitation keine formale Definition von Delir (Patienten wurden ausgeschlossen), berichten aber, dass nur Patienten mit einem GCS von 15/15 in die Studie eingeschlossen wurden

<p><b>Rittayamai 2015</b> (31) TCTR20140618002 Thailand 05/2012-11/2012</p>	<p><b>Single-centre RCT</b> Comparison of the physiologic effects of high-flow nasal oxygen cannulae on subjects with acute dyspnea and hypoxemia in an ED</p>	<p><u>Inclusion:</u> . adults <math>\geq 18</math> yrs who developed acute dyspnea with hypoxemia (breathing frequency <math>&gt; 24</math> breaths/min and <math>SpO_2 &lt; 94\%</math> on room air). <u>Exclusion:</u> hemodynamic instability, need for invasive mechanical ventilation, chronic RF with long-term oxygen supplementation, decreased level of consciousness (GCS<math>&lt; 13</math>), lack of cooperation, pregnancy n=40 age: <math>64.6 \pm 14.9</math> yrs males: 15 (37.5 %) APACHE II: <math>15.1 \pm 3.5</math> <u>Underlying diseases:</u> Cardiovascular: 10 (25 %) Respiratory: 18 (45 %) Diabetes: 14 (35 %) Hypertension: 20 (50 %) Other: 11 (27.5 %) <u>Diagnoses in ED:</u> Congestive heart failure: 14 (35 %) Asthmatic attack: 7 (17.5 %)</p>	<p><b>High-flow nasal oxygen cannulae (HFNC):</b> air-oxygen blender that can generate air-oxygen flow of up to 60 L/min with <math>FiO_2</math> adjusted between 0.2-1.00 L and <b>heated humidification</b>, air-oxygen mixture at <math>37^\circ C</math> via a single limb heated inspiratory circuit through a nasal cannula, <math>O_2</math> was delivered at an inspiratory flow of 35 L/min, and <math>FiO_2</math> adjusted to achieve an <math>SpO_2</math> of <math>\geq 94\%</math> within the first 5 min (n=20) vs. <b>conventional oxygen therapy (COT):</b> through a nasal cannula or a non-rebreathing mask per emergency physician preference at</p>	<p><u>Primary:</u> dyspnoe level (numerical scale 0-10) <u>Secondary:</u> breathing frequency*, other physiologic variables*, subject comfort (0-10), adverse events, hospitalization rate.  *not extracted</p>	<p><b>Dyspnoe level:</b> better with HFNC at the end of the study: <math>2.0 \pm 1.8</math> vs. <math>3.8 \pm 2.3</math>; <math>p=0.01</math> <b>Comfort level:</b> better with HFNC: <math>1.6 \pm 1.7</math> vs. <math>3.7 \pm 2.4</math>; <math>p=0.01</math> No serious <b>AEs</b> <b>Hospitalization:</b> 10 (50 %) vs. 13 (65 %)  <b>humidificatio</b></p>	<p><b>3</b> Abwertung aufgrund von Studien-limitationen und geringer Präzision</p>
---	--	--	--	---	--	--

		COPD exacerbation: 5 (12.5 %) Pneumonia: 9 (22.5 %) Other: 5 (12.5 %)	a flow of 3–10 L/min to maintain an SpO <sub>2</sub> ≥ 94 % (n=20)  over 60 min.			
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b>  <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “ HFNC resulted in less dyspnea and better comfort in comparison with COT in subjects presenting to the emergency department with acute dyspnea and hypoxemia. This device may benefit patients requiring oxygen therapy in the emergency department.”  <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine monozentrische randomisierte Studie mit Studienlimitationen (fehlende Informationen zur Erzeugung der Zufallsfolge und keine verblindete Endpunkterfassung, daher Abwertung) mit Studienregistrierung und geringer Drop-out-Rate, Analyse aller eingeschlossenen Patienten mit geringer Präzision. Die Autoren kritisieren die Verzögerung von durchschnittlich 1.5 Stunden zwischen Screening und Protokoll-Initiierung.</p>						
<p><b>Wen 2017</b> (24) Search in PUBMED, EMBASE, Science Direct, CENTRAL, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Database 1980-2016</p>	<p><b>Systematic review</b> effects of low-flow oxygen therapy with humidified or non-humidified oxygen in adult patients</p>	<p><b>Inclusion:</b> RCTs or quasi-RCTs design; adult population, studies were conducted in the hospital regardless of confinement in regular, emergency, or intensive care units; study patients have received low-flow oxygen therapy (≤5 L/min); containing the comparison groups of humidified and non-humidified oxygen administration; reporting the relative outcome data (complications like dry nose and throat and others) <b>Exclusion:</b> neonates or children N=25 RCTs, 2 quasi-RCTs, mostly conducted in China n=8876 (18-997) allocation concealment was adequately reported in 4 RCTs, blinding of participants and outcome assessment in 2 RCTs, problems with selective</p>	<p><b>humidified low-flow oxygen therapy</b> (n=4293) vs. <b>non-humidified oxygen administration</b> (n=4583)  most studies focused on the time point &gt; 24 h (12 hrs to &gt; 5 days) and choose sterile distilled or sterile water for use as the humidifier fluid oxygen flow was all &lt; 5 L/min.</p>	<p><b>main outcomes:</b> dry nose; dry throat; nosebleed; chest discomfort; the smell of oxygen during oxygen therapy* bacteria contaminations of humidifier bottles mean operating time for oxygen administration* respiratory infections; others (the cost of oxygen therapy and others)  *not extracted</p>	<p><b>Dry nose</b> (N=4, n=1454): no differences shown: 297/707 (42,0 %) vs. 335/747 (44,8 %); OR: 0,83; 95 %-KI 0,52-1,32 with moderate heterogeneity <b>Dry nose and throat</b> (N=9, n=3993): no differences shown: 442/1941 (22,8 %) vs. 427/2054 (20,8 %); OR: 1,08; 95 %-CI 0,91-1,28 with low heterogeneity <b>Cough</b> (N=2, n=255): no differences shown: 97/119 (81,5 %) vs. 106/136 (77,9 %); OR: 1,25; 95 %-CI 0,66-2,38 with moderate heterogeneity <b>Nosebled</b> (N=6, n=2265): no differences shown: 23/1060 (2,2 %) vs. 33/1105 (3,0 %); OR: 0,75; 95 %-CI 0,43-1,30 with no heterogeneity <b>Chest discomfort</b> (N=4, n=1637): no differences shown: 33/796 (4,1 %) vs. 34/841 (4,0 %); OR: 1,10; 95 %-CI 0,65-1,89 with no heterogeneity <b>Bacteria contamination</b> (N=8,</p>	<p><b>2</b> Abwertung aufgrund eingeschränkter Übertragbarkeit, Studienlimitationen und Inkonsistenz</p>

		reporting in 3 RCTs			<p>n=1906): more frequent with humidified oxygen 330/957 (34,5 %) vs. 122/949 (12,9 %); OR: 6,25; 95 %-CI 2,33-16,67 with substantial heterogeneity</p> <p><b>Operation time for oxygen administration</b> (N=6, n=2979): longer with humidified oxygen: MD: 35,85 hrs; 95 %-CI 27,17-44,51 with substantial heterogeneity</p> <p><b>Respiratory infection</b> (N=4, n=1916): more frequent with humidified oxygen 36/951 (3,8 %) vs. 15/965 (1,6 %); OR: 2,56; 95 %-CI 1,37-4,76 with no substantial heterogeneity</p>
--	--	---------------------	--	--	---

#### Zusammenfassende Beurteilung

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** „Non-humidified oxygen appears to be of greater benefit than humidified oxygen in low-flow oxygen therapy. However, some environmental and individual factors should be considered when considering the necessity of humidifying oxygen.

Meanwhile, considering that our results are based on poor quality and heterogeneous trial evidence, the results should be interpreted with caution despite our significant results. Future studies should focus more on the study design (randomization, allocation, blinding, outcomes evaluation and interpretation) to provide more insights and evidence into this issue.”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Methodisch gute systematische Übersicht, welche vorwiegend chinesische Studien einschließt (daher Abwertung aufgrund von eingeschränkter Übertragbarkeit), methodische Limitationen basieren auf Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien (Durchführung und Beschreibung der Randomisierung, verblindete Endpunkterhebung –daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen) und bedeutsamer Heterogenität der Effektschätzer zwischen den Studien (daher Abwertung aufgrund von Inkonsistenz)

AE: Adverse events; aRR: adjusted Relative Risk; CI: Confidence interval; CebM: Centre of evidence-based Medicine; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ED: Emergency department; GCS: Glasgow come scale; HFNC: High-flow nasal cannula; HHFO<sub>2</sub>: high flow oxygen therapy; HHFOT: humidified high oxygen therapy; HHFNCO<sub>2</sub>: heated humidified high-flow nasal cannula oxygen hrs: hours; ICU: Intensive care unit; IQR: Inter-quartil range; ITT: Intention-to-Treat; MD: mean difference; MWT: minute walk test; N: number of studies; n: Number of participants; NIV: noninvasive ventilation; OR: Odds Ratio; RCT: Randomized controlled trial; RD: Risk difference; RF: Respiratory failure; RR: Relative risk; SAE: Severe adverse events; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SpO<sub>2</sub>: Saturation of peripheral oxygen; TI: tracheal intubation; VATS: video-assisted thoracoscopic surgery; yrs: years

## Evidenztabelle für Schlüsselfrage 9 zum Einsatz von High-Flow Sauerstoff

Geeignete Studien, welche die Anwendung von High-Flow Sauerstoff untersuchten, wurden in Tabelle 17 zusammenfassend beschrieben. Es konnte 1 systematische Übersicht (6) zur Wirksamkeit und Sicherheit von High-Flow Sauerstoff bei erwachsenen Patienten auf der Intensivstation, die Beatmungsbedarf aufwiesen identifiziert werden. Zusätzlich wurden 13 RCTs (5, 20, 25, 27-36) eingeschlossen, welche aufgrund des Zeitpunktes ihrer Veröffentlichung (ab Januar 2017) oder aufgrund der untersuchten Patientengruppen nicht in diese systematische Übersicht eingeschlossen wurden oder von dieser nicht abschließend bewertet wurden.

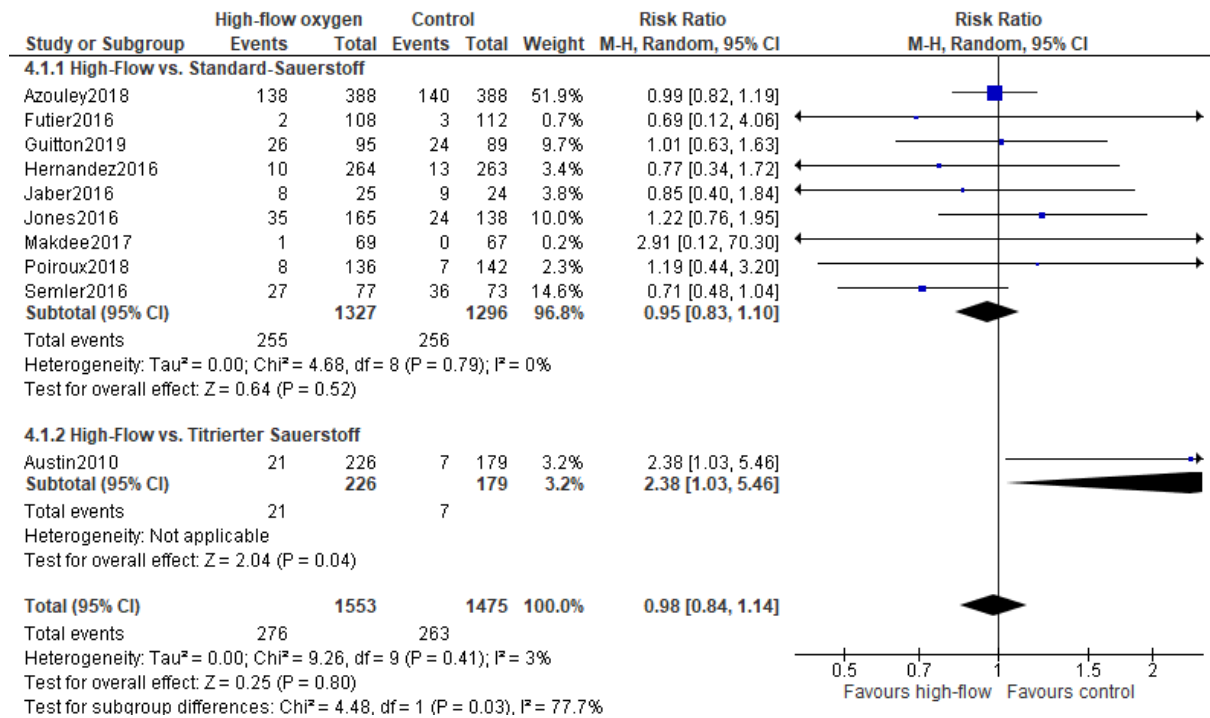
Die systematische Übersicht von Corley 2017 (6) basiert auf insgesamt 11 RCTs mit insgesamt 1972 akut erkrankten erwachsenen Patienten auf der Intensivstation, welche eine nasale Zufuhr von befeuchtetem High-Flow Sauerstoff mit allen anderen Formen nicht-invasiver Atemunterstützung vergleichen. Die Suche umfasst den Zeitraum bis Dezember 2016. Es wurden die Endpunkte Behandlungsversagen, Sterblichkeit, das Auftreten von Nebenwirkungen, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie das von den Patienten berichtete kurzzeitige und langfristige Missempfinden berichtet und extrahiert. Die Qualität der Evidenz der Übersicht wurde mit 1- (CEBM) beurteilt, die Abwertung basiert auf den Studienlimitationen der eingeschlossenen Studien, der geringen Präzision der Ergebnisse und Indirektheit in den Primärstudien. Zur Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit existieren keine Einschränkungen. In der Zusammenfassung von Ergebnissen aus 3 Studien konnte bei niedriger Qualität der Evidenz kein Einfluss einer Sauerstoffgabe auf die Sterblichkeit im Krankenhaus oder innerhalb von 90 Tagen festgestellt werden (RR 0,62; 95 %-KI 0,37-1,03) bei geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien festgestellt werden. Die Abwertung der Qualität der Evidenz basiert auf Studienlimitationen und Indirektheit, da die Studienteilnehmer aus unterschiedlichen Gründen Atemunterstützung benötigten. Es konnte für keinen der wichtigen Endpunkte dieses Berichtes ein Einfluss der untersuchten Sauerstoffzufuhr festgestellt werden.

Damit liegt für diese Fragestellung Evidenz des Evidenzgrades 1- vor, die Abwertung der Evidenz basiert auf Studienlimitationen, fehlender Präzision und Indirektheit in den Primärstudien. Zusätzlich erfolgte für die in der systematischen Übersichtsarbeit untersuchten Endpunkte (Behandlungsausfall, Mortalität, Nebenwirkungen und Missempfinden) eine Beurteilung nach GRADE, die Qualität Evidenz wurde für kritischen und wichtigen alle Endpunkte mit niedrig bewertet.

In einer Studie erfolgte ein Vergleich einer titrierten Sauerstoffzufuhr mit High-Flow Sauerstoff (20) und in allen anderen 12 RCTs ein Vergleich von High-Flow Sauerstoff mit einer Standard-Sauerstofftherapie. Es wurden Patienten nach Lungen- oder Thoraxoperation (5, 25), mit COPD in der prä-hospitalen Versorgung (20), immunsuppressive Patienten mit akutem hypoxämischem Atemausfall (32), Patienten vor Intubation (29, 35) und nach Extubation (27, 28, 33, 36) und Notfallpatienten mit Herz-Lungen Ödemen (34) oder akuter Atemausfall, Atemnot, und Hypoxämie (30, 31) in die Einzelstudien eingeschlossen.

Mit Ausnahme von 4 RCTs (25, 31, 34, 36) wurde die Randomisierung adäquat durchgeführt und beschrieben. In 5 Studien (5, 27, 29, 33, 35) wird eine verblindete Endpunkterfassung beschrieben. Die Studienregistrierung erfolgte in 11 Studien prospektiv, in 1 Studie (25) retrospektiv und fehlt in 1 Studie (36). Eine ausschließliche Auswertung der per-Protokoll behandelten Patienten erfolgte in 1 RCT (25) und führte zu einer Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen. Eine Studie (32) war ursprünglich als Nichtunterlegenheitsstudie geplant, wurde aber aufgrund der Veröffentlichung der Ergebnisse der FLORALI-Studie (in (6) eingeschlossen) in eine Überlegenheitsstudie umgewandelt. Das Protokoll wurde veröffentlicht (37).

Informationen zur Mortalität liegen aus 10 RCTs (8, 20, 27-30, 32-35) vor, deren Evidenz mit 2 und 3 bewertet wurde. Die Mortalität bezieht sich dabei auf die Zeit auf der Intensivstation (30, 32, 33), im Krankenhaus (20, 27, 30, 32, 33, 35), über 7 Tage (34), 28 Tage (28, 29, 32) oder 90 Tage (30). Die Zusammenfassung der Ergebnisse aus insgesamt 9 RCTs führte bei sehr geringer Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien nicht zu einer Verbesserung der Sterblichkeit (RR 0,95; 95 %-KI 0,83-1,10). Eine Studie (20) zeigte einen Nachteil der High-Flow-Sauerstofftherapie im Vergleich zu einer titrierten Gabe von befeuchtetem Sauerstoff bei Patienten mit akuter Exazerbation einer COPD durch Sanitäter nachweisen (RR 2,38; 95 %-KI 1,03-5,46).



**Abbildung 5: Mortalität beim Vergleich der Zufuhr von High-Flow Sauerstoff in den 10 eingeschlossenen RCTs für die längsten berichteten Nachbeobachtungsperioden**

**Tabelle 17: Evidenztabelle zur Anwendung von High-Flow Sauerstoff bei akut kranken Erwachsenen**

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<b>Ansari 2016</b> (5) ISRCTN045615 06 06-12 / 2014	<b>Single-centre RCT</b> Comparison high-flow nasal oxygen treatment with standard oxygen therapy for patients after lung resection	<u>inclusion:</u> age≥18 years; patients after lung resection (including lobectomy, wedge resection, segmentectomy); open thoracotomy or video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) <u>exclusion:</u> pneumonectomy; nonattendance at preadmission clinic; contraindication to HFNO (including nasal septal defect); inability to perform a 6MWT  n=59 age (years): 66.9 ± 10.9 male: 28 (47%) BMI (kg/m <sup>2</sup> ): 27.3 (5.3) FEV1 (L/min): 2.1 (0.8) FVC (L/min):3.1 (0.9) 6MWT (m): 356 (95)	<b>HFNO</b> oxygen flow rate of 20–60 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 93 %) delivered by Optiflow using the AIRVO <b>humidifier</b> (n=28)  <b>Standard oxygen therapy</b> oxygen flow rate of 4 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 93 %) by simple face mask or nasal prongs (n=31)  both groups get prescribed oxygen over 24 hrs, after this period therapy was discontinued unless clinically indicated	primary: 6MWT* secondary: length of hospital stay, FEV1*, FVC*, quality of recovery *not extracted	<b>Hospital length of stay (days):</b> less days with HFNO: 2.5 (IQR 2.0-4.5) vs. 4.0 (IQR 2.0-6.0); p=0.030  <b>Quality of recovery:</b> Recovery: no significant differences Overall satisfaction with surgery: significantly higher with HFNO (p=0,046) Incidence of moderate or worse pain on days 1, 2, and 7 (%): 25,25,18 vs. 44, 36, 24; p=0.380	<b>2-</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision

**Zusammenfassende Beurteilung**

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** “Prophylactic high-flow nasal oxygen therapy, when incorporated into an enhanced recovery program, did not improve 6-minute walk test results but was associated with reduced length of hospital stay and improved satisfaction after lung resection, compared with standard oxygen. This finding has implications for reduced costs and better service provision, and a multicenter trial powered for length of stay is required.”

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Monozentrische randomisierte Studie, vollständige Beschreibung der Randomisation und der verblindeten Zuweisung der Behandlung, Verblindung der Patienten, Krankenschwestern und Ärzte war nicht möglich, aber es erfolgte eine verblindete Endpunkterfassung, Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgt auf Grundlage vorgegebener Kriterien (Fähigkeit zur Mobilität und Bewegung ohne Hypoxie und Kurzatmigkeit), Abwertung wegen geringer Präzision aufgrund der geringen

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
Fallzahl.						
<b>Austin 2010</b> (20) ACTRN126090 00236291 Australia (Tasmania) 06/2006 – 07/2007	<b>Cluster-RCT</b> efficacy of titrated oxygen vs. HFNO for patients with an acute exacerbation of COPD in the prehospital setting	<u>Inclusion:</u> age $\geq$ 35 years with breathlessness and a history or risk of COPD who were treated by paramedics <u>Exclusion from subgroup analyses</u> (confirmed COPD); Patients with no lung function data or who did not fulfil spirometric criteria for COPD  n=62 paramedics n=405 mean age (years): $69 \pm 11.3$ male: 49 % Prehospital treatment time (minutes): $47 \pm 18.6$ Pretreatment oxygen saturation (%): $86.9 \pm 11.9$ <b>Patients with confirmed diagnosis of COPD (n=214)</b> male: 48% mean age (years): $68 \pm 10.2$ FEV1: $42.6 \pm 16,4$ Pack years: $45.9 \pm 24.1$ Prehospital treatment time (minutes): $48 \pm 18$ Pretreatment oxygen saturation (%): $85 \pm 11$	<b>titrated oxygen treatment</b> delivered by nasal prongs to achieve arterial oxygen saturations (88% -92%) with concurrent bronchodilator treatment administered by a nebuliser driven by compressed air, delivered via a facemask over the nasal prongs (n=226) vs. <b>high-flow oxygen</b> (8-10 l/min) administered by a non-rebreather face mask and bronchodilators delivered by <b>nebulization</b> with oxygen at flows of 6-8 l/min (n=179)	<u>Primary:</u> prehospital and in-hospital mortality <u>Secondary:</u> length of hospital stay and blood gas measurements*  *not extracted	<b>Mortality</b> less mortality with titrated oxygen in all patients: 7/179 (3.9 %) vs. 21/226 (9.3 %), aRR 0.42 (95 %-CI 0.20-0.89), p=0.02 patients with confirmed COPD: 2/97 (2.1 %) vs. 11/117 (9.4 %), aRR 0.22 (95%-CI 0.05-0.91), p=0.04 <b>Incidence of ventilation:</b> All patients: 13/166 (7.8%) vs. 19/213 (8.9%), aRR 0.88 (95%-CI 0.45-1.72), p=0.7 Patients with confirmed COPD: 8/84 (9.5%) vs. 15/105 (14,3%), aRR 0.67 (95%-CI 0.29-1.54), p=0.34 <b>Mean Length of hospital stay (days):</b> All patients: $5.5 \pm 5.9$ vs. $5.9 \pm 5.6$ , MD - $0.45 \pm 0.57$ , p=0.19 Patients with confirmed COPD: $5.4 \pm 4.1$ vs. $6.3 \pm 5.8$ , MD $-0.88 \pm 0.70$ , p=0.37	2- Abwertung aufgrund von Studien- limitationen



Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „This randomised controlled trial found that titrated oxygen treatment in the prehospital setting resulted in a 78% reduction in the risk of in-hospital respiratory failure and subsequent mortality, compared with high flow oxygen treatment, and a decreased risk of hypercapnia and respiratory acidosis for patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Our findings provide the first high quality evidence from a randomised controlled trial for the development of universal guidelines and support the British Thoracic Society’s recent guidelines on acute oxygen treatment, which recommend that oxygen should be administered only at concentrations sufficient to maintain adequate oxygen saturations. Although our findings may need to be confirmed in larger studies across other health systems, implementation of the new guidelines will now be easier. However, resources for an aggressive campaign of education will still be needed to change the “more is better” oxygen culture that may ignore the potential dangers of hyperoxia.”						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Clusterrandomisierte Studie mit Randomisierung (fehlende Informationen zur verblindete Zuweisung) der Sanitäter mit hoher Präzision der Effekte, keine Verblindung der Sanitäter oder des Krankenhauspersonals oder verblindete Endpunkterfassung (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), vollständige Erfassung der Mortalität, Limitationen ergeben sich aus der geringen Adhärenz zu den Behandlungsrichtlinien (fehlende Adhärenz in Gruppe mit bestätigter COPD: 56 vs. 21 % mit Cross-over zur High-oxygen-Gruppe), aus Limitationen könnte sich eine Unterschätzung des Effektes ergeben.						
<b>Azouley 2018</b> (32, 37) NCT02739451 Frankreich 05/2016- 12/2017	<b>Multicenter RCT</b> Efficacy of HFNO on mortality among immune-compromised patients with AHRF compared with standard oxygen therapy	<u>Inclusion:</u> ICU admission; age $\geq$ 18 years; AHRF with PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg or oxygen saturation by pulse oximetry (SpO <sub>2</sub> ) < 90 % on room air, or tachypnea > 30/min or labored breathing or respiratory distress; need for oxygen flow of 6 L/min or greater; known immunosuppression, defined as use of long-term (> 3 months) or high-dose (>0.5 mg/kg/d) steroids, use of other immunosuppressant drugs, solid organ transplantation, solid tumor requiring chemotherapy in the last 5 years, hematologic malignancy regardless of time since diagnosis and received treatments, or primary	<b>HFNO</b> oxygen flow rate of 50–60 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 95 %) (n=388) vs. <b>standard oxygen therapy</b> (n=388)	<u>primary:</u> overall 28-day mortality <u>secondary:</u> intubation and mechanical ventilation by day 28; PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> ratio over the 3 days after intubation*; respiratory rate; ICU and hospital lengths of stay; ICU-acquired infections; Patient comfort and dyspnea *not extracted	<b>28-day mortality:</b> no difference: 138/388 (35.6 %) vs. 140/388 (36.1 %), MD (%) –0.5 (95 %-CI (–7.3-6.3), HR 0.98 (95 %-CI 0.77-1.24), p=0.94 <b>ICU-mortality:</b> 123/388 (31.7%) vs. 122/388 (31.4 %), MD (%) 0.3 (95 %-CI (–6.3-6.8), RR 1.01 (95 %-CI 0.82-1.24), p=0.64 <b>Hospital mortality:</b> 160/388 (41.2 %) vs. 162/388 (41.7 %), MD (%) –0.5 (95 %-CI (–7.5-6.4), RR 0.99 (95 %-CI 0.84-1.17), p=0.77 <b>invasive mechanical ventilation:</b> 150 (38.7 %) vs. 170 (43.8 %), MD (%) –5.1 (95 %-CI (–12.3-2.0), HR=0.85 (95 %-CI 0.68-1.06), p=0.17 <b>ICU-acquired infection:</b> 39 (10.0 %) vs. 41 (10.6%), MD (%) –0.6 (95 %-CI (–4.6)-4.1), HR 1.01 (95 %-CI 0.96-1.06), p=0.91	<b>2-</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		<p>immune deficiency  <u>Exclusion:</u> imminent death;            anatomical factors precluding the use of a nasal cannula;            hypercapnia indicating NIV;            isolated cardiogenic pulmonary edema indicating NIV;            pregnancy or breastfeeding;            surgery within the last 6 days;            aids diagnosis</p> <p>n=778            age (years): 63.5 (IQR 55-71)            male: 517 (67%)  <b>comorbidities:</b>  <u>chronic disease:</u>            respiratory: 242 (31.2%)            Heart failure: 50 (6.4%)            Liver: 101 (13%)            Kidney: 142 (18.3%)            Charlson Comorbidity Index: 5 (3-7)            Cancer: 613 (79%)            Chemotherapy at ICU admission: 449 (57.9%)            Immunosuppressive drugs: 268 (34.5%)  <b>Respiratory status immediately before randomization</b>            respiratory rate (/min): 32,5 (IQR 28-39 vs. 27-38)            PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio: 132 (IQR 96-187 vs. 92-164)</p>			<p><b>Median Length of stay (days (IQR))</b>            ICU: 8 (4-14) vs. 6 (4-13), MD (%) 0.6 (95 %-CI (-1.0)-2.2), p=0.07            Hospital: 24 (14-40) vs. 27 (15-42), MD (%) -2 (95 %-CI (-7.3)-3.3), p=0.60</p>	

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> " Among critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure, high-flow oxygen therapy did not significantly decrease day-28 mortality compared with standard oxygen therapy"						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische randomisierte Studie, Randomisierung wird beschrieben, keine Verblindung von Patienten, Behandlern und Endpunkterfassern (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), ursprünglich als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, diese wurde anschließend in Überlegenheitsstudie geändert. Es konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Nahezu vollständige Nachbeobachtung, die Autoren berichten, dass für die HFNO-Therapie keine obere Grenze festgelegt war.						
<b>Brainard 2017</b> (25) (NCT03024112) 08/2013 – 06/2015 United States	<b>Single-center RCT</b> Effect of prophylactic heated humidified high-flow nasal cannula oxygen (HHFNC <sub>2</sub> ) in patients admitted to the ICU after thoracic surgery on postoperative pulmonary complications	<u>inclusion:</u> ≥18 yrs undergoing thoracic surgery with scheduled admission to the intensive care unit postoperatively <u>exclusion:</u> pregnant or breastfeeding, known diagnosis of obstructive sleep apnea, current or previous lung transplantation, previous pneumonectomy, home oxygen > 4 L/min, inability to adhere to assigned treatment for the intended duration (48 hours after surgery or until transfer to the floor, whichever occurred earlier) n=51 Per-Protocol population (n=44): age: 58±15 yrs male: 50 % ASA status (2/3/4): 25 / 71 / 5 % Type of surgery: pneumonectomy: 27 %	After completion of surgery and upon arrival to the post-anesthesia care unit: <b>heated humidified high-flow nasal cannula oxygen (HHFNC<sub>2</sub>)</b> (n=25): set flow of 40 L/mi, FiO <sub>2</sub> titrated by to maintain SpO <sub>2</sub> ≥ 90 %. HHFNC O <sub>2</sub> apparatus included: an Air-Oxygen blender , a Heated Humidifier, a Nasal cannula and an O <sub>2</sub> analyzer- routinely calibrated during the study vs. <b>Standard O<sub>2</sub></b> (n=26): usual nasal cannula or face mask oxygen titrated by nurses as necessary to maintain SpO <sub>2</sub> ≥ 90 %.	<u>primary:</u> postoperative pulmonary complications (severe hypoxemia, acute respiratory failure, escalation of therapy to non-invasive ventilation, re-intubation, occurrence of hospital-acquired pneumonia, re-admission to the ICU) <u>secondary:</u> ICU length and hospital of stay, postoperative oxygenation*  *not extracted	<u>postoperative pulmonary complications:</u> no difference: 2/25 (8 %) vs. 2/26 (8 %), p=0.680, per protocol treated patients: 1/18 (6 %) vs. 2/26 (8 %), p=0.638 <b>ICU length of stay:</b> 2.0±1.2 vs. 3.2±3.8 days; p=0.402 <b>Hospital length of stay:</b> 6.6±2.1 vs. 9.5±7.0 days; p=0.334	<b>3</b> Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		lobectomy: 18 % wedge resection: 16 % esophagectomy: 14 % VATS: 14 % duration of : surgery: 268±118 min one-lung ventilation: 137±100 mn SAPS II: 21±7	over 48 hrs or until transfer from ICU to the floor  discontinuation of HHFNC <sub>2</sub> for patients who developed intolerance (assessed clinically by nurses) (n=7)			
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> „In this prospective randomized pilot trial comparing HHFNC O<sub>2</sub> to conventional O<sub>2</sub> therapy, major postoperative pulmonary complications were rare, and a beneficial effect of HHFNC O<sub>2</sub> could not be ascertained.</p> <p>Relatively high rates of patient-reported discomfort should be taken into account when deciding on initiation and termination time points of this therapy to low-risk patients.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine monozentrische randomisierte Studie ohne adäquate Beschreibung der Erzeugung der Randomisierung, keine verblindete Endpunkterfassung mit geringer Adhärenz zur zugeteilten Behandlung (28 % der Interventionsgruppe beendeten die Behandlung aufgrund von Missempfinden, Auswertung erfolgte mit Ausnahme des primären Endpunktes ausschließlich für die restlichen (laut Protokoll behandelten) Patienten, Autoren fordern einen Algorithmus zur Beendigung der HHFNC<sub>2</sub>-Therapie), selektives Berichten der Endpunkte kann aufgrund der retrospektiven Registrierung nicht ausgeschlossen werden – daher Abwertung aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen</p>						
<b>Corley 2017</b> (6) Systematic search in CENTRAL, MEDLINE, CINAHL, Embase, Web of Science, proceedings from 4 conferences, and clinical	<b>Systematic review</b> safety and efficacy of HFNC compared with comparator interventions in terms of treatment failure, mortality, AEs, duration of respiratory support, hospital and ICU length of stay, respiratory	<u>inclusion:</u> RCT (parallel or cross-over design) comparing HFNC use in adult ICU patients (≥ 16 yrs) vs. other forms of non-invasive respiratory support (low-flow oxygen via nasal cannulae or mask, continuous positive airway pressure (CPAP), and bilevel positive airway pressure (BiPAP)) and reported outcomes N=11 RCTs, n=1972	<b>HFNC: humidified</b> oxygen delivered via the nasal route at a rate > 20 litres per minute vs. <b>non-invasive respiratory support:</b> • Low-flow oxygen via nasal cannulae or mask (≤ 15 L/min) (N=10) • CPAP (N=1) • BiPAP (N=1)	<u>primary:</u> • Treatment failure as indicated by the need for NIPPV or invasive ventilation (up to 28 days), • In-hospital mortality (up to 90 days), • Adverse events <u>secondary:</u> • Duration in hours of any form of	<b>In-hospital mortality up to 90 days</b> (N=3, n=755): no difference: 74 (95 %-CI 44-123) per 1000 vs. 119 per 1000; RR 0.62 (95 %-CI 0.37 -1.03) <b>Failure of treatment</b> (N=6, n=1066): no difference shown: 187 (95%CI 116-300) per 1000 vs. 236 per 1000; RR 0.79 (95 %-CI 0.49-1.27) <b>adverse events:</b> results were reported for incidence of nosocomial pneumonia (N=2), visits to their general practitioner for respiratory complications up to day 28 (N=1);	<b>1-</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen, fehlender Präzision und Indirektheit in den Primärstudien <b>GRADE:</b> treatment failure, in-

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
trials registries until 12/2016	effects, patient-reported outcomes, and costs of treatment	N=6 included patients with respiratory failure N=5 with oxygen therapy after extubation risk of bias: N=8 reported randomization and allocation concealment inadequately; N=7 provided inconsistent details of outcome assessor blinding		respiratory support (mechanical ventilation, NIPPV, HFNC, standard oxygen) • Length of stay in days (ICU and hospital) • Respiratory effects* • Patient-reported outcomes (dyspnoea, comfort, dry mouth, patient refusal to continue with treatment) • costs  *not extracted	episodes of oxygen desaturation (N=1); pneumothorax, and acute pseudo-obstruction (N=1); and cardiac dysrhythmia, septic shock, and cardiorespiratory arrest (N=1) with no significant difference except for 1 study which reported fewer episodes of oxygen desaturation in the HFNC group (p = 0.009). <b>Length of ICU stay</b> (N=5, n=770): No difference: mean length of ICU stay in HFNC was <b>0.15 days longer</b> (0.03 shorter to 0.34 longer) than in the control group (mean length of stay ranged from 1.4 to 11.7 days) <b>Patient- reported outcomes:</b> <b>Short-term comfort (0-10)</b> (N=3, n=462): no difference: mean comfort scale with HFNC was 0.14 points higher (0.65 lower to 0.93 higher) than in the control group (mean scores ranged from 1.11 to 5.2) <b>Long-term comfort (0-10)</b> (N=2, n=445): no difference: mean comfort scale with HFNC was 0.36 points lower (3.7 lower to 2.98 higher) than in the control group (mean scores ranged from 1.5 to 3.06)	hospital mortality, ICU stay): low; downgrading due to study limitations and indirectness, comfort: low; downgrading due to study limitations and low number of studies

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “We found insufficient evidence to determine effects of HFNC in the delivery of respiratory support to adult intensive care patients. In addition, the included trials have some potentially problematic limitations, particularly in the area of lack of blinding of outcome assessors or limited detail on study methods for adequate assessment of bias.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Methodisch sehr gute systematische Übersicht, Limitationen ergeben sich aus den eingeschlossenen Primärstudien und den Abwertungen der Evidenz für die betrachteten Endpunkte aufgrund von Studienlimitationen (vor allem fehlende Informationen zur Randomisierung und verblindeten Endpunkterfassung), Indirektheit (es wurden Patienten mit notwendigem respiratorischer Unterstützung aufgrund verschiedener Indikationen eingeschlossen), geringer Präzision (Nebenwirkungen wurden i.d.R. von jeweils einer Studie berichtet, Discomfort von 2-3 Studien mit hoher statistischer Heterogenität). Die GRADE-Bewertungen für die kritischen und wichtigen Endpunkte wurden von den Autoren übernommen.</p>						
<p><b>Futier 2016</b> (27) NCT01887015 Frankreich 11/2013- 03/2015</p>	<p><b>Multicenter RCT</b> clinical effectiveness of preventive application of HFNC directly after elective extubation, compared with standard oxygen therapy after major abdominal surgery</p>	<p><u>Inclusion:</u> age ≥ 18 years; patients scheduled for planned or unplanned abdominal, or abdominal and thoracic, surgery with an anticipated duration of ≥ 2 h and a moderate to high risk of postoperative pulmonary complications (ARISCAT risk score ≥ 26) <u>Exclusion:</u> BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>; life- threatening condition requiring emergency surgery; obstructive sleep apnoea syndrome; pregnancy</p> <p>n=220 age (years): 61 ±13 male: 125 (56.8 %) BMI (kg/m<sup>2</sup>): 25±4 ASA-grade: 1: 40 (18.2 %) 2: 147 (66.8 %) ≥3: 24 (10.9 %)</p>	<p><b>HFNC</b> oxygen flow rate of 50– 60 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 95 %) through an MR850 heated <b>humidifier</b> and an RT202 breathing circuit (n = 108) vs. <b>standard oxygen therapy</b> oxygen flow rate to maintain a peripheral oxygen saturation of 95 % (n = 112)</p>	<p><u>primary:</u> Postoperative hypoxaemia: 1 h after extubation and after discontinuation of the study treatment <u>secondary:</u> Need for supplemental oxygen therapy after treatment discontinuation; Pulmonary complications within 7 days; Bronchial congestion; Hypoxaemia; Pneumonia; Need for intubation or NIV for respiratory failure; Surgical reoperation within 7 days; Unexpected ICU</p>	<p><b>In-hospital mortality:</b> no difference: 2/108 (2%) vs. 3/112 (3%), ARR –1 (95%-CI (–5)-3), p=0.68 <b>Postoperative hypoxaemia:</b> 1 h after extubation: 23 (21%) vs. 27 (24%), ARR –3 (95%-CI (–14)-8), p= 0.62 After discontinuation of the study treatment: 29 (27%) vs. 34 (30%), ARR –4 (95%-CI (–15)-8), p=0.57 <b>Need for supplemental oxygen therapy after treatment discontinuation:</b> 79 (73%) vs. 92 (82%), ARR –9 (95%-CI (–20)-2), p= 0.11 <b>Pulmonary complications within 7 days</b> Grade 1 or 2: 37 (34%) vs 49 (44%), ARR –10 (95%-CI (–25)-4), p=0.17 Grade ≥3: 21 (20%) vs. 19 (17%), ARR 2 (95%-CI (–8)-13), p= 0.63 <b>Bronchial congestion:</b> 16 (15%) vs. 14 (13%), ARR 2 (95%-CI (–7)-11), p=0.62 <b>Hypoxaemia:</b> 30 (28%) vs. 30 (27%),</p>	<p><b>2- Abwertung aufgrund geringer Präzision</b></p>

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		ARISCAT risk score: Moderate risk: 185 (84 %) High risk: 35 (15.9 %) <u>Comorbidities:</u> Hypertension: 69 (31.4 %) Smoker: 66 (30 %) Recent weight loss (> 10 %): 30 (13.6%) COPD: 8 (3.6 %) Asthma: 10 (4.6 %) Diabetes: 25 (11.4 %) Cancer: 179 (81.4 %)		admission; ICU length of stay; Hospital length of stay; In-hospital mortality	ARR 0 (95%-CI (-11)-13), p=0.87 <b>Pneumonia:</b> 10 (9%) vs. 10 (9), ARR 0 (95%-CI (-7)-8), p=0.93 <b>Need for intubation or NIV for respiratory failure:</b> 20 (19%) vs. 14 (13%), ARR 6 (95%-CI (-4)-16), p=0.22 <b>Surgical reoperation within 7 days:</b> 2 (2%) vs. 5 (4%), ARR -3 (95%-CI (-7)-2), p=0.45 <b>Unexpected ICU admission:</b> 16 (15%) vs 16 (14%), ARR 0 (95%-CI (-9)-10), p=0.91 <b>ICU length of stay (days):</b> 6 (4-16) vs. 5 (3-13), ARR 3 (95%-CI (-5)-12), p=0.53 <b>Hospital length of stay (days):</b> 12 (7-20) vs. 11 (7-18), ARR 0.5 (95%-CI (-3.5)-4.5), p=0.58	
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In conclusion, our study indicates that among patients undergoing major abdominal surgery and receiving intraoperative lung-protective ventilation, preventive application of HFNC after extubation, compared with standard oxygen therapy, did not result in a statistically significant reduction in the incidence of postoperative hypoxaemia. The routine use of postoperative HFNC after extubation does not seem to be justified in similar patients." <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine multizentrische randomisierte Studie (3 Zentren), adäquate Beschreibung der Randomisierung, keine Verblindung der Behandler, aber Verblindung der Endpunkterfasser mit sehr geringer Drop-out-Rate (<5 %), erste Untersuchung von HFNC nach Extubation bei abdominalen Operationen ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes (daher Abwertung wegen geringer Präzision), die Autoren vermuten als Ursache das nur moderate Risiko pulmonarer Komplikationen in dieser Patientengruppe.						
<b>Guittou 2019</b> (28) NCT02700321 04/2016-06/2017 France	<b>Multicenter RCT</b> efficacy of high-flow oxygen through nasal cannulae for pre-oxygenation compared with	<u>Inclusion:</u> adults ≥ 18 years, requiring intubation in the ICU, without severe hypoxemia (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200) within 4 h before inclusion <u>Exclusion:</u> intubation without rapid sequence induction,	Pre-oxygenation started for a 4-min in a head-up position  <b>High-flow therapy by nasal cannulae:</b> nasal prongs set at 60 L/min	<u>Primary:</u> median lowest SpO <sub>2</sub> during intubation (from beginning of laryngoscopy until the patient was connected to the	<b>Mortality:</b> 28-day: no differences: 26/95 (27 %) vs. 24/89 (27 %); p=0.93; RR 0.99 (95 %-CI 0.90-1.24)  <b>Lowest SpO<sub>2</sub>:</b> No differences: medians 100 (IQR 97-	<b>3</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
	standard bag-valve mask oxygenation on the lowest level of pulse oximetry during rapid sequence oxygenation	<p>fiber-optic intubation, asphyxia requiring immediate intubation, any nasopharyngeal anatomical obstacle, grade 4 glottis exposure on the Cormack–Lehane scale, adults subject to legal protection, pregnancy, patients who had already undergone intubation in the ICU</p> <p>n=192 randomized, n=184 analyzed with no differences in drop-outs</p> <p>age: 60 (IQR 49-72) vs. 61 (IQR 41-68) yrs</p> <p>males: 69.0 %</p> <p>medical patients: 96.2 %</p> <p>SAPS II score: 45 (IQR 35-60) vs. 41 /IQR 32-57)</p> <p><u>Comorbidities:</u></p> <p>Chronic heart failure: 3 (1.6 %)</p> <p>Chronic RF: 18 (9.8 %)</p> <p>Chronic sleep apnoe: 6 (3.3 %)</p> <p>COPD: 16 (8.7 %)</p> <p>Past upper airway tract cancer: 1 (0.5 %)</p> <p>Diabetes: 19 (10.3 %)</p> <p>Main indications for intubation:</p> <p>Acute RF: 21 (11.4 %)</p> <p>Comatose patients: 132 (71.7 %)</p> <p>Hemodynamic dysfunction: 11</p>	<p>flow of <b>heated and humidified</b> pure oxygen (100 % fraction of inspired oxygen, 37°C), maintained in place during laryngoscopy and intubation</p> <p>vs.</p> <p><b>standard bag-valve mask oxygenation (SMO):</b> 15 L/min with a disposable self-inflating resuscitator with a reservoir bag manually held in place ensuring air tightness, SMO was removed in order to perform laryngoscopy</p>	<p>mechanical ventilation)</p> <p><u>Secondary:</u> SpO<sub>2</sub> focussing on desaturation (&lt;95 %, 90 % and 80 %), rate of difficult intubation, intubation difficulty scale score*, need to proceed to face mask ventilation to correct desaturation, adverse events (classified as severe or moderate), organ failure during the first 5 days (SOFA score), time on ventilator, length of stay in ICU, occurrence of ventilator-associated pneumonia, 28-day mortality</p>	<p>100) vs.99 (IQR 95-100), p=0.30</p> <p>Ranges: 69-100 vs.43-100</p> <p><b>SpO<sub>2</sub>desaturation:</b></p> <p>SpO<sub>2</sub>&lt; 95 %: 11 (12 %) vs. 20 (23 %); p=0.045, less frequent with intervention: RR 0.51; 95 %CI 0.26-0.99)</p> <p>No differences in primary analyses in SpO<sub>2</sub>&lt;90 %: 6 (6 %) vs. 12 (14 %)</p> <p>SpO<sub>2</sub>&lt;80 %: 2 (2 %) vs. 7 (8 %),</p> <p>Multivariable analyses showed less frequent SpO<sub>2</sub>&lt;90 % in the intervention group: RR 0.21 (95 %-CI 0.06-0.72), p=0.01</p> <p><b>Intubation:</b></p> <p>Successful: 95 (100 %) vs. 89 (100 %)</p> <p>Difficult: 9 (10 %) vs. 1 (1 %)</p> <p><b>Intubation-related AEs:</b></p> <p>At least 1 complication: less frequent with intervention: 6 (6 %) vs. 17 (19%), p=0.007, RR 0.31 (95 %CI 0.13-0.76)</p> <p>≥ 1 severe complication: less frequent with intervention: 6 (6 %) vs. 14 (16 %); p=0.03; RR: 0.38 (95 %-CI 0.15-0.95)</p> <p>severe hypotension: 4 (4 %) vs. 8 (9 %)</p> <p>cardiac arrest: 1 (1 %) vs. 0</p> <p>at least 1 moderate complication: 0 vs. 6 (7 %); p=0.01</p> <p>esophageal intubation: 0 vs. 5 (6 %); p=0.02</p> <p>multivariate analyses stated less severe and moderate complications in</p>	



Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		(6.0 %) Other: 20 (10.9 %)			the intervention group: RR 0.26 (95 %-CI: 0.08-0.77); p=0.02 <b>Morbidity in the ICU after intubation:</b> No differences in Time on ventilator: 3 (IQR 2-6) vs. 3 (2-7) days Ventilator-associated pneumonia: 8 (8 %) vs. 10 (11 %) SOFA score, days 1-5: 5 (IQR 3-9) vs. 6 (IQR 4-10) ICU length of stay: 5 (IQR 3-12) vs. 6 (IQR 3-11)	
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "Compared with SMO, preoxygenation with HFNC provided similar lowest SpO2 during intubation in the ICU. However, HFNC was associated with enhanced safety of the procedure. These secondary results need to be confirmed and could be in favor of performing apneic oxygenation following preoxygenation in non-severely hypoxemic ICU patients."						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische randomisierte Studie (7 Zentren), adäquate Beschreibung der Randomisierung, keine Beschreibung der Verblindung der Endpunkterfasser mit sehr geringer Drop-out-Rate (<5 %), basiert auf einem veröffentlichten Protokoll. Einschluss unselektierter Patienten (unabhängig von Aufnahmediagnose) in akademischen und nicht-akademischen Krankenhäusern, die tägliche Praxis reflektieren (daher hohe externe Validität), die Autoren diskutieren die Eignung und klinische Relevanz des primären Endpunktes und die Wahl eines klinisch relevanten Endpunktes (Abwertung aufgrund der geringen Präzision der Ergebnisse für diesen Endpunktes)						
<b>Hernandéz 2016</b> (33) NCT01191489 09/2012-10/2014 Spain	<b>Multicenter RCT</b> efficacy of high-flow oxygen therapy immediately after extubation to reduce the need for reintubation in patients at low risk for reintubation.	<u>inclusion:</u> adult patients (18-64 yrs) receiving mechanical ventilation > 12 hrs, ready for scheduled extubation after tolerating a spontaneous breathing trial with low risk of reintubation (no heart failure as primary indication for mechanical ventilation, no moderate-to-severe COPD, APACHE II score < 12 points on day of	<b>High-flow oxygen therapy</b> immediately after extubation through nasal cannula, initial flow 10 L/min, titrated upward in 5 L/min steps until patients experienced discomfort, temperature 37°C, unless reported too hot by patients, and FIO <sub>2</sub>	<u>Primary:</u> reintubation within 72 hours after extubation due to predefined criteria (major clinical events: respiratory or cardiac arrest, respiratory pauses with loss of consciousness or gasping for air,	<b>In-hospital mortality:</b> 10/264 (3.8 %) vs. 13/263 (5 %), RD: 1.2 % (95 %-CI -2.5,4.9); p=0.94 <b>ICU mortality:</b> 3/264 (1.1 %) vs. 3/263 (1.1 %), RD 0 % (95 %-CI -2.3; 2.3) <b>All-cause reintubation:</b> less frequent under high-flow therapy: 13 (4.9 %) vs. 32 (12.2 %), RD: 7.2 (95 %-KI 2.5-12.2); p=0.004, mainly attributed respiratory-related reintubation: 1.5 vs. 8.7 %, RD 7.2 %	<b>2</b>

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		<p>extubation; BMI &lt; 30 kg/m<sup>2</sup>, no airway patency problems, including high risk of developing laryngeal edema, ability to manage respiratory secretions, simple weaning, &lt; 2 comorbidities, no prolonged mechanical ventilation &gt; 7 days)</p> <p><u>exclusion:</u> do-not-resuscitate orders, tracheostomies, or accidentally extubated or self-extubated, hypercapnic patients during the spontaneous breathing trial n=527</p> <p>age: 51.4±12.7 yrs male: 60.2 % median Apache II at ICU admission: 14 (IQR 9-16) vs. 13 (IQR 9-17) at extubation: 7 (IQR 6-9) vs. 7 (IQR 5-9) length of mechanical ventilation before extubation: 1 (IQR 1-3) vs. 2 (IQR 1-4) days Comorbidities: arterial hypertension: 15.2 % neurological disease: 20 (7.6 %) vs. 34 (12.9 %) other respiratory disease: 49 (9.3 %) heart disease: 43 (8.1 %) cancer: 41 (7.7 %)</p>	<p>was regularly adjusted to target SpO<sub>2</sub> &gt; 92 % over 24 hours (n=264) vs.</p> <p><b>Conventional oxygen therapy</b> through nasal cannula or nonrebreather facemask, oxygen flow was adjusted to maintain SpO<sub>2</sub> &gt; 92 % (n=263)</p>	<p>psychomotor agitation inadequately controlled by sedation, massive aspiration, persistent inability to remove respiratory secretions, heart rate &lt; 50 /min with loss of alertness, or severe hemodynamic instability unresponsive to fluids and vasoactive drugs), persistent post-extubation RF, non-respiratory reasons (urgent surgery or a low level of consciousness with PaCO<sub>2</sub> &lt; 45 mmHg.</p> <p><u>Secondary:</u> post-extubation RF, respiratory infection, delayed reintubation as main safety concern, sepsis, multi-organ failure, ICU and hospital length of</p>	<p>(95 %-KI: 3.6 %-11.4 %)</p> <p><b>Post-extubation RF:</b> less frequent under high-flow: 22 (8.3 %) vs. 38 (14.4 %); RD 6.1 (95 %-KI 0.7-11.6); p=0.03</p> <p><b>no differences in:</b></p> <p><b>Respiratory infection:</b> 6 (2.3 %) vs. 13 (4.9)</p> <p><b>Sepsis:</b> 2 (0.7 %) vs. 1 (0.4 %)</p> <p><b>multi-organ failure:</b> 1 (0.4 %) vs. 0</p> <p>median <b>time to reintubation:</b> 19 (IQR 12-28) vs. 15 (9 to 31) hrs</p> <p>median <b>ICU length of stay:</b> 6 (IQR 2-8) vs. 6(2-9) days</p> <p>median <b>hospital length of stay:</b> 11 (6-15) vs. 12 (6-16) days</p>	

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		diabetes mellitus: 30 (5.7 %) Diagnosis at admission: medical: 175 (66.3 %) vs. 196 (74.5 %) respiratory primary failure: 87 (16.5 %) non-respiratory primary failure: 284 (53.9 %) trauma: 83 (15.7 %) traumatic brain injury: 48 (11.7 vs. 6.5 %) surgical: 251 ( 47.6 %) scheduled: 80 (15.2 %) urgent: 171 (32.5 %)		stay, mortality, time to reintubation, AEs		
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “Among extubated patients at low risk for reintubation, the use of high-flow nasal cannula oxygen compared with conventional oxygen therapy reduced the risk of reintubation within 72 hours.”</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Multizentrische qualitativ hochwertige randomisierte Studie mit guter Beschreibung der Randomisierung, verblindeter Endpunkterfassung, Auswertung aller Studienteilnehmer ohne selektives Berichten, Einfluss der ungleichen Verteilung der medizinischen Diagnosen (v.a. neurologischer Erkrankungen) zu Baseline wurde in einer Sensitivitätsanalyse kontrolliert und beeinflusste Ergebnisse nicht, Autoren bemerken, dass die Entscheidung zu reintubieren nach vorgegebenen klinischen Kriterien erfolgte (ohne Unterschiede der dokumentierten Gründe zwischen den Gruppen), aber mehrere Gründe gegeben sein können und Ärzte nicht verblindet waren. Zu beachten ist der hohe Anteil von bis zu 30 % Re-Intubationen aufgrund nicht-respiratorischer Ursachen, der zu insgesamt hoher Anzahl von Re-Intubationen führte.</p>						
<b>Jaber 2016</b> (29) NCT 02530957 07/2015- 02/2016 France	Single-centre RCT Efficacy of pre-oxygenation which combines HFNO with NIV to reduce severe hypoxaemia during the intubation procedure in	<u>Inclusion:</u> age ≥ 18 years; admitted to the ICU with severe hypoxaemic acute RF (respiratory rate > 30 /minute, FiO <sub>2</sub> requirement ≥ 50 % to obtain > 90 % SpO <sub>2</sub> (or an impossibility to obtain > 90 % SpO <sub>2</sub> ), PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg, in the 4 h before inclusion)	4 min pre-oxygenation at 30° of head-up inclination with <b>High-Flow nasal cannula oxygen (humidified oxygen</b> flow of 60 L/min, FiO <sub>2</sub> 100 %) <b>and NIV</b> (pressure support of 10 cm H <sub>2</sub> O,	<u>Primary:</u> minimal SpO <sub>2</sub> during the intubation procedure. <u>Secondary:</u> pre-oxygenation quality complications related to intubation	<b>28-day mortality:</b> no difference: 8/25 (32 %) vs. 9/24 (37.5 %); p=0.685 <b>minimal SpO<sub>2</sub>:</b> higher with HFNO: 100 % (95–100) vs. 96 % (92–99) %, p=0.029; Failure to increase saturation to 90 % during pre-oxygenation: 1/25 (4 %) vs. 2/24 (8 %)	<b>3</b> Abwertung aufgrund geringer Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
	severe hypoxaemic RF patients	<p>requiring mechanical ventilation through an orotracheal tube</p> <p><b>Exclusion:</b> pregnant or breastfeeding woman, protected person, intubation procedures in case of cardio-circulatory arrest, nasopharyngeal obstruction contraindicating the use of HFNO, usual contraindications to NIV</p> <p>n=50, 1 excluded due to non-recording of SpO<sub>2</sub></p> <p>age: 61 (IQR 57-68) yrs</p> <p>males: 38 (78 %)</p> <p>SAPS II: 49 (IQR 40-59)</p> <p>main reason for RF:</p> <p>pneumonia: 14 (29 %)</p> <p>ARDS: 11 (22 %)</p> <p>Atelactasis: 9 (18 %)</p> <p>Acute pulmonary oedema: 6 (12 %)</p> <p>pleural effusion: 4 (8 %)</p> <p>COPD exacerbation: 2 (4 %)</p> <p>Comorbidities:</p> <p>Alcohol abuse: 19 (39 %)</p> <p>Smoking: 32 (65 %)</p> <p>Cirrhosis: 12 (24 %)</p> <p>COPD: 6 (12 %)</p> <p>Chronic RF: 5 (10 %)</p> <p>Diabetes: 4 (8 %)</p> <p>Chronic congestive heart failure: 3 (6 %)</p>	<p>PEEP of 5 cm H<sub>2</sub>O, FiO<sub>2</sub> 100 % (n=25)</p> <p>vs.</p> <p>4 min pre-oxygenation at 30° of head-up inclination with <b>NIV only</b> (same parameters as in the interventional group) without HFNC (nasal cannula positioned without any flow) (n=25)</p>	<p>procedures, classified as severe (severe hypoxaemia, severe cardiovascular collapse, cardiac arrest, death during intubation) or moderate (difficult intubation with &gt; 2 attempts, severe ventricular or supraventricular arrhythmia requiring intervention, oesophageal intubation, agitation, pulmonary aspiration, dental injuries), morbidity in ICU (ventilator-associated pneumonia, ICU length of stay, length of invasive mechanical ventilation, 28-day mortality)</p>	<p>ability to improve SpO<sub>2</sub>: 24 (96 %) vs. 22 (92 %)</p> <p><b>complications during intubation procedure:</b></p> <p><b>Severe:</b></p> <p><b>no deaths</b> or cardiac arrest, no differences in severe hypoxaemia: 1/25 (4 %) vs. 5/24 (21 %)</p> <p>severe collaps: 6 (24 %) vs. 5 (21 %)</p> <p><b>moderate:</b></p> <p>no aspiration, agitation or dental injuries, no differences in: cardiac arrhythmias: 1 (4 %) vs. 1 (4 %)</p> <p>oesophageal intubation: 1 (4 %) vs. 1 (4 %)</p> <p>difficult intubation: 2 (8 %) vs. 1 (4 %)</p> <p><b>length of:</b></p> <p>mechanical ventilation: 71hrs (IQR 40-119)vs. 78 hrs (42-116)</p> <p>ICU stay: 17 days (7-33) vs. 14 days (6-21)</p>	

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		Coma: 9 (18 %) Severe hypoxia: 9 (18 %) Non-anaesthesiologist: 21 (43 %)				
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "The OPTINIV randomised trial showed that HFNC combined with NIV, in comparison to NIV alone, allowed significantly higher minimal SpO <sub>2</sub> values during the intubation procedure of severe hypoxaemic acute respiratory failure ICU patients. Tis proof-of-concept study has to be confirmed with a large multicentre randomised controlled trial."						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine monozentrische randomisierte Studie mit adäquater Beschreibung der Randomisierung, Verblindung der behandelnden Ärzte und Messpunkterfassung, Ausschluss von >10 % der randomisierten Patienten ohne selektives Berichten (Protokoll veröffentlicht), Abwertung basiert auf geringer Präzision aufgrund der monozentrischen Durchführung mit kleiner Fallzahl						
Jones 2016 (30) ACTRN12610000964011 Neuseeland 07/2012-05/2014	<b>Single-center RCT</b> Efficacy of HFNC compared with standard O <sub>2</sub> to reduce the need for NIV or invasive positive-pressure ventilation in the ED	<u>Inclusion:</u> adults (≥ 15 years), SpO <sub>2</sub> ≤ 92 % on air (≤ 90% if known chronic CO <sub>2</sub> retention) and a breathing frequency ≥ 22 breaths/min either prehospital or upon arrival to the emergency department <u>exclusion:</u> pre-hospital intubated patients; required intubation or NIV immediately upon arrival; bullous lung disease, pneumothorax, facial abnormalities precluding the use of nasal prongs, facial or intracranial trauma, facial or trans-nasal neurosurgery (within 6 weeks); epistaxis (within 2 weeks), prior decision for palliative care only or previously enrolled n=322 randomized 7 (4 %) vs. 12 (8 %)excluded	<b>Humidified high-flow nasal cannula (HFNC):</b> over Optiflow nasal interface connected to the PT101AX (Airvo1) or PT101AZ (Airvo2) humidifier, starting flow was 40 L/min, with gas temperature 37°C and FIO <sub>2</sub> of 0.28 (approximating to 2 L/min via standard nasal prongs) (n=165) vs. <b>Standard O<sub>2</sub></b> via a Hudson mask, Venturi device, or standard nasal prongs using wall oxygen titrated with a flow meter (1–15 L/min). (n=138)	<u>primary:</u> conversion to NIV or invasive positive-pressure ventilation using the British Thoracic Society's guideline or decision by the treating physician <u>secondary:</u> emergency department and hospital lengths of stay 90-d mortality* adverse effects in hospital participant's experience (6 questions with 5-point Likert scale: strongly disagree to	<b>Mortality:</b> 90-days: 35/165 (21.2 %) vs. 24/138 (17.4 %), p=0.40 in-hospital: 15/165 (9.1 %) vs. 11/138 (8.0 %); p=0.73 <b>conversion to NIV or invasive positive-pressure ventilation:</b> 6 / 165 (3.6 %) vs. 10/138 (7.2 %), p=0.16 <b>adverse events:</b> • no pneumotorax or subcutaneous emphysema • apnoe: 0 /165 vs. 1 /138 (0.7 %); p=0.45 • admitted to ICU: 8/165 (4.8 %) vs. 5/138 (3.6 %), p=0.60 • mechanical ventilation within 24 hrs: 9/165 (5.5 %) vs. 16/138 (11.6 &), p=0.053 • fall in GCS ≥ 2 points: less frequent with HFNC: 1/164 (0.6 %) vs. 6/138 (4.3 %) (p=0.05) • fall in GCS due to CO <sub>2</sub> retention:	<b>2-</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		<p>n=303 (94 %) analysed age: 73.0±16.2 yrs 47.5 % males current smoker: 13.8 % former smoker: 48.9 % median comorbidities: 6 (IQR 4-9) vs. 7 (IQR 4-10) breathing frequency: 33 (95 %-CI 28.8-31 vs. 27.4-30) breaths / minutes SpO<sub>2</sub>: 91.6 % (95 %-CI 90.4-92.3 vs. 91-92.9) initial diagnosis: COPD: 25.1 % pneumonia: 23.8 % heart failure: 14.2 % mixed: 15.2 % asthma: 6.6 %</p>	<p>After enrolment, FIO<sub>2</sub> was titrated according to clinical need. Subjects with known chronic hypoxia had a target maximum SpO<sub>2</sub> of 93 % or their last known resting oxygen saturation when well</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in HFNC n=14 participants did not tolerate HFNC and crossed over to Standard O<sub>2</sub> after up to 120 min, in n=2 treatment was changed to standard O<sub>2</sub> by the treating clinician, n=4 did not receive HFNC due to rapid transfer to in-patient ward or ICU or no requirement in Standard-O<sub>2</sub> n=5 participants did not require additional O<sub>2</sub> after enrolment</li> </ul>	<p>strongly agree, not validated)  *post-hoc exploratory analyses (not specified in the protocol)</p>	<p>0/165 vs. 3/138 (2.2 %), p=0.09 <b>Length of stay:</b> ED: 4.5 (IQR 3.6-5.8) vs. 4.9 (3.6-5.9) hrs, p=0.32 hospital: 5.0 (2.8-8.3) vs. 5.6 (2.8-9.3) days; p=0.43 <b>Experience (n=158):</b> no answers due to inability to remember treatment (n=70), not stated (n=60), declined (n=12), transferred to another hospital (n=3):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>felt comfortable: 69/94 (74.2 %) vs. 55/64 (85.9 %), p=0.08</li> <li>breathing not improved: 19/93 (20.4 %) vs. 18/63 (28.6 %), p=0.24</li> <li>dry nose or mouth: better with HFNC: 28/94 (29.8 %) vs. 29/64 (45.3 %); p=0.046</li> <li>breathing easier: 76/93 (81.7 %) vs. 46/64 (71.9 %); p=0.15</li> <li>I would be happy to have it again: better with Standard O<sub>2</sub>: 71/93 (76.3 %) vs. 57/64 (89.1 %); p=0.044</li> </ul> <p>It was worse than what I've had before: more with HFNC: 17/85 (20.0 %) vs. 3/57 (5.3 %)</p>	

#### Zusammenfassende Beurteilung

**Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:** "HFNC was not shown to reduce the need for NIV or invasive positive-pressure ventilation in the emergency department for subjects with acute respiratory distress compared with standard O<sub>2</sub>, which may be due to the study being underpowered to detect the observed small absolute difference. However, HFNC may reduce the need for escalation of oxygen therapy within the first 24 h of admission. There were no clinically important adverse events associated with HFNC use; however, 1 in 12 subjects was intolerant of HFNC therapy."

**Schlussfolgerung des Begutachters:** Monozentrische randomisierte Studie mit adäquater Beschreibung der Randomisierung mit Planung in einem Protokoll und guter

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
Beschreibung in der Veröffentlichung, ohne Verblindung der behandelnden Ärzte bei z.T. fehlender Standardisierung der Intervention, Patienten und Endpunkterheber, mit höherer Drop-Out-Rate in der Interventionsgruppe mit HFNC, laut Protokoll wurden 85 vs. 88 % behandelt (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen), Autoren vermuten einen Selektionsbias (und daraus folgende Einschränkung der Übertragbarkeit) da insgesamt 27 Patienten gleich nach Ankunft in der Notfallaufnahme eine NIV erhielten und daher nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten (eingeschlossene Patienten waren gesünder als die in der Grundlagenstudie für Fallzahlberechnung), daraus folgte eine geringere Anzahl von Ereignissen (NIV) und eine geringere Präzision der Effektschätzer (Studie wird als Pilotstudie bezeichnet)						
<b>Makdee 2017</b> (34) Thailand TCTR2015072 7001	<b>Single-centre RCT</b> effectiveness of HFNC compared to conventional oxygen in ED patients with cardiopulmonary edema	<u>Inclusion:</u> age ≥ 18 years; diagnosis of cardiogenic pulmonary edema (history of acute dyspnea, bilateral rales on physical examination, signs of pulmonary congestion on initial chest radiography); pulse oximetry ≤ 95 % on room air; respiratory rate ≥ 24 breaths/min <u>Exclusion:</u> need for immediate intubation; noninvasive ventilation; presence of myocardial infarction; Glasgow Coma Scale < 13; RR ≤ 90/60 mmHg; pregnancy; respiratory failure; end-stage renal disease; contraindications to the use of equipment with positive airway pressure; concomitant pneumonia  n=136 randomised, 128 analysed age (years): 70±15 male: 45 (35.2%) <b>underlying disease:</b> DM: 58 (45.3%)	<b>HNFC</b> oxygen flow rate of 35–60 L/min (maintain a peripheral oxygen saturation of 95 %) for 60 minutes through an Optiflow cannula interface using an AIRVO 2 blower <b>humidifier</b> (n=69) vs. <b>Conventional oxygen therapy</b> by an nasal cannula or non-rebreather mask (n=67)	<u>primary:</u> respiratory rate at 60 minutes <u>secondary:</u> change in respiratory rate; mean arterial pressure*; Pulse rate*; Oxygen saturation*; Dyspnea score; Comfort score; ED length of stay; Admission rate; Hospital length of stay; Noninvasive ventilation; Intubation; Mortality  *not extracted	<b>7-day mortality:</b> no difference: 1/69 (1,6 %) vs. 0/67 (0 %), MD -1.6 (95 %-CI (-4.7-1.5)) <b>Respiratory rate at 60 minutes (breaths/min):</b> 21.8±4.1 vs. 25.1±3.6, difference 3.3 (95 %-CI 1.9-4.6) <b>Non-invasive ventilation within 24 h:</b> 1 (1.6%) vs. 3 (4.6%), MD 3 (95%-CI (-3.1)-9.2) <b>hospital length of stay</b> (days, (minimum, maximum): 1.1 (0.1, 27.6) vs. 1.2 (0.1, 17.4), MD 0.1 (95%-CI (-0.9)-2.3) <b>admission rate:</b> 20 (31.7%) vs. 25 (38.7%), MD 6.7 (95%-CI (-13.8)-27.3) <b>ED length of stay</b> (h, (minimum, maximum): 6.9 (2, 43.8) vs. 6 (1.6, 20.5), MD -0.9 (95%-CI (-2.1)- 0.2) <b>Comfort score</b> (0-10): 8.1±2 vs. 6.4±1.9, MD -1.8 (95 %-CI -2.4-(-1.1)) <b>dyspnoe score at 60 min (longest follow-up):</b> 3.1±2 vs. 3.6±2.2; MD 0.5 (95 %-CI: -0.3-1.2)	<b>3</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		Hypertension: 92 (71.9%) Dyslipidemia: 44 (34.4%) COPD: 10 (7.8 %) Chronic kidney disease: 34 (26.6 %) Ischemic heart disease: 51 (39.8 %) Valvular heart disease: 23 (18 %) Atrial fibrillation: 19 (15 %) Vital signs at randomization: Respiratory rate (breaths/min): 28.6 ±3.4 MAP (mmHg):: 100.2±18.4 Oxygen saturation (%): 98.2±1.9 Dyspnea score (1-10): 6.9±2.2				
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In patients with cardiogenic pulmonary edema in the ED, high-flow nasal cannula therapy may decrease the severity of dyspnoe during the first hour of treatment."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Monozentrische randomisierte Studie mit fehlender Beschreibung zur Erzeugung der Zufallsfolgen, ohne Verblindung der Patienten, Behandlung oder Endpunkterfasser (daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen) mit hoher Nachverfolgungsrate (&gt;95 %), eingeschlossen wurden Patienten mit milden oder moderaten Symptomen und einer Interventionsdauer von 60 Minuten, Unterschiede in kritischen oder wichtigen Endpunkten konnten aufgrund der geringen Fallzahl in dieser monozentrischen Studie nicht nachgewiesen werden (daher Abwertung wegen geringer Präzision).</p>						
<b>Rittayamai 2015</b> (31) TCTR20140618002 Thailand 05/2012-11/2012	<b>Single-centre RCT</b> Comparison of the physiologic effects of high-flow nasal oxygen cannulae on subjects with acute dyspnea and hypoxemia in an ED	<u>Inclusion:</u> . adults ≥ 18 yrs who developed acute dyspnea with hypoxemia (breathing frequency > 24 breaths/min and SpO <sub>2</sub> < 94% on room air). <u>Exclusion:</u> hemodynamic instability, need for invasive mechanical ventilation, chronic RF with long-term oxygen	<b>High-flow nasal oxygen cannulae (HFNC):</b> air-oxygen blender that can generate air-oxygen flow of up to 60 L/min with FiO <sub>2</sub> adjusted between 0.2-1.00 L and <b>heated humidification</b> , air-oxygen mixture at	<u>Primary:</u> dyspnoe level (numerical scale 0-10) <u>Secondary:</u> breathing frequency*, other physiologic variables*, subject comfort (0-10),	<b>Dyspnoe level:</b> better with HFNC at the end of the study: 2.0±1.8 vs. 3.8±2.3; p=0.01 <b>Comfort level:</b> better with HFNC: 1.6±1.7 vs. 3.7±2.4; p=0.01 No serious <b>AEs</b> <b>Hospitalization:</b> 10 (50 %) vs. 13 (65 %)	<b>3</b> Abwertung aufgrund von Studienlimitationen und geringer Präzision



Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		supplementation, decreased level of consciousness (GCS< 13), lack of cooperation, pregnancy n=40 age: 64.6±14.9 yrs males: 15 (37.5 %) APACHE II: 15.1±3.5 <u>Underlying diseases:</u> Cardiovascular: 10 (25 %) Respiratory: 18 (45 %) Diabetes: 14 (35 %) Hypertension: 20 (50 %) Other: 11 (27.5 %) <u>Diagnoses in ED:</u> Congestive heart failure: 14 (35 %) Asthmatic attack: 7 (17.5 %) COPD exacerbation: 5 (12.5 %) Pneumonia: 9 (22.5 %) Other: 5 (12.5 %)	37°C via a single limb heated inspiratory circuit through a nasal cannula, O <sub>2</sub> was delivered at an inspiratory flow of 35 L/min, and FiO <sub>2</sub> adjusted to achieve an SpO <sub>2</sub> of ≥ 94 % within the first 5 min (n=20) vs. <b>conventional oxygen therapy (COT):</b> through a nasal cannula or a non-rebreathing mask per emergency physician preference at a flow of 3–10 L/min to maintain an SpO <sub>2</sub> ≥ 94 % (n=20)  over 60 min.	adverse events, hospitalization rate.  *not extracted		
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b> <b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> “ HFNC resulted in less dyspnea and better comfort in comparison with COT in subjects presenting to the emergency department with acute dyspnea and hypoxemia. This device may benefit patients requiring oxygen therapy in the emergency department.” <b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Kleine monozentrische randomisierte Studie mit Studienlimitationen (fehlende Informationen zur Erzeugung der Zufallsfolge und keine verblindete Endpunkterfassung, daher Abwertung) mit Studienregistrierung und geringer Drop-out-Rate, Analyse aller eingeschlossenen Patienten mit geringer Präzision. Die Autoren kritisieren die Verzögerung von durchschnittlich 1.5 Stunden zwischen Screening und Protokoll-Initiierung.						
<b>Semler 2016</b> (35) NCT 02051816 USA	<b>Single-centre RCT</b> Efficacy of apneic oxygenation to increase the	<b>Inclusion:</b> adults ≥ 18 yrs being intubated by a pulmonary and critical care medicine fellow <b>Exclusion:</b> patients awake	<b>High-flow nasal cannula:</b> apnoic oxygenation, set to 15 L/min flow of 100 %	<b>Primary:</b> lowest arterial oxygen saturation measured by continuous pulse	<b>Mortality:</b> <b>Within 1 hr of intubation:</b> 0/77 (0.0 %) vs. 1 /73 (2.8 %), p>0.99 <b>Before hospital discharge:</b> 27/77	<b>3</b> Abwertung aufgrund geringer

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
02/2014-02/2015	lowest arterial oxygen saturation experienced by patients undergoing endotracheal intubation in the intensive care unit.	<p>when intubation was planned, intubation was required so emergently that randomization could not be achieved, treating clinicians believed a specific approach to intra-procedural oxygenation or a specific laryngoscopy device was mandated for the safe performance of the procedure n=150</p> <p>age: 60 (IQR 51-68 vs. 50-67) yrs</p> <p>males: 60.7% HE II: 22 (IQR 16-27 vs. 17-27)</p> <p><u>ICU diagnoses:</u></p> <p>Sepsis: 99 (66 %)</p> <p>Septic shock: 34 (22.7 %)</p> <p>Hemorrhagic shock: 9 (6 %)</p> <p>Cardiogenic shock: 3 (2 %)</p> <p>Myocardial infarction: 13 (8.7 %)</p> <p>COPD exacerbation: 12 (8 %)</p> <p>Hepatic encephalopathy: 20 (13.3 %)</p> <p>Delirium: 68 (45.3 %)</p> <p><u>Indication for intubation:</u></p> <p>Hypoxic or hyper-carbic RF: 85 (56.7 %)</p> <p>Altered mental status or encephalopathy: 39 (26 %)</p> <p>Other: 16 (17.3 %)</p>	<p>oxygen, placed in the patient's nares before induction and kept in place until intubation was complete (n=77, 76 received intervention)</p> <p><b>vs.</b></p> <p><b>No supplemental oxygen</b> (n=73, 68 received usual care) <b>during laryngoscopy</b></p>	<p>oximetry (SpO<sub>2</sub>) between induction and 2 minutes after successful endotracheal tube placement</p> <p><u>Secondary:</u></p> <p>hypoxemia (SpO<sub>2</sub>&lt; 90%), severe hypoxemia (SpO<sub>2</sub>&lt; 80%), desaturation (decrease in SpO<sub>2</sub>&gt; 3%), and change in saturation from baseline,</p> <p><u>Safety:</u> Cormack-Lehane grade of glottic view*, successful intubation on the first laryngoscopy attempt*, number of laryngoscopy attempts*, time from induction to intubation*, need for additional airway equipment or operators*, non-hypoxemia complications*, duration of mechanical</p>	<p>(35.1 %) vs. 36/73 (49.3 %); p=0.10</p> <p><b>Lowest oxygen saturation:</b> no difference: median 91 (IQR 84-99) vs. 90 (IQR 80-96) %, p=0.16</p> <p><b>Hypoxemia:</b> 34 (44.7 %) vs. 34 (47.2 %)</p> <p><b>Severe hypoxemia:</b> 12 (15.8 %) vs. 18 (25 %)</p> <p>No differences in <b>intubation on the first laryngoscopy attempt, number of attempts and time from induction to secured airway</b></p> <p><b>Duration of mechanical ventilation:</b> 3 (IQR 1-10) vs. 3 (IQR 2-7) days, p=0.73</p> <p><b>ICU stay:</b> 4 (IQR 2-9) vs. 7 (IQR 3-10) days</p>	Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
				ventilation, ICU length of stay, in- hospital mortality  *not extracted		
<b>Zusammenfassende Beurteilung</b>						
<b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "The results of this clinical trial suggest that apneic oxygenation during endotracheal intubation of critically ill adults does not increase lowest arterial oxygen saturation compared with usual care. Routine use of apneic oxygenation during emergent intubation cannot be recommended."						
<b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Qualitativ sehr gute monozentrische randomisierte Studie mit gut beschriebener Randomisierung und verblindeter doppelter Endpunkterfassung, Analyse aller Endpunkte nach einem registrierten Protokoll, die fehlende Signifikanz der Unterschiede kann auf monozentrische Durchführung und die hohe Variabilität zurückgeführt werden (keine Standardisierung des Vorgehens bei Intubation, hohe Variabilität der Operateure und Patienten (Abwertung aufgrund geringer Präzision)						
<b>Song 2017</b> (36) China 01/2013- 12/2014	<b>Single-centre RCT</b> efficacy of HFNC oxygen therapy after extubation in patients with ARF	<b>Inclusion:</b> age ≥ 18 years; with mechanical ventilation for ≥ 48 h and were ready for tracheal extubation after clinical weaning assessments, according to the international consensus conference on weaning (criteria for weaning assessments included evidence of clinical improvement of the original pathologic process leading to ARF, relative cardiovascular stability with (at most) a minimum requirement for vasopressors, adequate mentation, efforts at spontaneous ventilation, adequate oxygenation ( $PaO_2/FiO_2 \geq 150$ mmHg with $FiO_2 \leq 0.4$ and $PEEP \leq 8$ cm $H_2O$ )	<b>HFNC:</b> start at 60 L/min, adjusted downward in 5-10 L/min decrements as the target oxygenation improved or stabilized (maintain a peripheral oxygen saturation of 94–98 % for most patients (hypoxic respiratory failure) or 88–92% for those with hypercapnic respiratory failure) (n=30) vs. <b>air entrainment mask</b> oxygen flow rate of 10 L/min (n=30)  $FiO_2$ at 40 % in both groups	<b>primary:</b> Success rate of oxygen therapy; <b>primary:</b> success rate of oxygen therapy at 24 hours after extubation not requiring a replacement of oxygen device, NIV or endotracheal intubation; <b>secondary:</b> $PaO_2$ ; $SpO_2$ ; $PaCO_2$ ; respiratory rate; heart rate; MAP	<b>Success rate of oxygen therapy:</b> 27 (90 %) vs. 19 (63.3 %), $p=0.012$ <b>NIV:</b> 2 (6.7 %) vs. 3 (10 %); $p=0.639$ <b>discomfort:</b> Discomforts related to the interface and symptoms of airway dryness were lower in HFNC: 3 (IQR 3- 4.5) vs. 7 (IQR 6-8) and 3 (IQR 2-3.5) vs. 5 (IQR 4.7-6), both $p<0.001$ ]	<b>3</b> Abwertung aufgrund von Studien- limitationen und geringer Präzision

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
		<p><b>Exclusion:</b> poor cooperation; tracheostomy; decreased level of consciousness (Glasgow Coma Scale score <math>\leq</math> 12 points); pregnancy</p> <p>n=60 age (years): 68.5 <math>\pm</math>13.5 male: 34 (56.7%) Apache-II: 12.6 <math>\pm</math>3.2</p> <p><b>Causes of ARF:</b> Pneumonia: 12.5 (41.7%) COPD exacerbation: 13 (21.7%) Cardiogenic pulmonary edema: 11 (18.3%) Multiple trauma: 3 (5%) Cardiac arrest: 3 (5%) Others: 5 (8.3%) PaCO<sub>2</sub> (mmHg) 41.9 <math>\pm</math> 6.9 PaO<sub>2</sub> (mmHg) 82.3 <math>\pm</math>11.3 SpO<sub>2</sub> (%) 95.6 <math>\pm</math> 2.6</p>				
<p><b>Zusammenfassende Beurteilung</b></p> <p><b>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:</b> "In summary, HFNC oxygen therapy after extubation in mechanically ventilated ARF patients can achieve a higher success rate of oxygen therapy, improved oxygenation, and a lower occurrence of discomfort than an air entrainment mask. Thus, HFNC oxygen therapy might be a promising treatment for ARF patients after extubation."</p> <p><b>Schlussfolgerung des Begutachters:</b> Monozentrische randomisierte Studie, fehlende Informationen zur verblindeten Behandlungszuweisung, ohne Verblindung der Patienten, Ärzte und Endpunkterfasser, hohe Nachverfolgungsrate (über 24 Stunden), längerfristige Endpunkte werden nicht berichtet (deshalb Abwertung wegen Studienlimitationen und geringer Präzision).</p> <p>AHRF: acute hypoxemic respiratory failure; APACHE-II: Acute physiology and chronic health evaluation; ARF: Acute respiratory failure; ARR: Absolute risk reduction; ASA-grade: American Society of Anaesthesiology physical status classification; BiPAP: bilevel positive airway pressure ventilation; BMI: body mass index; CebM: Centre of evidence-based Medicine; CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; COT: conventional oxygen therapy; CPAP: continuous positive airway pressure; DM: Diabetes mellitus; ED: Emergency department; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FiO<sub>2</sub>: fraction of inspired oxygen; FVC: forced vital capacity; GFR: glomerular filtration rate; OHCA: Out of hospital cardiac arrest; HFNO: High-flow nasal oxygen; HFNC: High-flow nasal cannulae; HR: Hazardratio; ICU: intensive care units; QR: Interquartil range; MD: mean difference (risk difference); mRNS: modified Rankin scale; N: number of studies; n: number of participants; NIV: non-invasive ventilation; NPPV: non-invasive positive pressure ventilation; PaO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of oxygen; OR: odds ratio; QoL: Quality of life; RCT:</p>						

Reference Place Time frame	Study type Main aim	Participants (number and characteristics)	Intervention vs. Control	Outcome(s)	Main result (Intervention vs. Control)	Level of evidence (CebM)
randomised controlled trials; RF: Respiratory failure; RR: relative risk; SpO <sub>2</sub> :saturation of peripheral oxygen; 6MWT: 6-minute walk test						

# Anhang

## Anhang 1: Suche in Medline (Ovid)

Suchbegriffe	Treffer (22.8.2019)
<b>Patienten mit Sauerstoffbedarf:</b>	
1. exp hypoxia/	65177
2. exp anoxia/	65177
3. exp Hypoxia, Brain/ or exp Hypoxia-Ischemia, Brain/	12341
4. exp Hyperoxia/	3514
5. exp Acidosis, Respiratory/	2512
6. (hypoxia or anoxia).ti,ab.	106267
7. (hypoxaemia or hypoxemia or anoxaemia or anoxemia or hyperoxia or hyperoxaemia).ti,ab.	24028
8. Hypercapnia/ or (hypercarbia or hypercapnia).ti,ab.	13845
9. (respiratory adj1 acidosis).ti,ab.	1965
10. or/1-9	<b>165068</b>
<b>Patienten: Auflistung von akuten Erkrankungen im stationären und vorstationärem Bereich</b>	
11. Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/	36502
12. (copd or coad or cobd).ti,ab.	38868
13. (chronic adj3 obstruct\$ adj3 (pulmonary or airway\$ or lung\$ or bronchi\$ or respirator\$)).ti,ab.	46858
14. Respiratory Distress Syndrome, Adult/	18327
15. (acute adj1 respirator\$ adj1 (failure or distress)).ti,ab.	17142
16. (Ards or ali or arf or (acute adj1 lung adj1 injury)).ti,ab.	31063
17. stroke/	92804
18. (cva or stroke).ti.	84654
19. (cerebrovascular adj1 accident\$).ti,ab.	6076
20. (traumatic adj1 brain adj1 injur*).ti,ab.	29624
21. Sepsis/	56508
22. emergency surgery.ti,ab.	7326
23. Critical Care/	49497
24. Myocardial Infarction/	161562
25. (myocard\$ adj1 infarct\$).ti	83283
26. (cardiac adj1 arrest).ti,ab.	28926
27. (card\$ adj1 shock\$).ti,ab.	10273
28. Resuscitation/	25543
29. (carbon monoxide adj1 intox\$).ti,ab.	400
30. (major adj1 trauma).ti,ab.	3143
31. Thoracic Injuries/	12441
32. drowning.ti,ab.	4046
33. anaphylaxis.ti,ab.	14121
34. (status adj1 epilept\$).ti,ab.	10883
35. (major adj1 head adj1 injur\$).ti,ab.	70
36. Asthma/	121388
37. asthma\$.ti	86843
38. Pneumonia/	45750
39. pneumonia.ti,ab.	100893
40. Respiratory tract infection/	37150
41. (Respirat\$ adj1 tract adj1 infect\$).ti,ab.	18717
42. (community adj1 acquired adj1 pneumonia).ti,ab.	8525
43. Lung Neoplasms/	207190
44. ((lung or pulmonary\$) adj1 (cancer or neoplasm or tumor or tumour)).ti	82178
45. (pulmona\$ adj1 embolism).ti,ab.	28694
46. Pneumothorax/	16457

Suchbegriffe	Treffer (22.8.2019)
47. Pulmonary Embolism/	37470
48. Pleural Effusion/	16051
49. (hypoventilation adj1 syndrome).ti,ab.	1116
50. (obes\$ or (neuromuscul\$ adj1 disease) or neurologic\$ condition or (chest adj1 wall adj1 deform\$)).ti.	107077
51. or/11-50	1261951
<b>Intervention: Sauerstoffakuttherapie</b>	
52. exp Oxygen Inhalation Therapy/	25022
53. exp Oxygen/	178371
54. (oxygen\$ adj5 (supplement\$ or therap\$ or inhal\$ or inspir\$)).mp.	34541
55. or/52-54	210106
56. 10 and 51 and 55	4620
<b>Ausschlussgründe:</b>	
57. exp Exercise/	181517
58. exercise.tw.	223261
59. training.tw.	335187
60. exp Pregnancy/	866911
61. exp Obstetrics/	21927
62. pregna\$.tw.	453468
63. obstetric*.tw.	84413
64. attitude.tw.	41056
65. mice.tw.	809661
66. mouse.tw.	563031
7. cell\$.tw.	4620794
68. vitro.tw.	1106387
69. rodent*.tw.	99713
70. rat\$.tw.	4921040
71. pediatric*.tw.	248264
72. childbirth.tw.	14786
73. diving.tw.	5966
74. long term oxygen therapy.tw.	933
75. Long-Term Care/	25168
76. ((Ambulator\$ or noctur\$ or domiciliar\$) adj1 oxygen).ti,ab.	877
77. Hyperbaric Oxygenation/	11469
78. (hyperbaric adj1 oxygen).ti,ab.	7120
79. exp Anesthesia, General/	55054
80. or/57-79	10457967
81. 56 not 80	2102
<b>Studientypen, welche in die Leitlinie BMJ 2018 oder BTS 2017 eingeschlossen wurden</b>	
82. randomized controlled trial.pt.	486755
83. exp Randomized Controlled Trial/	487355
84. Random Allocation/	99975
85. Double Blind Method/	152607
86. Single Blind Method/	27153
87. clinical trial.pt.	517107
88. exp Clinical Trial/	832653
89. Controlled Clinical Trial/	93189
90. (clin\$ adj1 trial\$).ti,ab.	309499
91. ((singl\$ or doubl\$ or treb1\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	156570
92. placebo\$.ti,ab.	193912
93. Placebos/	34425
94. random\$.ti,ab.	962554
95. exp Evaluation Studies/	245010

Suchbegriffe	Treffer (22.8.2019)
96. Follow Up Studies/	619344
97. exp Research Design/	424088
98. Prospective Studies/	509835
99. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	3895320
100. drug therapy.fs.	2129764
101. trial.ab.	434724
102. groups.ab.	1762238
103. or/82-102	7779294
104. 81 and 103	895
Ausschluss von Studien ohne Vollpublikation	
105. comment.pt.	748235
106. letter.pt.	1009789
107. editorial.pt.	467396
108. or/105-107	1659658
<b>97. 104 not 108</b>	<b>867</b>



## Anhang 2: Suche in CENTRAL

Suchbegriffe	Treffer (22.8.2019)
#1 (acute or emergency) NEAR (oxygen NEAR/1 supplement*)	79
#2 (acute or emergency) NEAR (oxygen NEAR/1 therapy	201
#3 acute or emergency) NEAR (oxygen NEAR inhalat*)	35
#4 acute or emergency) NEAR (oxygen NEXT inspir*)	1
#5 #1 or #2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews and Trials	<b>294</b>

## Anhang 3: Suche im WHO International Clinical Trials Register

Suchbegriffe	Treffer (22.8.2019)
(acute or emergency) and oxygen and (supplement or therapy or inhal or inspire)	19
Keine Rekrutierung und keine Kinder	11

## Anhang 1: Eingeschlossene Studien

### Eingeschlossene Studien: Schlüsselfragen 1-3

1. Bray JE, Hein C, Smith K, Stephenson M, Grantham H, Finn J, et al. Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). *Resuscitation*. 2018;128:211-5.
2. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2018;391(10131):1693-705.
3. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2019.
4. Lang M, Skrifvars MB, Siironen J, Tanskanen P, Ala-Peijari M, Koivisto T, et al. A pilot study of hyperoxemia on neurological injury, inflammation and oxidative stress. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(6):801-10.
5. Sepehrvand N, Alemayehu W, Rowe BH, McAlister FA, van Diepen S, Stickland M, et al. High vs. low oxygen therapy in patients with acute heart failure: hiLo-HF pilot trial. *ESC heart failure*. 2019.
6. Sepehrvand N, James SK, Stub D, Khoshnood A, Ezekowitz JA, Hofmann R. Effects of supplemental oxygen therapy in patients with suspected acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart*. 2018;104(20):1691-8.
7. Thomas M, Voss S, Bengler J, Kirby K, Nolan JP. Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study. *BMC emerg*. 2019;19(1):16.

### Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 4

1. Binks MJ, Holyoak RS, Melhuish TM, Vlok R, Hodge A, Ryan T, et al. Apnoeic oxygenation during intubation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2017;46(6):452-7.
2. Bray JE, Hein C, Smith K, Stephenson M, Grantham H, Finn J, et al. Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). *Resuscitation*. 2018;128:211-5.
3. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017.

### Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 5

1. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj*. 2010;341:c5462.
2. Binks MJ, Holyoak RS, Melhuish TM, Vlok R, Hodge A, Ryan T, et al. Apnoeic oxygenation during intubation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2017;46(6):452-7.
3. Bray JE, Hein C, Smith K, Stephenson M, Grantham H, Finn J, et al. Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). *Resuscitation*. 2018;128:211-5.
4. Lellouche F, Bouchard PA, Roberge M, Simard S, L'Her E, Maltais F, et al. Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1983-90.
5. L'Her E, Dias P, Gouillou M, Riou A, Souquiere L, Paleiron N, et al. Automatic versus manual oxygen administration in the emergency department. *Eur Respir J*. 2017;50(1):1602552.
6. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, et al. Brain Oxygen Optimization in Severe Traumatic Brain Injury Phase-II: A Phase II Randomized Trial. *Crit Care Med*. 2017;45(11):1907-14.
7. Thomas M, Voss S, Bengler J, Kirby K, Nolan JP. Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study. *BMC emerg*. 2019;19(1):16.

## Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 6

Thomas M, Voss S, Bengler J, Kirby K, Nolan JP. Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study. *BMC emerg.* 2019;19(1):16.

## Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 8

1. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ, Baddeley RA, Scarci M, Coonar AS, et al. A Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Oxygen (Optiflow) as Part of an Enhanced Recovery Program After Lung Resection Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016;101(2):459-64.
2. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj.* 2010;341:c5462.
3. Brainard J, Scott BK, Sullivan BL, Fernandez-Bustamante A, Piccoli JR, Gebbink MG, et al. Heated humidified high-flow nasal cannula oxygen after thoracic surgery - A randomized prospective clinical pilot trial. *J Crit Care.* 2017;40:225-8.
4. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.
5. Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L. Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care.* 2012;57(10):1571-7.
6. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozencajg S, Delay JM, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1888-98.
7. Guitton C, Ehrmann S, Volteau C, Colin G, Maamar A, Jean-Michel V, et al. Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2019.
8. Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1877-87.
9. Jones PG, Kamona S, Doran O, Sawtell F, Wilsher M. Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study. *Respir Care.* 2016;61(3):291-9.
10. Poiroux L, Piquilloud L, Seegers V, Le Roy C, Colonval K, Agasse C, et al. Effect on comfort of administering bubble-humidified or dry oxygen: the Oxyrea non-inferiority randomized study. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1).
11. Rittayamai N, Tscheikuna J. Use of high-flow nasal Cannula for acute Dyspnea and hypoxemia in the emergency department. *Respir Care.* 2015;60(10):1377-82.
12. Wen Z, Wang W, Zhang H, Wu C, Ding J, Shen M. Is humidified better than non-humidified low-flow oxygen therapy? A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs.* 2017;73(11):2522-33.

## Eingeschlossene Studien: Schlüsselfrage 9

1. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ, Baddeley RA, Scarci M, Coonar AS, et al. A Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Oxygen (Optiflow) as Part of an Enhanced Recovery Program After Lung Resection Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2016;101(2):459-64.
2. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj.* 2010;341:c5462.
3. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pene F, 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 - journal of the american medical association.* 2018;320(20):2099-107.
4. Brainard J, Scott BK, Sullivan BL, Fernandez-Bustamante A, Piccoli JR, Gebbink MG, et al. Heated humidified high-flow nasal cannula oxygen after thoracic surgery - A randomized prospective clinical pilot trial. *J Crit Care.* 2017;40:225-8.
5. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, Johnston A, Barnett A, Fraser JF, et al. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.

6. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoj-Ear L, Rozencwajg S, Delay JM, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1888-98.
7. Guitton C, Ehrmann S, Volteau C, Colin G, Maamar A, Jean-Michel V, et al. Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2019.
8. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016;315(13):1354-61.
9. Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1877-87.
10. Jones PG, Kamona S, Doran O, Sawtell F, Wilsher M. Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study. *Respir Care.* 2016;61(3):291-9.
11. Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, Praphruetkit N, Chaisirin W, Chakorn T, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: a Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2017;70(4):465-72.e2.
12. Rittayamai N, Tscheikuna J. Use of high-flow nasal Cannula for acute Dyspnea and hypoxemia in the emergency department. *Respir Care.* 2015;60(10):1377-82.
13. Semler MW, Janz DR, Lentz RJ, Matthews DT, Norman BC, Assad TR, et al. Randomized Trial of Apneic Oxygenation during Endotracheal Intubation of the Critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(3):273-80.
14. Song HZ, Gu JX, Xiu HQ, Cui W, Zhang GS. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clinics (sao paulo, brazil).* 2017;72(9):562-7.

## Anhang 4: Ausgeschlossene Studien

### Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfragen 1-3

#### Veröffentlichung vor Suche in systematischer Übersicht oder Einschluss (N=18)

- Ali K, Warusevitane A, Lally F, Sim J, Sills S, Pountain S, et al. The stroke oxygen pilot study: a randomized controlled trial of the effects of routine oxygen supplementation early after acute stroke--effect on key outcomes at six months. *PLoS ONE*. 2014;8(6):e59274.
- Andell P, James S, Ostlund O, Yndigegn T, Sparv D, Pernow J, et al. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction and concurrent normoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a prespecified subgroup analysis from the DETO2X-AMI trial. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2019;2048872619848978.
- Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss SE, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(12).
- Chow JW, Khullar K, Katechia K, Klim S, Kelly AM. Controlled oxygen therapy at emergency department presentation increases the likelihood of achieving target oxygen saturations in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas*. 2016;28(1):44-7.
- Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Singer M, et al. Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*. 2014;18(6).
- Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit. *Jama*. 2016;316(15):1583.
- Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1240-9.
- Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(16):1711-9.
- Nehme Z, Stub D, Bernard S, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, et al. Effect of supplemental oxygen exposure on myocardial injury in ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2016;102(6):444-51.
- Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(1):43-51.
- Roffe C, Nevatte T, Bishop J, Sim J, Penalzoza C, Jowett S, et al. Routine low-dose continuous or nocturnal oxygen for people with acute stroke: three-arm Stroke Oxygen Supplementation RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2018;22(14):1-88.
- Roffe C, Nevatte T, Pountain S, Sim J, Gray R, Ives N, et al. The Stroke Oxygen Supplementation (SO2S) study: a multi-centre, prospective, randomised, open, blinded-endpoint study of routine oxygen supplementation in the first 72 hours after stroke. *Cerebrovascular diseases (basel, switzerland)*. 2014;37:32-.
- Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke. *Jama*. 2017;318(12):1125.
- Smit B, Smulders YM, de Waard MC, Boer C, Vonk ABA, Veerhoek D, et al. Moderate hyperoxic versus near-physiological oxygen targets during and after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. *Critical Care*. 2016;20(1).
- Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(24):2143-50.
- Wetterslev J, Meyhoff CS, Jørgensen LN, Gluud C, Lindschou J, Rasmussen LS. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Wilson AT, Channer KS. Hypoxaemia and supplemental oxygen therapy in the first 24 hours after myocardial infarction: the role of pulse oximetry. *J R Coll Physicians Lond*. 1997;31(6):657-61.
- Young P, Bailey M, Bellomo R, Bernard S, Dicker B, Freebairn R, et al. HyperOxic Therapy OR NormOxic Therapy after out-of-hospital cardiac arrest (HOT OR NOT): a randomised controlled feasibility trial. *Resuscitation*. 2014;85(12):1686-91.

### Endpunkt (N=2)

Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC pulm.* 2018;18(1):157.

Jernberg T, Lindahl B, Alfredsson J, Berglund E, Bergstrom O, Engstrom A, et al. Long-Term Effects of Oxygen Therapy on Death or Hospitalization for Heart Failure in Patients With Suspected Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2018;138(24):2754-62.

### Keine Volltextpublikation (N=1)

Huynh-Ky MT, Bouchard PA, L'Her E, Sarrazin JF, Lellouche F. Closed-loop adjustment of oxygen flowrate with FreeO2 in patients with acute coronary syndrome, comparison of two SpO2 target and manual adjustment: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):34-.

### Studiendesign (N=1)

Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, Mohr NM, Trzeciak S, Kollef MH, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Critical Care.* 2018;22(1).

### Sekundärveröffentlichung (N=1)

Ludka O. Oxygen therapy for suspected acute myocardial infarction – DETO2X-AMI. *Kardiologicka revue.* 2018;20(2):137-41.

## Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 4

### Studien zur High-Flow Sauerstofftherapie (N=10)

Algamdi M, Ball I. High flow nasal cannula oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review. *Chest.* 2016;150(4):306A-.

Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, Khoy-Ear L, Rozencwajg S, Delay JM, et al. Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1888-98.

Guitton C, Ehrmann S, Volteau C, Colin G, Maamar A, Jean-Michel V, et al. Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2019.

Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clinical respiratory journal.* 2018;12(6):2046-56.

Lee MK, Kim SH, Lee WY, Yong SJ, Lee SJ, Jung YR. The efficacy of high-flow nasal cannulae oxygen therapy in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur Respir J.* 2016;48(Suppl 60):PA3058.

Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, Praphruetkit N, Chaisirin W, Chakorn T, et al. High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: a Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2017;70(4):465-72.e2.

Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy to Prevent Desaturation During Tracheal Intubation of Intensive Care Patients With Mild-to-Moderate Hypoxemia\*. *Crit Care Med.* 2015;43(3):574-83.

Rittayamai N, Tscheikuna J. Use of high-flow nasal Cannula for acute Dyspnea and hypoxemia in the emergency department. *Respir Care.* 2015;60(10):1377-82.

Simon M, Wachs C, Braune S, de Heer G, Frings D, Kluge S. High-Flow Nasal Cannula Versus Bag-Valve-Mask for Preoxygenation Before Intubation in Subjects With Hypoxemic Respiratory Failure. *Respir Care.* 2016;61(9):1160-7.

Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):201.

### Endpunkte (N=7)

Agusti AG, Carrera M, Barbe F, Munoz A, Togores B. Oxygen therapy during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999;14(4):934-9.

Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC pulm.* 2018;18(1):157.

Cosentini R, Brambilla AM, Aliberti S, Bignamini A, Nava S, Maffei A, et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest.* 2010;138(1):114-20.

Eastwood GM, O'Connell B, Gardner A, Considine J. Evaluation of Nasopharyngeal Oxygen, Nasal Prongs and Facemask Oxygen Therapy Devices in Adult Patients: A Randomised Crossover Trial. *Anaesthesia and Intensive Care.* 2019;36(5):691-4.

Futier E, Constantin JM, Pelosi P, Chanques G, Massone A, Petit A, et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2011;114(6):1354-63.

Park M, Lorenzi-Filho G, Feltrim MI, Viecili PR, Sangean MC, Volpe M, et al. Oxygen therapy, continuous positive airway pressure, or noninvasive bilevel positive pressure ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2001;76(3):221-30.

Weitz G, Struck J, Zonak A, Balnus S, Perras B, Dodt C. Prehospital noninvasive pressure support ventilation for acute cardiogenic pulmonary edema. *Eur J Emerg Med.* 2007;14(5):276-9.

#### **Interventionen (N=5)**

Casey JD, Janz DR, Russell DW, Vonderhaar DJ, Joffe AM, Dischert KM, et al. Bag-Mask Ventilation during Tracheal Intubation of Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2019;380(9):811-21.

Faria DAS, da Silva EMK, Atallah Á, Vital FMR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure following upper abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10).

Jabre P, Penaloza A, Pinero D, Duchateau FX, Borron SW, Javaudin F, et al. Effect of Bag-Mask Ventilation vs Endotracheal Intubation During Cardiopulmonary Resuscitation on Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiorespiratory Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - journal of the american medical association.* 2018;27(319):77-787.

Russotto V, Cortegiani A, Raineri SM, Gregoretti C, Giarratano A. Respiratory support techniques to avoid desaturation in critically ill patients requiring endotracheal intubation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2017;41:98-106.

Xu X, Yuan B, Liang Q, Hu J, Shi Z, Huang H, et al. Noninvasive ventilation for acute lung injury a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart and lung: journal of acute and critical care.* 2016;45(3):249-57.

#### **Studiendesign (N=4)**

Crummy F, Buchan C, Miller B, Toghil J, Naughton MT. The use of noninvasive mechanical ventilation in COPD with severe hypercapnic acidosis. *Respir Med.* 2007;101(1):53-61.

Depuydt PO, Benoit DD, Roosens CD, Offner FC, Noens LA, Decruyenaere JM. The impact of the initial ventilatory strategy on survival in hematological patients with acute hypoxemic respiratory failure. *J Crit Care.* 2010;25(1):30-6.

Gresemann J, Fuhrmann V, Kluge S. Oxygen treatment in intensive care and emergency medicine. *Deutsches Arzteblatt Online.* 2018.

Kim TH, Hwang SO, Cha YS, Kim OH, Lee KH, Kim H, et al. The utility of noninvasive nasal positive pressure ventilators for optimizing oxygenation during rapid sequence intubation. *Am J Emerg Med.* 2016;34(8):1627-30.

#### **In eingeschlossenen systematischen Übersichten enthalten (N=3)**

Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *Jama.* 2000;284(18):2352-60.

Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1877-87.

Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2015;314(16):1711-9.

### Keine Volltextpublikation (N=2)

Jaber S, Molinari N, De Jong A. New method of preoxygenation for orotracheal intubation in patients with hypoxaemic acute respiratory failure in the intensive care unit, non-invasive ventilation combined with apnoeic oxygenation by high flow nasal oxygen: the randomised OPTINIV study protocol. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011298.

NCT01383213. Helmet Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Versus Oxygen Venturi in Severe Acute Respiratory Failure in Pneumonia. <https://clinicaltrials.gov/show/nct01383213>. 2011.

### Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 5

#### Studiendesign (N=2)

Adamides AA, Cooper DJ, Rosenfeldt FL, Bailey MJ, Pratt N, Tippett N, et al. Focal cerebral oxygenation and neurological outcome with or without brain tissue oxygen-guided therapy in patients with traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(11):1399-409.

Chow JW, Khullar K, Katechia K, Klim S, Kelly AM. Controlled oxygen therapy at emergency department presentation increases the likelihood of achieving target oxygen saturations in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas*. 2016;28(1):44-7.

#### Keine Volltextpublikation (N=2)

Huynh-Ky MT, Bouchard PA, L'Her E, Sarrazin JF, Lellouche F. Closed-loop adjustment of oxygen flowrate with FreeO2 in patients with acute coronary syndrome, comparison of two SpO2 target and manual adjustment: a randomized controlled study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):34-.

Lellouche F. Optimization of oxygen titration and weaning with FreeO2: update on clinical evaluation in more than 600 subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(MeetingAbstracts).

#### Endpunkte (N=2)

Hansen EF, Hove JD, Bech CS, Jensen JS, Kallelose T, Vestbo J. Automated oxygen control with O2matic during admission with exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3997-4003.

Lim BL, Kelly AM. A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2010;17(5):246-8.

#### Studienpopulation (N=1)

Schuh S, Freedman S, Coates A, Allen U, Parkin PC, Stephens D, et al. Effect of oximetry on hospitalization in bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;312(7):712-8.

### Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 6

#### Endpunkt (N=1)

Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, Shirtcliffe P, Berry J, Fingleton J, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC pulm*. 2018;18(1):157.

#### Studiendesign (N=1)

Dobbe ASM, Stolmeijer R, Ter Maaten JC, Ligtenberg JJM. Titration of oxygen therapy in critically ill emergency department patients: a feasibility study. *BMC emerg*. 2018;18(1):17.

#### Keine Volltextpublikation (N=1)

Lellouche F. Optimization of oxygen titration and weaning with FreeO2: update on clinical evaluation in more than 600 subjects. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;197(MeetingAbstracts).

### Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 8

#### Studiendesign (N=1)

Doyle AJ, Stolady D, Mariyaselvam M, Wijewardena G, Gent E, Blunt M, et al. Preoxygenation and apneic oxygenation using Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange for emergency intubation. *J Crit Care*. 2016;36:8-12.



## Ausgeschlossene Studien: Schlüsselfrage 9

### Studiendesign (N=7)

Frat JP, Brugiére B, Ragot S, Chatellier D, Veinstein A, Goudet V, et al. Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care*. 2015;60(2):170-8.

Lee MK, Choi J, Park B, Kim B, Lee SJ, Kim SH, et al. High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clinical respiratory journal*. 2018;12(6):2046-56.

Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, et al. Use of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy to Prevent Desaturation During Tracheal Intubation of Intensive Care Patients With Mild-to-Moderate Hypoxemia\*. *Crit Care Med*. 2015;43(3):574-83.

Ni Y-N, Luo J, Yu H, Liu D, Ni Z, Cheng J, et al. Can High-flow Nasal Cannula Reduce the Rate of Endotracheal Intubation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure Compared With Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Positive Pressure Ventilation? *Chest*. 2017;151(4):764-75.

Singhal AB, Maas MB, Goldstein JN, Mills BB, Chen DW, Ayata C, et al. High-flow oxygen therapy for treatment of acute migraine: a randomized crossover trial. *Cephalalgia*. 2017;37(8):730-6.

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.e9-.e13.

Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, Bui NH, Hilbert G. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Critical Care Subjects. *Respir Care*. 2015;60(10):1369-76.

### Endpunkte (N=3)

Ozkurt B, Cinar O, Cevik E, Acar AY, Arslan D, Eyi EY, et al. Efficacy of high-flow oxygen therapy in all types of headache: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1760-4.

Pilcher J, Richards M, Eastlake L, McKinstry SJ, Bardsley G, Jefferies S, et al. High flow or titrated oxygen for obese medical inpatients: a randomised crossover trial. *Med J Aust*. 2017;207(10):430-4.

Singhal AB, Benner T, Roccatagliata L, Koroshetz WJ, Schaefer PW, Lo EH, et al. A pilot study of normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(4):797-802.

### Keine Volltextpublikation (N=3)

Algamdi M, Ball I. High flow nasal cannula oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review. *Chest*. 2016;150(4):306A-.

Chi CI. Clinical effect of high flow nasal cannula oxygen therapy on sequential treatment of invasive ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. [Http://www.who.int/trialssearch/trial2.aspx?Trialid=chictr-inr-17012720](http://www.who.int/trialssearch/trial2.aspx?Trialid=chictr-inr-17012720). 2017.

Lee MK, Kim SH, Lee WY, Yong SJ, Lee SJ, Jung YR. The efficacy of high-flow nasal cannulae oxygen therapy in severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl 60):PA3058.

### In systematischer Übersicht enthalten (N=2)

Vourc'h M, Asfar P, Volteau C, Bachoumas K, Clavieras N, Egretteau PY, et al. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1538-48.

Zhu Y, Yin H, Zhang R, Wei J. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):201.

## References

1. Medicine. OCfE-B: "The Oxford 2011 Levels of Evidence". (last accessed on 08.10.2019).
2. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al.: GRADE guidelines; 3: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-6.
3. Higgins JPT, Green Se: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration 19.10.2019).
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al.: AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj* 2017; 358: j4008.
5. Ansari BM, Hogan MP, Collier TJ, et al.: A Randomized Controlled Trial of High-Flow Nasal Oxygen (Optiflow) as Part of an Enhanced Recovery Program After Lung Resection Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2016; 101: 459-64.
6. Corley A, Rickard CM, Aitken LM, et al.: High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
7. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, et al.: Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 2019.
8. Poiroux L, Piquilloud L, Seegers V, et al.: Effect on comfort of administering bubble-humidified or dry oxygen: the Oxyrea non-inferiority randomized study. *Ann Intensive Care* 2018; 8.
9. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, et al.: Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2018; 391: 1693-705.
10. Andell P, James S, Ostlund O, et al.: Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction and concurrent normoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a prespecified subgroup analysis from the DETO2X-AMI trial. *European heart journal Acute cardiovascular care* 2019: 2048872619848978.
11. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al.: Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017; 377: 1240-9.
12. Roffe C, Nevatte T, Bishop J, et al.: Routine low-dose continuous or nocturnal oxygen for people with acute stroke: three-arm Stroke Oxygen Supplementation RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2018; 22: 1-88.
13. Roffe C, Nevatte T, Sim J, et al.: Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke. *Jama* 2017; 318: 1125.
14. Bray JE, Hein C, Smith K, et al.: Oxygen titration after resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: A multi-centre, randomised controlled pilot study (the EXACT pilot trial). *Resuscitation* 2018; 128: 211-5.
15. Lang M, Skrifvars MB, Siironen J, et al.: A pilot study of hyperoxemia on neurological injury, inflammation and oxidative stress. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62: 801-10.
16. Sepehrvand N, James SK, Stub D, Khoshnood A, Ezekowitz JA, Hofmann R: Effects of supplemental oxygen therapy in patients with suspected acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Heart* 2018; 104: 1691-8.
17. Sepehrvand N, Alemayehu W, Rowe BH, et al.: High vs. low oxygen therapy in patients with acute heart failure: hiLo-HF pilot trial. *ESC heart failure* 2019.
18. Thomas M, Voss S, Benger J, Kirby K, Nolan JP: Cluster randomised comparison of the effectiveness of 100% oxygen versus titrated oxygen in patients with a sustained return of spontaneous circulation following out of hospital cardiac arrest: a feasibility study. PROXY: post ROSC OXYgenation study. *BMC emerg* 2019; 19: 16.
19. Binks MJ, Holyoak RS, Melhuish TM, et al.: Apnoeic oxygenation during intubation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2017; 46: 452-7.

20. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R: Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *Bmj* 2010; 341: c5462.
21. Lellouche F, Bouchard PA, Roberge M, et al.: Automated oxygen titration and weaning with FreeO2 in patients with acute exacerbation of COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1983-90.
22. L'Her E, Dias P, Gouillou M, et al.: Automatic versus manual oxygen administration in the emergency department. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602552.
23. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, et al.: Brain Oxygen Optimization in Severe Traumatic Brain Injury Phase-II: A Phase II Randomized Trial. *Crit Care Med* 2017; 45: 1907-14.
24. Wen Z, Wang W, Zhang H, Wu C, Ding J, Shen M: Is humidified better than non-humidified low-flow oxygen therapy? A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* 2017; 73: 2522-33.
25. Brainard J, Scott BK, Sullivan BL, et al.: Heated humidified high-flow nasal cannula oxygen after thoracic surgery - A randomized prospective clinical pilot trial. *J Crit Care* 2017; 40: 225-8.
26. Cuquemelle E, Pham T, Papon JF, Louis B, Danin PE, Brochard L: Heated and humidified high-flow oxygen therapy reduces discomfort during hypoxemic respiratory failure. *Respir Care* 2012; 57: 1571-7.
27. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T, et al.: Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomised controlled trial (OPERA). *Intensive Care Med* 2016; 42: 1888-98.
28. Guitton C, Ehrmann S, Volteau C, et al.: Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2019.
29. Jaber S, Monnin M, Girard M, et al.: Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1877-87.
30. Jones PG, Kamona S, Doran O, Sawtell F, Wilsher M: Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study. *Respir Care* 2016; 61: 291-9.
31. Rittayamai N, Tscheikuna J: Use of high-flow nasal Cannula for acute Dyspnea and hypoxemia in the emergency department. *Respir Care* 2015; 60: 1377-82.
32. 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 - journal of the american medical association* 2018; 320: 2099-107.
33. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, et al.: Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016; 315: 1354-61.
34. Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, et al.: High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: a Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2017; 70: 465-72.e2.
35. Semler MW, Janz DR, Lentz RJ, et al.: Randomized Trial of Apneic Oxygenation during Endotracheal Intubation of the Critically Ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 273-80.
36. Song HZ, Gu JX, Xiu HQ, Cui W, Zhang GS: The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clinics (sao paulo, brazil)* 2017; 72: 562-7.
37. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al.: High-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; 19.

**Versionsnummer: 1.0**

**Erstveröffentlichung: 06/2021**

**Nächste Überprüfung geplant: 06/2024**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**

**21.05.2024: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.05.2026**