

Efficacia dell'ossigenoterapia con le cannule nasali ad alto flusso nella prevenzione della reintubazione del paziente critico: revisione della letteratura

■ **FILIPPO BINDA¹, MARCO IOTTI², ILEANA ADAMINI³, ALESSANDRO GALAZZI¹**

¹ Infermiere - Area Terapie Intensive, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano, Italia

² Infermiere - Pronto Soccorso Generale, ASST Santi Paolo e Carlo - Milano, Italia

³ Responsabile Infermieristico - Area Terapie Intensive e Blocchi Operatori, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano, Italia

RIASSUNTO

Introduzione: l'insufficienza respiratoria post-estubazione si verifica in circa il 10-20% dei pazienti sottoposti a estubazione programmata che necessitano la reintubazione entro 48-72 ore. L'ossigenoterapia con le cannule nasali ad alto flusso (HFNC) o la ventilazione non invasiva (NIPPV) possono ridurre il rischio di reintubazione.

Obiettivo: valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia con HFNC nel paziente adulto per la prevenzione del rischio di reintubazione tracheale.

Materiali e metodi: è stata effettuata una revisione della letteratura consultando le banche dati Pubmed, Cinahl e Cochrane, limitando la ricerca agli articoli pubblicati negli ultimi 5 anni.

Risultati: sono stati identificati 6 articoli, tutti trial randomizzati controllati. Gli studi confrontano l'utilizzo dell'ossigenoterapia con HFNC versus quella convenzionale o la NIPPV come prima linea di trattamento post-estubazione e arruolano sia pazienti medici che chirurgici. Tutti gli studi riportano come outcome principale il tasso di reintubazione che è inferiore nei pazienti sottoposti a ossigenoterapia con HFNC mentre non risulta essere diverso negli studi che hanno confrontato l'ossigenoterapia con HFNC versus l'uso della NIPPV. Non ci sono differenze significative per gli altri outcome secondari analizzati (mortalità e durata della degenza in terapia intensiva).

Conclusioni: l'ossigenoterapia con HFNC potrebbe ridurre il tasso di reintubazione nei pazienti adulti nonostante non mostri alcun beneficio sulla riduzione della mortalità o sulla durata delle degenze in terapia intensiva. Può essere considerata come una valida alternativa della NIPPV grazie ai risultati clinici simili e al miglior livello di comfort.

Parole chiave: ossigenoterapia, ventilazione non invasiva, terapia intensiva.

Effectiveness of high flow nasal cannula oxygen therapy to prevent reintubation risk in critical patient: a literature review

■ **FILIPPO BINDA¹, MARCO IOTTI², ILEANA ADAMINI³, ALESSANDRO GALAZZI¹**

¹ Nurse - Intensive Care Department, Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italia

² Nurse - Emergency Room, ASST Santi Paolo e Carlo - Milan, Italia

³ Head Nurse - Intensive Care Department and Operating Rooms Foundation IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milan, Italia

ABSTRACT

Introduction: post-extubation respiratory failure occurs in 10-20% of patients after extubation and requires reintubation within 48 to 72 hours. High-flow nasal cannula (HFNC) oxygen therapy or non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) may reduce the risk of reintubation.

Objective: to evaluate the efficacy of HFNC oxygen therapy in the adult patients to prevent the risk of endotracheal reintubation.

Materials and methods: a literature review was performed on Pubmed, Cinahl and Cochrane database. Only articles published in the last 5 years have been included.

Results: all 6 articles identified are randomized controlled trials. The studies compare the use of HFNC versus conventional oxygen therapy (COT) or NIPPV as the first post-extubation treatment and enroll both medical and surgical patients. The main outcome of each study is a lower reintubation ratio in patients undergoing HFNC oxygen therapy, while in the comparison between HFNC and NIPPV the reintubation ratio is the same. There is no significant advantage for ICU mortality and ICU length of stay.

Conclusions: compared with COT, HFNC oxygen therapy could reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation, despite showing no benefit in mortality or ICU length of stay. It could be considered a valid alternative to NIPPV thanks to the equivalent clinical outcomes and the higher level of comfort.

Keywords: oxygen inhalation therapy, noninvasive ventilation, intensive care units

REVISIONE DELLA LETTERATURA

PERVENUTO IL 10/09/2018

ACCETTATO IL 15/01/2019

Corrispondenza per richieste:Binda Filippo filippo.binda@policlinico.mi.it

Gli autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

LITERATURE REVIEW

RECEIVED 10/09/2018

ACCEPTED ON 15/01/2019

Correspondence:Binda Filippo filippo.binda@policlinico.mi.it

The authors declare that there is no conflict of interest.

INTRODUZIONE

L'insufficienza respiratoria post-estubazione si verifica in circa il 10-20% dei pazienti sottoposti a estubazione programmata che necessitano la reintubazione entro 48-72 ore, la maggior parte entro le prime 24 ore^[1,2]. La reintubazione è associata ad outcome sfavorevoli: incremento del rischio di sviluppare la polmonite associata alla ventilazione, aumento del tasso di mortalità e allungamento dei tempi di ricovero in terapia intensiva e in ospedale^[3,4].

La ventilazione non invasiva a pressione positiva (NIPPV) può prevenire l'insufficienza respiratoria post-estubazione ed evitare la reintubazione se applicata subito dopo l'estubazione^[5,6]. Inoltre, anche le linee guida più recenti ne raccomandano l'utilizzo preventivo nei pazienti con alto rischio di reintubazione^[7]. Tuttavia, l'impiego della NIPPV dipende in larga misura dalla cooperazione e dall'accettazione del paziente. Circa il 10-15% dei pazienti infatti non riesce a tollerare la NIPPV per problemi legati all'interfaccia della maschera, nonostante le regolazioni della tensione della cinghia di fissaggio, il riposizionamento e la prova di maschere diverse. Gli altri problemi associati all'utilizzo della maschera comprendono la presenza di lesioni cutanee al volto, l'aerofagia, l'incapacità di gestire le secrezioni tracheo-bronchiali e le elevate perdite aeree dovute al posizionamento scorretto della maschera^[8,9]. Queste problematiche possono quindi ostacolare l'uso della NIPPV nella pratica clinica.

L'ossigenoterapia con cannule nasali ad alto flusso (HFNC) è un sistema di erogazione dell'ossigeno, riscaldato e umidificato, nel quale viene impostata una FiO_2 variabile ed un flusso di gas tale da essere superiore al picco di flusso inspiratorio del paziente^[10]. L'elevata velocità del flusso erogato (fino a 60 L/min) può generare un modesto effetto PEEP all'interno delle vie aeree oltre a migliorare l'ossigenazione, facilitare la clearance delle secrezioni bronchiali e ridurre il lavoro respiratorio^[11]. La comprovata efficacia clinica, associata alla facilità d'utilizzo e al buon livello di tollerabilità, può costituire un'alternativa maggiormente efficace rispetto ad altre metodiche di ossigenazione/ventilazione per ridurre il rischio di reintubazione nel paziente critico adulto^[12].

OBIETTIVI

Lo scopo di questa revisione della letteratura è valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia con HFNC nel paziente adulto per la prevenzione del rischio di reintubazione tracheale. In particolare, si vuole comparare l'efficacia di alcune metodiche di ossigenazione/ventilazione, come l'ossigenoterapia convenzionale (COT) o NIPPV versus l'ossigenoterapia con HFNC. Le pubblicazioni selezionate sono state analizzate per indagare i seguenti outcome: tasso di reintubazione, durata del ricovero in terapia intensiva e tasso di mortalità.

INTRODUCTION

Post-extubation respiratory failure occurs in 10-20% of patients after extubation and requires reintubation within 48 to 72 hours, the most part within the first 24 hours^[1,2]. Reintubation is associated to poor outcomes: high risk of developing ventilatory-associated pneumonia, increased mortality rate and longer length of ICU and hospital stay^[3,4].

Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NIPPV) may prevent post-extubation respiratory failure and avoid reintubation if it's applied soon after extubation^[5,6]. In addition, according to the most recent guidelines, preventive NIPPV was recommend in patients with high risk of reintubation^[7]. However, the use of NIPPV depends on patient cooperation and acceptance. Approximately 10-15% of patients fail to tolerate NIPPV due to mask-related problems, despite adjustments to the fixing strap tension, repositioning and testing different masks. The other problems associated with using the mask include face skin damages, aerophagia, difficult clearance of secretion and the air loss due to the incorrect positioning of the mask^[8,9]. These problems might block the usage of NIPPV in clinical practice.

High-flow nasal cannula (HFNC) is a technique of oxygen delivering, which delivers heated and humidified oxygen with a variable set of FiO_2 and a gas flow higher than the patient's inspiratory flow peak^[10]. The high speed flow delivered (up to 60 L/min) can generate a low level of positive end expiratory pressure (PEEP) as well as improves oxygenation and facilitate secretion clearance^[11]. Because of the widely proved clinical efficacy together with good patient tolerance, HFNC can be considered a valid option respect to other oxygenation / ventilation methods to reduce the reintubation risk in critically ill adult patient^[12].

OBJECTIVE

This study aimed to evaluate the efficacy of HFNC oxygen therapy in adult patients to prevent the risk of reintubation. In detail, the study compares the effects of other ventilation methods, such as conventional oxygen therapy (COT) or NIPPV, versus HFNC oxygen therapy. Selected publications were analyzed to investigate the following outcomes: rate of reintubation, length of ICU stay and mortality rate.

MATERIALI E METODI

È stata effettuata una revisione della letteratura consultando le principali banche dati biomediche quali PubMed, Cinahl e Cochrane Library, limitando la ricerca degli articoli dall'anno 2013 ad oggi. La stringa di ricerca è stata composta combinando le keywords oppure, quando disponibili, i termini Mesh con gli operatori booleani "AND" e "OR". I termini utilizzati per la ricerca includono: "Respiratory Insufficiency" [Mesh], "Oxygen Inhalation Therapy/methods" [Mesh], "High Flow Nasal Cannula", "HFNC", "Respiration, Artificial" [Mesh], "NIPPV", "Noninvasive Ventilation", "Oxygen Therapy", "Intubation, Intratracheal" [Mesh], "Extubation". Questa revisione si conforma alla metodologia PRISMA per la conduzione e il reporting delle revisioni sistematiche^[13].

Il PICO framework (**Tabella 1**) riassume il quesito di ricerca.

Tabella 1. PICO

Descrizione	PICO framework
Popolazione	Paziente adulto con insufficienza respiratoria post-estubazione
Intervento	Ossigenoterapia con cannule nasali ad alto flusso
Confronto	Ventilazione non invasiva o ossigenoterapia convenzionale
Outcome	Rischio di reintubazione tracheale

Criteria di eleggibilità e selezione degli articoli

Gli studi clinici eleggibili sono stati identificati sulla base dei seguenti criteri: 1) pazienti sottoposti a estubazione programmata; 2) pazienti divisi in gruppo sperimentale (in cui era somministrata ossigenoterapia con HFNC) e gruppo di controllo (in cui era somministrata ossigenoterapia convenzionale o NIPPV); 3) i risultati includevano il tasso di reintubazione, la durata del ricovero in terapia intensiva e la mortalità. Sono stati esclusi tutti gli articoli non pubblicati in lingua inglese o italiana, tutti gli articoli non pertinenti o che non rispondevano chiaramente al quesito di ricerca, le pubblicazioni di studi destinati alla popolazione pediatrica e gli articoli di cui non è stato possibile reperire il full text.

Estrazione e sintesi dei dati

La rilevanza degli articoli reperiti è stata valutata in modo indipendente, con la collaborazione di un secondo valutatore, esaminando l'elenco dei titoli, gli abstract e, in un secondo momento i full text, selezionando quelli che rispettavano i criteri di inclusione; eventuali pareri discordanti sono stati risolti attraverso una discussione fra tutti i valutatori.

Valutazione qualità metodologica e del rischio di bias

L'esposizione a bias degli studi inclusi sono state valutate in base ai criteri indicati dal CONSORT Statement^[14].

RISULTATI

Con la ricerca condotta attraverso la consultazione delle banche dati indicate sono stati trovati complessivamente 174 risultati. Dopo la rimozione dei duplicati, gli articoli rimasti erano 151. Dalla lettura dei titoli sono stati identificati come pertinenti 36 articoli. Dalla lettura degli articoli full-text sono stati selezionati come rilevanti 6 studi che sono stati inclusi nella revisione (**Figura 1**). I risultati principali sono sintetizzati in **Tabella 2**.

MATERIALS AND METHODS

Three electronic database were queried to perform this literature review: PubMed, Cinahl and Cochrane Library (only the most recent relevant papers up to 2013 were selected). The search strategy was of keywords combination and MeSH terms with the Boolean operators "AND" and "OR". The research terms include: "Respiratory Insufficiency" [Mesh], "Oxygen Inhalation Therapy / methods" [Mesh], "High Flow Nasal Cannula", "HFNC", "Respiration, Artificial" [Mesh], "NIPPV", "Noninvasive Ventilation", "Oxygen Therapy", "Intubation, Intratracheal" [Mesh], "Extubation".

This review following the recommendations of PRISMA statement (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses)^[13].

The PICO framework (**Table 1**) summarizes the research.

Table 1. PICO

Description	PICO framework
Population	Adult patient with post-extubation acute respiratory failure
Intervention	High flow nasal cannula oxygen therapy
Comparison	Non-invasive ventilation or conventional oxygen therapy
Outcome	Tracheal reintubation risk

Eligibility criteria

The eligible studies have been identified by the following criteria: 1) patients undergoing planned extubation; 2) patients divided into experimental group (HFNC oxygen therapy) and control group (conventional oxygen therapy or NIPPV); 3) the outcome included reintubation rate, ICU length of stay and mortality rate. All papers not published in English or Italian have been excluded as well as the ones not relevant or not clearly corresponded to the research; also the studies that include pediatric patients and the articles not available on full text format.

Extraction and synthesis of data

The relevance of the articles was independently assessed by two researchers after examination of titles, abstracts and the full text of all articles that meeting the inclusion criteria; any disagreement on the articles evaluation was solved thanks to discussion between all evaluators.

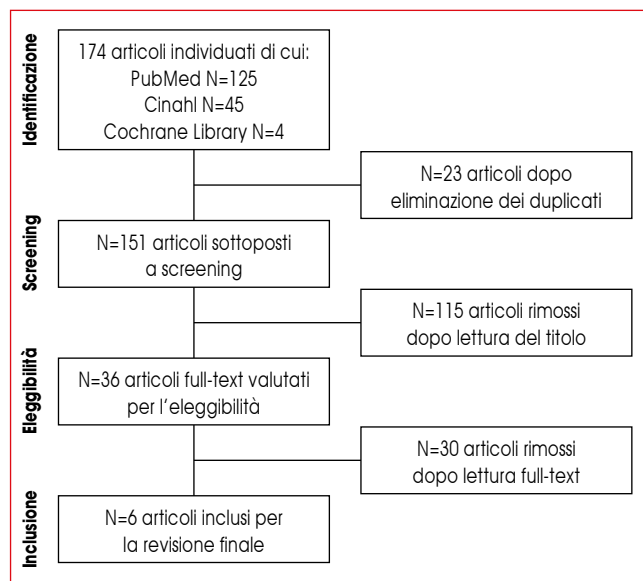
Evaluation of methodological quality and risk of bias

Exposure to bias of the studies was assessed according to the criteria indicated by the CONSORT Statement^[14].

RESULTS

About the studies identified during the research on electronic database, 174 were selected for the analysis. The first screening allowed to reduce till 151 articles after duplicates elimination. The preliminary analysis of titles permitted to select 36 relevant articles. The 6 articles included in this literature review (**Fig. 1**) have been selected after the full-text analysis. The main results are summarized in **Table 2**.

Figura 1. Flow-chart del processo di selezione



Tutti gli studi inclusi nella revisione sono trial clinici randomizzati controllati in cui è stato confrontato l'utilizzo dell'ossigenoterapia con HFNC versus la NIPPV o COT come prima linea di trattamento post-estubazione. Tre studi hanno arruolato sia pazienti medici che chirurgici^[15,16,17], uno studio pazienti dopo intervento di chirurgia cardio-toraco vascolare^[18], uno studio pazienti dopo intervento di chirurgia addominale^[19], mentre uno studio solo pazienti medici^[20]. In tutti gli studi, le caratteristiche demografiche e cliniche del gruppo sperimentale e di controllo erano comparabili. La valutazione qualitativa degli studi inclusi ha evidenziato un basso rischio di bias, ad eccezione del performance bias (trasversale a tutti gli studi) in quanto l'arruolamento dei pazienti è stato possibile solo in modalità "open-label".

Gli studi di Hernández e Stéphan, a differenza degli altri, hanno come obiettivo di verificare se l'ossigenoterapia con HFNC non sia inferiore rispetto all'utilizzo della NIPPV per prevenire l'insufficienza respiratoria post-estubazione^[17,18]. Il tasso di reintubazione viene riportato come outcome principale in tutti gli studi. Gli altri outcome secondari includono invece la mortalità, la durata della degenza in terapia intensiva, i parametri respiratori e il comfort del paziente^[15-20].

Tasso di reintubazione

In tutti gli studi il tasso di reintubazione è inferiore nei pazienti sottoposti a ossigenoterapia con HFNC mentre non risulta essere diverso negli studi di Hernández e Stéphan che hanno confrontato l'ossigenoterapia con HFNC versus l'uso della NIPPV^[17,18]. Solo negli RCT di Maggiore e Hernández la riduzione del tasso di reintubazione è però statisticamente significativa^[15,16].

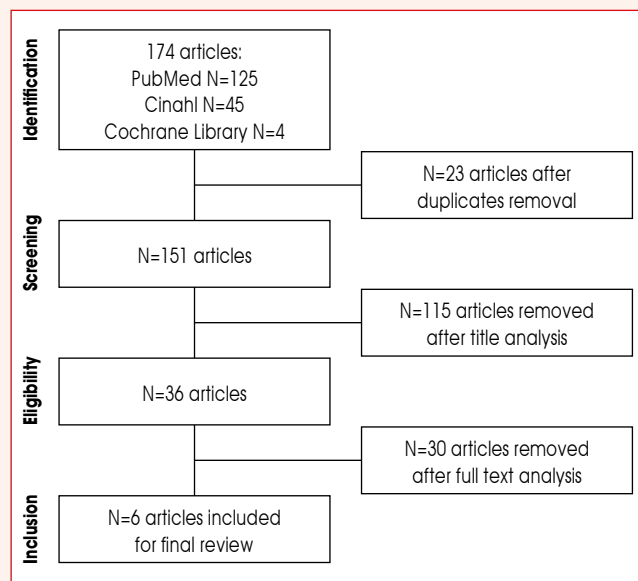
Durata ricovero in terapia intensiva

La durata della degenza in terapia intensiva nei due gruppi non evidenzia una differenza significativa negli studi analizzati ad eccezione dello studio di Hernández dove il valore mediano della degenza risulta essere inferiore nel gruppo trattato con HFNC rispetto al gruppo di controllo sottoposto a NIPPV (3 giorni, IQR 2-7 versus 4 giorni, IQR 2-9; $p=0.048$)^[17].

Tasso di mortalità in terapia intensiva

Il tasso di mortalità in terapia intensiva è sovrapponibile in entrambe i gruppi degli studi analizzati, sia nel confronto tra HFNC versus COT che versus NIPPV. Solo lo studio di Song HZ non prende in considerazione questo outcome^[20].

Figure 1. Flow-chart



All studies included in this review are randomized controlled clinical trials comparing the use of HFNC oxygen therapy versus NIPPV or COT as first post-extubation treatment. Three studies enrolled medical and surgical patients^[15,16,17], one study patients after cardio-thoracic vascular surgery^[18], one study patients after abdominal surgery^[19], while one study only medical patients^[20]. Demographic and clinical characteristics of the two groups (experimental and control group) were similar in all studies. The qualitative assessment of the studies showed a low risk of bias except for performance bias (all studies are open-label trial).

Hernández and Stéphan studies aim was to verify if HFNC oxygen therapy is not inferior to NIPPV for preventing post-extubation respiratory failure^[17,18]. Reintubation rate is the main outcome reported in all studies. The other secondary outcomes include mortality rate, length of ICU stay, respiratory parameters and patient comfort^[15-20].

Reintubation rate

Reintubation rate is lower in patients undergoing HFNC oxygen therapy while there is no any difference in the Hernández and Stéphan studies that compared HFNC oxygen therapy versus NIPPV^[17,18]. However, the reduction of reintubation rate is statistically significant only in the studies of Maggiore and Hernández^[15,16].

ICU length of stay

There is no significant difference on ICU length of stay for the two groups except for the Hernández study in which the median value of hospital stay was lower in the HFNC group compared to the NIPPV control group (3 days, IQR 2-7 versus 4 days, IQR 2-9; $p=0.048$)^[17].

ICU mortality rate

Studies have found that ICU mortality rate is the same in both groups (HFNC oxygen therapy group versus NIPPV group). Only the Song HZ study didn't analyze this outcome^[20].

Tabella 2. Sintesi delle caratteristiche degli studi inclusi

Studio	Song H-Z (2017)	Futier (2016)	Hernández (2016)	Hernández (2016)	Stéphan (2015)	Maggiore (2014)
Obiettivo	Valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia con HFNC dopo estubazione.	Valutare l'efficacia dell'ossigenoterapia con HFNC post-estubazione nei pazienti sottoposti a intervento di chirurgia addominale maggiore.	Determinare se l'ossigenoterapia con HFNC sia più efficace rispetto alla COT per prevenire la reintubazione in pazienti a basso rischio di reintubazione.	Verificare se l'ossigenoterapia con HFNC non sia inferiore alla NIPPV per la prevenzione della insufficienza respiratoria post-estubazione nei pazienti estubati ad alto rischio di reintubazione.	Determinare se l'ossigenoterapia con HFNC non sia inferiore alla NIPPV per la prevenzione dell'insufficienza respiratoria post- operatoria negli interventi di chirurgia cardio-toracica.	Confrontare effetti della ossigenoterapia con HFNC rispetto all'uso di maschera Venturi sul rapporto PaO ₂ /FiO ₂ nei pazienti affetti da patologia medica o trauma sottoposti a estubazione programmata.
Tipo di studio	RCT mono-centrico	RCT multicentrico	RCT multicentrico	RCT multicentrico	RCT di non inferiorità multicentrico	RCT open-label multicentrico
Setting	Campione di 60 pazienti arruolati nel periodo gennaio 2013 - dicembre 2014 in una terapia intensiva in Cina.	Campione di 220 pazienti arruolati nel periodo novembre 2013 - marzo 2015 in 3 differenti terapie intensive in Francia.	Campione di 527 pazienti arruolati nel periodo settembre 2012 - ottobre 2014 in 7 differenti terapie intensive in Spagna.	Campione di 604 pazienti arruolati nel periodo settembre 2012 - ottobre 2014 in differenti terapie intensive in Spagna.	Campione di 830 pazienti chirurgici arruolati nel periodo giugno 2011 - gennaio 2014 in 6 differenti terapie intensive in Francia.	Campione di 105 pazienti arruolati nel periodo novembre 2010 - aprile 2011 in 2 differenti terapie intensive in Italia.
Variabile indipendente	Somministrazione ossigenoterapia con HFNC (Optiflow™ Fisher & Paykel) dopo estubazione.	Somministrazione ossigenoterapia con HFNC (Optiflow™ Fisher & Paykel) dopo estubazione.	Somministrazione ossigenoterapia con HFNC (Optiflow™ Fisher & Paykel) dopo estubazione.	Somministrazione ossigenoterapia con HFNC (Optiflow™ Fisher & Paykel) dopo estubazione.	Somministrazione ossigenoterapia con HFNC (Optiflow™ Fisher & Paykel) dopo estubazione.	Somministrazione ossigenoterapia con HFNC (Optiflow™ Fisher & Paykel) dopo estubazione.
Variabile dipendente	COT con maschera Venturi (flusso O ₂ impostato 10 L/min).	COT erogata con maschera facciale o cannule nasali a basso flusso.	COT con maschera facciale (FiO ₂ non nota).	NIPPV con maschera full-face per almeno 4 ore al giorno (setting: PSV 8 cm H ₂ O, PEEP 4 cm H ₂ O, FiO ₂ 50%).	COT con maschera Venturi applicata per 48 ore dopo l'estubazione.	
Metodologia	30 pazienti sono stati assegnati al gruppo trattamento (utilizzo HFNC) mentre 30 pazienti al gruppo di controllo (utilizzo della COT con maschera Venturi).	108 pazienti sono stati assegnati al gruppo trattamento (utilizzo HFNC) mentre 112 pazienti al gruppo di controllo (utilizzo di COT con maschera facciale o cannule nasali a basso flusso).	264 pazienti sono stati assegnati al gruppo trattamento (utilizzo HFNC) mentre 263 pazienti al gruppo di controllo (utilizzo della COT con maschera facciale).	290 pazienti sono stati assegnati al gruppo trattamento (utilizzo HFNC) mentre 314 pazienti al gruppo di controllo (utilizzo di NIPPV).	414 pazienti sono stati assegnati al gruppo trattamento (utilizzo HFNC) mentre 416 pazienti al gruppo di controllo (utilizzo di NIPPV).	53 pazienti sono stati assegnati al gruppo trattamento (utilizzo HFNC) mentre 52 pazienti al gruppo di controllo (utilizzo della COT con maschera Venturi).
Risultati principali	Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti nei 2 gruppi sono simili. Il tasso di successo dell'ossigenoterapia con HFNC (27/30, 90%) era significativamente maggiore rispetto al gruppo COT (19/30, 63.3%) (p=0.01). I pazienti del gruppo HFNC hanno anche valori di PaO ₂ e SpO ₂ migliori a 24 ore dall'estubazione.	Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti nei 2 gruppi sono simili. L'ipossitemia post-operatoria è stata riscontrata nel 21% dei pazienti (23/108) trattati con HFNC e nel 24% dei pazienti (27/112) trattati con COT. Non c'è alcuna differenza statisticamente significativa per gli outcome secondari rilevati.	Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti nei 2 gruppi sono simili. La reintubazione entro 72 ore era inferiore nel gruppo HNC: 4.9% dei pazienti (13/264) versus 12.2% dei pazienti (32/263) trattati con COT (differenza assoluta, 7.2% [IC 95% 2.5% -12.2%]; p=0.004).	Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti nei 2 gruppi sono simili. L'ossigenoterapia con HFNC non è inferiore all'uso della NIPPV; il trattamento è risultato fallimentare nel 21,0% dei pazienti (87/414) nel gruppo HFNC versus 21,9% dei pazienti (91/416) nel gruppo NIPPV (differenza assoluta 0,9%, [IC 95% -4,9% - 6,6%]; p=0,003).	Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti nei 2 gruppi sono simili. I livelli di ossigenazione definiti dal rapporto PaO ₂ /FiO ₂ dopo 24 ore di ossigenoterapia sono migliori nel gruppo HFNC (287 ± 74 versus 247 ± 81; p=0,03). La necessità di ricorrere alla reintubazione è minore nel gruppo HFNC (4% versus 21%; p=0,01).	

Table 2. Summarize of main results

Study	Song H-Z (2017)	Futier (2016)	Hernández (2016)	Hernández (2016)	Stéphan (2015)	Maggiore (2014)
Objective	To investigate the value of HFNC oxygen therapy after extubation.	To evaluate the clinical effectiveness of preventive application of HFNC directly after elective extubation, compared with COT after major abdominal surgery.	To determine whether HFNC oxygen therapy is superior to COT for preventing reintubation in mechanically ventilated patients at low risk for reintubation.	To test if HFNC oxygen therapy is noninferior to NIPPV for preventing postextubation respiratory failure and reintubation in patients at high risk of reintubation.	To determine whether HFNC oxygen therapy was not inferior to NIPPV for preventing or resolving acute respiratory failure after cardiothoracic surgery.	To compare the effects of the Venturi mask and the HFNC on PaO ₂ /FIO ₂ ratio after extubation in medical or surgical patients.
Study type	Single centre RCT	Multicenter RCT	Multicenter RCT	Multicenter RCT	Non-inferiority multicenter RCT	Open-label multicenter RCT
Setting	60 patients were enrolled between January 2013 and December 2014 in one Chinese ICU.	220 patients were enrolled between November 2013 and March 2015 in 3 different French ICU.	527 patients were enrolled between September 2012 and October 2014 in different Spanish ICU.	604 patients were enrolled between September 2012 and October 2014 in different Spanish ICU.	830 surgical patients were enrolled between June 2011 and January 2014 in 6 different French ICU.	105 patients were enrolled between November 2010 and April 2011 in 2 different Italian ICU.
Independent variable	HFNC oxygen therapy (Optiflow™ Fisher & Paykel) after planned extubation.	HFNC oxygen therapy (Optiflow™ Fisher & Paykel) after planned extubation.	HFNC oxygen therapy (Optiflow™ Fisher & Paykel) after planned extubation.	HFNC oxygen therapy (Optiflow™ Fisher & Paykel) after planned extubation.	HFNC oxygen therapy (Optiflow™ Fisher & Paykel) after planned extubation.	HFNC oxygen therapy (Optiflow™ Fisher & Paykel) after planned extubation.
Dependent variable	COT with Venturi mask (O ₂ flow 10 L/min).	COT with face mask or low flow nasal cannula.	COT with face mask (FIO ₂ unknown).	NIPPV with full face mask for 24 hours after extubation. COT with Venturi mask during next days.	NIPPV with full face mask for at least 4 hours per day (setting: PSV 8 cm H ₂ O, PEEP 4 cm H ₂ O, FIO ₂ 50%).	COT with Venturi mask for 48 hours after the extubation.
Methods	30 patients were enrolled in the intervention group (HFNC oxygen therapy) while 30 patients in the control group (COT with Venturi mask).	108 patients were enrolled in the intervention group (HFNC oxygen therapy) while 112 patients in the control group (COT with face mask or low flow nasal cannula).	264 patients were enrolled in the intervention group (HFNC oxygen therapy) while 263 patients in the control group (COT with face mask).	290 patients were enrolled in the intervention group (HFNC oxygen therapy) while 314 patients in the control group (NIPPV).	414 patients were enrolled in the intervention group (HFNC oxygen therapy) while 416 patients in the control group (NIPPV).	53 patients were enrolled in the intervention group (HFNC oxygen therapy) while 52 patients in the control group (COT with Venturi mask).
Main results	Patient characteristics (demographic and clinical) were similar between groups. The success rate of oxygen therapy by HFNC (27/30, 90%) was significantly higher than the COT group (19/30, 63.3%) (p=0.01). In addition, the HFNC significantly improved the PaO ₂ and SpO ₂ at 24h after extubation compared to COT.	Patient characteristics (demographic and clinical) were similar between groups. Twenty-three (21%) of the 108 patients treated with HFNC 1 h after extubation had postextubation hypoxemia, compared with 27 (24%) of the 112 patients treated with COT. Other secondary outcomes also did not differ significantly between the two groups.	Patient characteristics (demographic and clinical) were similar between groups. Reintubation within 72 hours was less in the HFNC group (13 patients (4.9%) versus 32 (12.2%) in the COT group); absolute difference, 7.2% [95% CI, 2.5% to 12.2%]; p=0.004).	Patient characteristics (demographic and clinical) were similar between groups. 66 patients (22.8%) in the high-flow group versus 60 (19.1%) in the NIPPV group were reintubated (absolute difference, -3.7%, CI 95%, -9.1% - ∞). Median time to reintubation did not significantly differ.	Patient characteristics (demographic and clinical) were similar between groups. HFNC oxygen therapy was not inferior to NIPPV; the treatment failed in 87 of 414 patients with HFNC oxygen therapy (21%) and 91 of 416 patients with NIPPV (21.9%) (absolute difference, 0.9%; 95% CI, -4.9% to 6.6%; p=0.003).	Patient characteristics (demographic and clinical) were similar between groups. The PaO ₂ /FIO ₂ ratio was significantly higher with HFNC group at 24 hours (287 ± 74 versus 247 ± 81; p=0.03). Fewer patients in HFNC group required reintubation (4% versus 21%; p=0.01).

Comfort del paziente

Il livello di comfort, analizzato nello studio di Stéphan, è simile in entrambe i gruppi nel confronto tra HFNC versus NIPPV mentre la quota di pazienti che ha riportato una qualche forma di lesione cutanea al volto al secondo giorno di trattamento è maggiore nel gruppo di controllo (14.2% versus 7.5%; $p=0.05$)^[18].

DISCUSSIONE

I risultati mostrano che l'utilizzo dell'ossigenoterapia con HFNC potrebbe ridurre il tasso di reintubazione nei pazienti adulti dopo estubazione programmata rispetto all'ossigenoterapia convenzionale; mentre non si è registrata una riduzione significativa del tasso di mortalità o della durata del ricovero in terapia intensiva. L'ossigenoterapia con HFNC è una metodica di facile utilizzo, ha una buona tolleranza da parte del paziente e migliora i livelli di ossigenazione oltre a facilitare la clearance delle secrezioni bronchiali^[10]. Tuttavia, occorre distinguere il tipo di confronto sia per le caratteristiche differenti dei pazienti inclusi negli studi sia per la diversa tipologia di supporto. I risultati di questa revisione sono infatti diversi rispetto a quelli di revisioni precedenti che non hanno trovato differenze tra HFNC e COT, in quanto gli articoli selezionati sono molto recenti e la popolazione oggetto di studio include pazienti (sia medici che chirurgici) sottoposti a estubazione programmata dopo un periodo di ventilazione meccanica invasiva^[21,22]. Questa potrebbe essere una ragione per cui il tasso di reintubazione risulta essere inferiore in quanto l'insufficienza respiratoria era in una fase di risoluzione al momento dell'estubazione. Un altro motivo potrebbe essere legato al fatto che i pazienti post-operati arruolati in alcuni studi avevano effettivamente un basso rischio di reintubazione legato alla stabilità delle condizioni cliniche^[23].

L'utilizzo della NIPPV riduce il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria nei pazienti dopo l'estubazione se comparata ad altre forme di ossigenoterapia^[24]; tuttavia il confronto tra HFNC e le diverse metodiche di NIPPV richiede una riflessione più approfondita. Le due terapie hanno differenze fondamentali in quanto ogni dispositivo possiede sia vantaggi che limiti. Innanzitutto, il comfort è significativamente maggiore nell'ossigenoterapia con HFNC, così come migliore è il grado di tolleranza del device rispetto alle diverse maschere utilizzate per la NIPPV: ciò consente un uso ininterrotto nelle 24 ore, un vantaggio significativo che giustifica l'utilizzo della terapia con HFNC come alternativa alla NIPPV^[25]. Il supporto fornito dalla NIPPV o HFNC non dovrebbero poi ritardare la reintubazione in caso di insufficienza respiratoria ipossiémica post-estubazione: nella pratica clinica, l'insuccesso della NIPPV in pazienti ipossici è infatti associato ad un esito peggiore e sarebbe quindi opportuno definire i limiti del supporto erogato con HFNC per evitare il rischio di aumento della mortalità in questa categoria di pazienti^[26].

Lo studio di Hernández et al. rappresenta un importante contributo alla implementazione della terapia con HFNC nel processo post-estubazione dei pazienti ad alto rischio^[17]; nella pratica clinica l'utilizzo di HFNC (in alcune categorie di pazienti) può rappresentare un vantaggio da associare ad altre forme di ventilazione impiegabili durante il corso della giornata^[27]. I risultati incoraggianti ottenuti dal confronto HFNC versus NIPPV per prevenire la reintubazione post-estubazione nei pazienti a rischio dovrebbero essere confermati però con altri studi prima di venire generalizzati: una popolazione maggiormente omogenea di pazienti nel periodo post-estubazione dovrebbe essere studiata in quanto l'applicazione della NIPPV può fornire risultati diversi in base alla popolazione considerata.

CONCLUSIONI

L'ossigenoterapia con HFNC, rispetto alla COT, potrebbe ridurre il tasso di reintubazione nei pazienti adulti nonostante non mostri alcun beneficio sul tasso di mortalità o sulla durata delle degenze in terapia intensiva. Può essere inoltre considerata come una valida alternativa

Patient comfort

Comfort score (analyzed only by Stéphan) is similar in both group while the proportion of patients with skin breakdown was significantly more common in the NIPPV group after 24 hours (14.2% versus 7.5%, $p = 0.05$)^[18].

DISCUSSION

The results showed that HFNC oxygen therapy could decrease the rate of reintubation in adult patients after extubation compared with COT; however, it could not decrease the ICU mortality or the ICU length of stay.

HFNC is an excellent oxygen therapy due to its appealing capacity in easy usage, good tolerance and oxygenation improvement as well as facilitating the clearance of secretions^[10].

However, it is necessary to distinguish between enrolled patients' characteristics and the different respiratory support. The results of this review were totally different from the previous analyses which found no difference between HFNC and COT, in fact the most recent studies are included and the focus of this research was on the patients after extubation and surgery, while the other two analyses also included patients before mechanical ventilation^[21,22].

A reason to explain the lower reintubation rate is that the respiratory failure was in resolution at the time of extubation; another reason could be that surgical post-operative patients enrolled in some studies actually had a low risk of reintubation linked to the stability of clinical conditions^[23]. It has been reported that NIPPV could reduce the risk of respiratory failure in patients after extubation^[24]; however the comparison between HFNC and NIPPV required a deep reflection. Compared to NIPPV, HFNC therapy is associated with a higher patient comfort and a higher tolerance to the device; it allows an uninterrupted use of the therapy during a 24-hour period, a considerable advantage that justifies the use of HFNC therapy as an alternative to NIPPV^[25]. In case of hypoxemic post-extubation respiratory failure, the use of NIPPV or HFNC should not delay the endotracheal re-intubation: in clinical practice, NIPPV failure in hypoxic patients is associated with worse outcome and it would be appropriate to define the limits of the support provided with HFNC to avoid the risk of increasing mortality in this category of patients^[26].

Hernández et al. study gave an important contribution to the implementation of HFNC oxygen therapy in post-extubation high-risk patients^[17]; in the clinical practice, the use of HFNC can be associated to other forms of ventilation^[27]. Good results obtained from the comparison between HFNC versus NIPPV to prevent reintubation in high risk patients should be confirmed with other studies before being generalized: more homogenous population should be studied during post-extubation period because NIPPV may provide different results according to the population included in the studies.

CONCLUSIONS

Compared with COT, HFNC could reduce rate of reintubation in patients after extubation, in spite of no benefit in ICU mortality or ICU length of stay. It can be considered as a reliable alternative of NIPPV due to similar clinical outcomes and better comfort and compliance.

della NIPPV grazie ai risultati clinici simili e al miglior livello di comfort e tollerabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. THILLE AW, BOISSIER F, BEN GHEZALA H, ET AL. *Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study.* Crit Care Med. 2015;43(3):613-20.
2. FRUTOS-VIVAR F, FERGUSON ND, ESTEBAN A, ET AL. *Risk factors for extubation failure in patients following a successful spontaneous breathing trial.* Chest. 2006;130(6):1664-71.
3. THILLE AW, HARROIS A, SCHORTGEN F, ET AL. *Outcomes of extubation failure in medical intensive care unit patients.* Crit Care Med 2011;39:2612-18.
4. FRUTOS-VIVAR F, ESTEBAN A, APEZTEGUIA C, ET AL. *Outcome of reintubated patients after scheduled extubation.* J Crit Care 2011;26:502-509.
5. BURNS KE, MEADE MO, PREMJI A, ET AL. *Noninvasive positive-pressure ventilation as a weaning strategy for intubated adults with respiratory failure.* Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD004127.
6. FERRER M, SELLARÉS J, VALENCIA M, ET AL. *Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial.* Lancet. 2009; 374(9695):1082-8.
7. SCHMIDT GA, GIRARD TD, KRESS JP, ET AL. *Liberation from mechanical ventilation in critically ill adults: executive summary of an official American Thoracic Society clinical practice guideline.* Chest. 2017;151(1):160-5.
8. HILL NS. *Complications of noninvasive ventilation.* Respir Care. 2000; 45(5):480-1.
9. ESTEBAN A, FRUTOS-VIVAR F, FERGUSON ND, ET AL. *Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation.* N Engl J Med 2004;350:2452-2460.
10. LEE JH, REHDER KJ, WILLIFORD L, ET AL. *Use of high-flow nasal cannula in critically ill infants, children and adults: a critical review of the literature.* Intensive Care Med. 2013; 39(2):247-57.
11. WARD JJ. *High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients.* Respir Care 2013;58:98-122.
12. FERNANDEZ R, SUBIRA C, FRUTOS-VIVAR F, ET AL. *High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial.* Ann Intensive Care. 2017;7(1):47.
13. MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ET AL. *Linee guida per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi: il PRISMA Statement.* Evidence. 2015;7(6).
14. SCHULZ KF, ALTMAN DG, MOHER D, THE CONSORT GROUP. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials.* BMC Med. 2010 Mar;8(1):18.
15. MAGGIORE SM, IDONE FA, VASCHEITO R, ET AL. *Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome.* Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(3):282-8.
16. HERNÁNDEZ G, VAQUERO C, GONZÁLEZ P, ET AL. *Effect of post-extubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low risk patients: a randomized clinical trial.* JAMA. 2016;315(13):1354-61.
17. HERNÁNDEZ G, VAQUERO C, COLINAS L, ET AL. *Effect of post-extubation high-flow nasal cannula vs noninvasive ventilation on reintubation and post-extubation respiratory failure in high risk patients: a randomized clinical trial.* JAMA. 2016;316(15):1565-74.
18. STÉPHAN F, BARRUCAND B, PETIT P, ET AL. *High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial.* JAMA. 2015;313(23):2331-9.
19. FUTIER E, PAUGAM-BURIZ C, GODET T, ET AL. *Effect of early post-extubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicentre randomized controlled trial.* Intensive Care Med. 2016;42(12):1888-98.
20. SONG H-Z, GU J-X, XIU H-Q, ET AL. *The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure.* Clinics. 2017;72(9):562-567.
21. NEDEL WL, DEUSCHENDORF C, MORAES RODRIGUES FILHO E. *High-flow nasal cannula in critically ill subjects with or at risk for respiratory failure: a systematic review and meta-analysis.* Respir Care. 2017;62(1):123-32.
22. CORLEY A, RICKARD CM, AITKEN LM, ET AL. *High-flow nasal cannula for respiratory support in adult intensive care patients.* Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD010172.
23. NUGENT K. *Post-extubation management of patients at high risk for reintubation.* J Thorac Dis 2016;8(12):E1679-E1682.
24. RABBAT A, BLANC K, LEFEBVRE A, ET AL. *Nasal high flow oxygen therapy after extubation: the road is open but don't drive too fast!* J Thorac Dis 2016;8(12):E1620-E1624.
25. MAURI T, GALAZZI A, BINDA F ET AL. *Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula.* Crit Care. 2018;22(1):120.
26. THILLE AW, CONTOU D, FRAGNOLI C, ET AL. *Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors.* Crit Care 2013;17:R269.
27. FRAT J-P, BRUGIERE B, RAGOT S, 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.