



Fokus Beatmung, Sauerstofftherapie und Weaning

Intensivmedizinische Studien aus 2020/2021

Mascha O. Fiedler¹ · C. J. Reuß² · M. Bernhard³ · C. Beynon⁴ · A. Hecker⁵ · C. Jungk⁴ · C. Nusschag⁶ · D. Michalski⁷ · T. Brenner⁸ · M. A. Weigand¹ · M. Dietrich¹

¹Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

²Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

³Zentrale Notaufnahme, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

⁴Neurochirurgische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁵Klinik für Allgemein- Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Gießen, Deutschland

⁶Klinik für Endokrinologie, Stoffwechsel und klinische Chemie/Sektion Nephrologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁷Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

⁸Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Einleitung. Die Beatmungsmedizin und extrakorporale Lungenersatzverfahren von kritisch erkrankten Patienten rückten aufgrund der COVID-19-Pandemie seit März 2020 auf Intensivstationen weltweit in den Vordergrund. Viele Patienten erlitten nach einer Infektion mit dem SARS-CoV-2 eine Hypoxie, die zu unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung führte. Daten aus Wuhan, China [1], und der Lombardei, Italien [2], zeigten, dass eine Minderheit (7 % bzw. ~16 %) der Patienten im weiteren Verlauf eine Einweisung auf die Intensivstation benötigte, fast durchgängig wegen akutem hypoxämischen respiratorischen Versagen. Während anfängliche Berichte darauf hindeuteten, dass die Sterblichkeit auf der Intensivstation recht hoch war [1], berichteten nachfolgende Kohorten über wesentlich niedrigere Sterblichkeitsraten [3–6], die mit den Sterblichkeitsraten vor COVID-19 bei mittelschwerem bis schwerem ARDS übereinstimmen [7]. Die häufigste schwere Manifestation von COVID-19 auf der Intensivstation ist das akute Atemnotsyndrom („acute respiratory distress syndrome“, ARDS), klinisch definiert durch akut einsetzende Hypoxämie, Nachweis von bilateralen, milchglasartigen Trübungen im Thorax-CT, die nicht eindeutig

durch Herzversagen verursacht wurden, und eine Hypoxämie, die bei einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von mindestens 5 cm H₂O anhält [8].

Nachfolgende Studien aus dem Jahr 2020/2021 sollen einen Überblick über das Management von kritisch kranken Patienten geben, die eine respiratorische Insuffizienz entwickelt haben.

Originalpublikation

Grieco DL, Menga LS, Cesareno M et al (2021) Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. JAMA, published March 25 2021 [9]

Anwendung von nichtinvasiven Beatmungsstrategien. Die überwältigenden Anforderungen an die globalen Ressourcen der Intensivstationen, die während der Wellen der SARS-CoV-2-Pandemie zu beobachten waren, haben das Interesse an der Anwendbarkeit alternativer Beatmungsunterstützungen verstärkt. Die am häufigsten eingesetzten Verfahren sind die High-Flow-nasale-Sauerstoffgabe (HFNO) und die nichtinvasive Beatmung (NIV). Bei der HFNO wird erwärmter und befeuchteter Sauerstoff über eine



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

großvolumige Nasenkanüle verabreicht, typischerweise mit einem Fluss zwischen 30 und 60l/min. Nach einer vielbeachteten Studie mit 310 Patienten aus 2015, die eine Verringerung der 90-Tage-Sterblichkeit bei der Anwendung der HFNO im Vergleich zu anderen nichtinvasiven Sauerstofftherapien (aber nicht Helm-NIV) nachwies, hat sich die HFNO auf vielen Intensivstationen durchgesetzt [10]. Bei der NIV wird der Patient entweder über eine Gesichtsmaske oder einen Helm an das Beatmungsgerät angeschlossen. Grieco et al. [9] verglichen in einer multizentrischen, randomisierten klinischen Studie die frühe 48h andauernde Anwendung von Helm-NIV mit HFNO bei Patienten mit COVID-19. Der primäre Endpunkt waren die Tage ohne Beatmungsunterstützung nach 28 Tagen. Insgesamt 109 Patienten mit moderater bis schwerer Hypoxämie wurden zwischen Oktober und Dezember 2020 rekrutiert. Es wurden klar definierte Kriterien für ein Behandlungsversagen (Intubation) verwendet, und ein protokollierter Ansatz zur Entwöhnung von jeder Behandlung fand Anwendung. Die Studie ergab letztendlich keinen Unterschied bei den Tagen ohne Atemunterstützung nach 28 Tagen (20 Tage [Interquartilsbereich IQR: 0–25] für Helm-NIV vs. 18 Tage [IQR: 0–22] für HFNO, $p=0,26$). Einige klinisch wichtige sekundäre Ergebnisse unterschieden sich zwischen den Gruppen: eine signifikant niedrigere Inzidenz von Intubationen in der Helm-NIV-Gruppe (30 vs. 51% für HFNO, $p=0,03$), und die mediane Anzahl der Tage ohne invasive mechanische Beatmung innerhalb von 28 Tagen war in der Helm-NIV-Gruppe signifikant höher als in der HFNO-Gruppe (28 Tage [IQR: 13–28] vs. 25 Tage [IQR: 4–28], $p=0,04$). Diese wichtige Studie ist die erste, die Helm-NIV vs. HFNO bei Patienten mit einer relativ homogenen Ursache für akutes hypoxämisches respiratorisches Versagen („acute hypoxemic respiratory failure“, AHRF) direkt verglichen hat. Zu den Stärken der Studie gehören die Standardisierung des Einsatzes von Helm-NIV, das minimale „crossover“ und die standardisierte Bestimmung des Behandlungsversagens und der Entwöhnung von der Behandlung. Die Studie zeigt zwar im primären Endpunkt keinen Unterschied, aber aus der Perspektive der Ressourcen-

zuweisung während einer Pandemie ist sie wichtig, da Patienten möglicherweise vor der invasiven Beatmung bewahrt werden könnten. Größere Studien sind hier aber notwendig, um dies zu bestätigen. Darüber hinaus zeigte die Studie einen erheblichen Rückgang des Anteils der intubierten Patienten in der Helm-NIV-Gruppe. Dieser Befund ist faszinierend und bedarf einer weiteren Auswertung. Ein Mechanismus, der diese Beobachtung erklären könnte, ist eine effektivere Alveolarrekrutierung mit Helm-NIV im Vergleich zur HFNO. Wenn sich die Sauerstoffversorgung und die Atemarbeit verbessern (beides Kriterien für die Intubation), würde man weniger Intubationen erwarten. Einige Unterschiede kristallisierten sich jedoch zwischen den Interventionsgruppen während der Studie heraus. Es gab eine höhere Inzidenz der Bauchlagerung in der HFNO-Gruppe (60 vs. 0%) und einen höheren Einsatz von Sedativa in der Helm-NIV-Gruppe im Vergleich zur HFNO-Gruppe (37 vs. 18%). Die Ursachen und Auswirkungen dieser Kobehandlungsunterschiede sind schwer zu beurteilen. Auch in der Untergruppe der Patienten, bei denen eine der beiden nichtinvasiven Beatmungsunterstützungen versagte, hatten die Patienten in der Helm-NIV-Gruppe eine höhere 28-Tage-Mortalität (50%; 8/16) im Vergleich zu denen in der HFNO-Gruppe (36%; 10/28). Dies ist wahrscheinlich auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung bei den helmgestützten NIV-Versagern zurückzuführen. Angesichts der Schwierigkeiten bei der genauen Messung der Tidalvolumina bei der Helm-NIV ist es jedoch möglich, dass die Patienten in der Helm-NIV-Gruppe, bei denen die Behandlung versagte, während der assistierten Spontanatmung schädlich hohen Tidalvolumina ausgesetzt waren [10, 11]. Als Ergänzung sei darauf hingewiesen, dass die Ärzte der Studiengruppe bereits eine langjährige Erfahrung in der Anwendung von Helm-NIV hatten, und daher könnte die Verallgemeinerbarkeit auf weniger erfahrene Zentren durch einen hohen Schulungsbedarf eingeschränkt sein. Helmbeatmungsprogramme werden nicht über Nacht entwickelt; die Lernkurve ist möglicherweise für eine schnelle Akzeptanz innerhalb eines kurzen Zeitraums nicht förderlich. Darüber

hinaus ist die Helm-NIV nicht ohne Risiken, einschließlich Kohlendioxidrückatmung, Klaustrophobie und Zyklusdysynchronie [12].

Die Studie von Grieco et al. [9] untermauert die potenzielle Rolle der Helm-NIV bei der Behandlung von AHRF. Obwohl weitere Studien erforderlich sind, ist bereits ersichtlich, dass die Verwendung von HFNO in erfahrenen Händen sicher und wirksam ist. Es bleibt aber unklar, welche Zielgruppe für die helmgestützte NIV ideal ist. Die endgültige Antwort könnte sein, dass die Suche nach einer „generellen“ nichtinvasiven Lösung für alle Patienten mit AHRF der falsche Ansatz ist. Es gibt wahrscheinlich nicht die eine Strategie, die für alle Patientensubtypen, für alle Schweregrade der AHRF und für alle zukünftigen Phänotypen verallgemeinerbar ist. Die COVID-19-Pandemie hat die heterogene Natur der respiratorischen Insuffizienz, sogar innerhalb eines verursachenden Erregers, deutlich gemacht [13].

Da viele Studien unter Akronymen „gehandelt“ werden, gibt [Tab. 1](#) einen Überblick über die im vergangenen Jahr erschienenen Studien unter gleichzeitiger Nennung der jeweiligen Akronyme (sofern vorhanden).

Intubation und Anwendung von invasiven Beatmungsstrategien. Spezifische Auslöser für eine Intubation bei kritisch kranken Patienten mit hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz sind nach wie vor umstritten und liegen größtenteils im Ermessen und in der Erfahrung des Arztes. Indikationen sind u.a. erhöhte Atemarbeit (z.B. Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, Tachypnoe), persistierende Hypoxämie trotz zusätzlicher Sauerstoffzufuhr, Agitiertheit/veränderter mentaler Status, der eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff ausschließt, und der Verlauf einer sich verschlimmernden Hypoxämie [14]. Zu Beginn der COVID-19-Pandemie wurde zunächst die frühe Intubation aufgrund der Befürchtung einer hohen Aerosollast befürwortet. Die Ansteckungsgefahr für das Personal wurde nach Intubation als geringer erachtet, und die Beatmung durch Konnexion an ein geschlossenes Beatmungssystem schien zunächst die optimale Behandlung der Hypoxie und erhöhten Atemarbeit zu sein

Tab. 1 In den Jahren 2020/2021 erschienene intensivmedizinische Studien und die Bedeutung der Akronyme			
Akronym	Bedeutung des Akronyms	Originaltitel der Studie	Ergebnis – kurz zusammengefasst
HENIVOT	The Helmet Noninvasive Ventilation Versus High-Flow Oxygen Therapy in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Trial	Effect of helmet non-invasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial	Bei Patienten mit COVID-19 und mäßiger bis schwerer Hypoxämie führte die Behandlung mit nichtinvasiver Helmbeatmung im Vergleich zu nasalem High-Flow-Sauerstoff zu keinem signifikanten Unterschied bei der Anzahl der Tage ohne Atemunterstützung innerhalb von 28 Tagen. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Auswirkungen auf andere Ergebnisse zu bestimmen, einschließlich der Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation
STYLETO	The STYLET for Orotracheal Intubation Trial	Effect of the use of an endotracheal tube and stylet versus an endotracheal tube alone on first-attempt intubation success: a multicentre, randomised clinical trial in 999 patients	In dieser multizentrischen, randomisierten Studie (32 Intensivstationen in Frankreich) mit 999 kritisch kranken Erwachsenen, die sich einer trachealen Intubation unterziehen mussten, war die Verwendung eines Stylets zur trachealen Intubation sicher und führte zu einem signifikant höheren Intubationserfolg beim ersten Versuch als die Verwendung eines Trachealtubus allein
INTUBATE	Impact and Best Practices of Airway Management in Critically Ill Patients	Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries	Eine internationale, multizentrische, prospektive Kohortenstudie, die konsekutiv kritisch kranke Patienten einschloss, die sich vom 01.10.2018 bis zum 31.07.2019 (der 28.08.2019 war die letzte Nachuntersuchung) in einer Convenience-Stichprobe von 197 Standorten aus 29 Ländern auf 5 Kontinenten einer trachealen Intubation auf den Intensivstationen (ICU), Notaufnahmen und Stationen unterzogen. Zusammenfassend wurden häufig schwerwiegende unerwünschte periintubative Ereignisse – insbesondere kardiovaskuläre Instabilität – beobachtet
PRoVENT-COVID	PRactice of VENTilation in COVID-19 study	Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study	Eine nationale, multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie, die auf 18 Intensivstationen in den Niederlanden durchgeführt wurde. 553 Patienten wurden innerhalb eines Monats im Jahr 2020 eingeschlossen. Bei Patienten mit COVID-19, die während des ersten Monats des Ausbruchs in den Niederlanden invasiv beatmet wurden, wurde weitgehend eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen und niedrigem „driving pressure“ angewandt, und häufig wurde eine Bauchlagerung durchgeführt. Der angewandte PEEP variierte stark, obwohl die Compliance des Atmungssystems durchweg niedrig war. Die Ergebnisse dieser nationalen Studie bilden die Grundlage für neue Hypothesen und die Berechnung der Stichprobengröße für künftige Studien zur invasiven Beatmung bei COVID-19
HOT-ICU	Handling Oxygenation Targets in the ICU	Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure	In dieser multizentrischen Studie wurden 2928 erwachsene Patienten, die kurz zuvor auf der Intensivstation aufgenommen worden waren (≤ 12 h vor der Randomisierung) und die mindestens 10 l Sauerstoff/min in einem offenen System erhielten oder einen Anteil an inspiriertem Sauerstoff von mindestens 0,50 in einem geschlossenen System aufwiesen, nach dem Zufallsprinzip für maximal 90 Tage einer Sauerstofftherapie mit einem p_aO_2 von entweder 60 mm Hg (Gruppe mit niedrigerer Oxygenierung) oder 90 mm Hg (Gruppe mit höherer Oxygenierung) zugeteilt. Der primäre Endpunkt war der Tod innerhalb von 90 Tagen. Schlussendlich führte ein niedrigeres Oxygenierungsziel bei Patienten auf der Intensivstation mit akutem hypoxämischen Atemversagen nicht zu einer niedrigeren Sterblichkeit nach 90 Tagen als ein höheres Oxygenierungsziel
DEXA-ARDS	Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome	Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial	Eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie in einem Netzwerk von 17 Intensivstationen in ganz Spanien bei Patienten mit nachgewiesenem mittelschwerem bis schwerem ARDS. Zwischen dem 28.03.2013 und dem 31.12.2018 wurden 277 Patienten rekrutiert, wovon 139 Patienten nach dem Zufallsprinzip der Dexamethason- und 138 der Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Die Studie wurde vom Gremium für die Überwachung der Datensicherheit wegen einer zu geringen Teilnehmerzahl gestoppt, nachdem mehr als 88 % (277/314) der geplanten Stichprobengröße erfasst worden waren. Die frühzeitige Verabreichung von Dexamethason könnte die Dauer der mechanischen Beatmung und die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit nachgewiesenem mittelschwerem bis schwerem ARDS verringern

[3]. Letzterer Punkt stellte sich jedoch rasch als ein Trugschluss heraus, da die Mortalität der Patienten unter invasiver Beatmung nicht gesenkt werden konnte [4].

Wie bei anderen Formen der Ateminsuffizienz gibt es jedoch keine spezifischen objektiven Grenzwerte, die diese Entscheidung zur endotrachealen Intubation leiten. Die Entscheidung muss auf der Grundlage des individuellen klinischen Urteils des Arztes getroffen werden. Die Intubation von Intensivpatienten stellt unabhängig von der Erkrankung eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar und hat höhere Komplikationsraten als im OP [15, 16].

Originalpublikation

Jaber S, Rollé A, Godet T et al (2021) (2021) Effect of the use of an endotracheal tube and stylet versus an endotracheal tube alone on first-attempt intubation success: a multicentre, randomised clinical trial in 999 patients. *Intensive Care Med* 47(6):356–466 (Jun) [17]

Die häufigste Aufnahme­diagnose auf der Intensivstation ist die akute respiratorische Insuffizienz [17]. Die Autoren Jaber et al. [17] untersuchten in ihrer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie auf insgesamt 32 Intensivstationen in Frankreich den Unterschied zwischen einer endotrachealen Intubation mit einem Führungsstab (Stylet) im Vergleich zur Intubation ohne Hilfsmittel. Die Verwendung eines vorgeformten Führungsstabs wurde vorgeschlagen, um die Erfolgsrate beim ersten Versuch der endotrachealen Intubation („first-pass success“) zu erhöhen. Die Studie wurde von Oktober 2019 bis März 2020 durchgeführt. Es konnten insgesamt 999 Patienten ≥ 18 Jahre eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt war die erfolgreiche Intubation beim ersten Versuch. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit Komplikationen im Zusammenhang mit der endotrachealen Intubation, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, d.h. traumatische Verletzungen im Zusammenhang mit der Atemwegssicherung.

Ein erfolgreicher erster Intubationsversuch erfolgte bei 392 Patienten (78,2%) in der Gruppe mit Trachealtubus + Stylet und bei 356 (71,5%) in der Gruppe mit Trachealtubus allein (absolute Risikodiffe-

renz: 6,7; 95%-KI: 1,4–12,1; relatives Risiko, 1,10; 95%-KI: 1,02–1,18; $p = 0,01$). Insgesamt 194 Patienten (38,7%) in der Gruppe Trachealtubus + Stylet hatten Komplikationen im Zusammenhang mit der trachealen Intubation, verglichen mit 200 Patienten (40,2%) in der Gruppe Trachealtubus allein (absolute Risikodifferenz: – 1,5; 95%-KI: – 7,5 bis 4,6; relatives Risiko, 0,96; 95%-KI: 0,83–1,12; $p = 0,64$). Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lag bei 4,0% bzw. 3,6% (absolute Risikodifferenz: 0,4; 95%-KI: – 2,0 bis 2,8; relatives Risiko, 1,10; 95%-KI: 0,59–2,06; $p = 0,76$).

Die Stärken der Studie waren das Studiendesign, welches eine Randomisierung zum Ausgleich von Baseline-Confoundern und die Durchführung der Studie an mehreren Zentren zur Erhöhung der Generalisierbarkeit beinhaltete. Die Anwender wurden nicht nach ihrer bisherigen Erfahrung ausgewählt. Es handelte sich um eine pragmatische Studie mit einer einfachen Fragestellung, die Aufschluss über die Wirksamkeit der Verwendung von Stylets (Führungsstäbe) unter realen Bedingungen gibt. Darüber hinaus war die Rate fehlender Daten gering, was zu einer guten internen Validität der Ergebnisse beitrug. Eine Schwäche der Studie war die nichtmögliche Verblindung der Intervention. Der Erfolg des ersten Intubationsversuches wurde primär durch den Nachweis einer Kapnographie dargestellt, jedoch verwendeten nur rund 85% in jeder Gruppe die Kapnographie. Dies ist eine erstaunliche und gefährlich niedrige Rate der Kapnographieanwendung, da aus Sicherheitsaspekten eine 100%-Kapnographie­rate angestrebt werden muss. Einige unerwünschte Ereignisse (Schwierigkeiten, Verletzungen) wurden vom Anwender selbst gemeldet. Dies könnte dazu führen, dass eher weniger Ereignisse gemeldet wurden, als in der Realität geschehen sind („underreporting“). Das periinterventionelle Management lag im Ermessen der behandelnden Teams. Man könnte argumentieren, dass dies einen größeren Risikofaktor für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen darstellt (z. B. die Wahl der verwendeten Medikamente) als die Verwendung eines Stylets. In beiden Gruppen wurden rund 58% der Intubationen von Anästhe-

sisten durchgeführt – dies spiegelt nicht die Praxis auf allen Intensivstationen wider.

Zusammenfassend zeigt diese multizentrische, randomisierte Studie bei kritisch kranken Erwachsenen, dass die Verwendung eines Stylets zur endotrachealen Intubation zu einem signifikant höheren Erfolg beim ersten Intubationsversuch als die Verwendung eines Trachealtubus allein führt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Verwendung eines Trachealtubus mit Stylet bei einem von 15 kritisch kranken Patienten ein Scheitern der Atemwegssicherung im ersten Intubationsversuch verhindern würde.

Originalpublikation

Russotto V, Myatra SN, Laffey JG et al (2021) Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. *JAMA* 2021:1164–1172

Die Notwendigkeit der Intubation von Patienten führt unweigerlich zur invasiven Beatmung und zur Aufnahme und/oder Weiterbehandlung auf einer Intensivstation. Bisher war sehr wenig über Komplikationen während der Intubation bekannt. Russotto et al. [16] sammelten prospektiv Daten zu konsekutiven Patienten, die sich über einen Zeitraum von 8 Wochen (von Oktober 2018 bis Juli 2019) in 197 Krankenhäusern in 29 Ländern auf 5 Kontinenten einer Atemwegssicherung außerhalb des OP unterzogen.

Die Autoren zielten darauf ab, die Häufigkeit klinischer Ereignisse zu verstehen, die während oder nach der Intubation auftraten, damit verbundene Risikofaktoren zu identifizieren und zu untersuchen, ob diese Periintubationsereignisse mit der Mortalität assoziiert waren. Bei 2964 Patienten, die intubiert wurden, kam es innerhalb von 30 min nach der Intubation bei 42,6% zu einer kardiovaskulären Instabilität, bei 9,3% zu einer schweren Hypoxämie und bei 3,1% zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand. Welche sedierenden Medikamente verwendet wurden, ob Muskelrelaxanzien verabreicht wurden, die Positionierung des Patienten, die Verwendung von direkter oder Videolaryngoskopie, und wie der Erfolg der Intubation bestätigt wurde, variierten deutlich über die gesamte Kohorte. Ebenso unterschieden sich die Ressourcen bei den Intubationen (z. B. wurden 53%

von einem einzigen Kliniker betreut, der potenziell in der Lage war, die Intubation durchzuführen, während bei 47 % zwei oder mehr Kliniker anwesend waren). Darüber hinaus hatten Patienten, bei denen ein oder mehr unerwünschte Ereignisse während der Intubation auftraten, eine höhere Sterblichkeitsrate als Patienten, bei denen dies nicht der Fall war (40,7 vs. 26,3 %), obwohl die höhere Rate darauf zurückzuführen sein könnte, dass diese Patienten eine schwerere Erkrankung hatten. Rusotto et al. [16] stellten fest, dass klinische Ereignisse in Europa (48,5 %), Nordamerika (47,5 %) und Südamerika (47,6 %) fast bei der Hälfte, in Afrika jedoch nur bei 30,3 % der Intubationen auftraten.

Die Studie zeigt uns im internationalen Vergleich die Machbarkeit einer groß angelegten Datensammlung, die zu relativ großen und vielfältigen Kohorten mit klinischen Details führte. Es mag einfacher erscheinen, sich ausschließlich auf die in elektronischen Gesundheitsakten verfügbaren Daten zu verlassen, doch werden diese Akten weltweit nicht flächendeckend verwendet, und selbst dort, wo sie verwendet werden, fehlen oft viele der für diese Studien erforderlichen Daten (z. B. klinische Ereignisse zum Zeitpunkt der Intubation, Einstellungen für die invasive mechanische Beatmung). Des Weiteren tragen diese internationalen, multizentrischen Studien dazu bei, ein vollständigeres Bild der invasiven mechanischen Beatmung weltweit zu erhalten. Diese Informationen können für die klinische Prognose herangezogen werden (Burns et al. bestätigen z. B., dass etwa eine von 10 Extubationen fehlschlägt [18]). Darüber hinaus könnten solche epidemiologischen Basisdaten hilfreich sein, um den klinischen Fortschritt zu messen und Interventionsstudien, die auf eine Änderung der Praxis abzielen, genauer auszuwerten.

Rusotto et al. [16] zeigen in einer großen, internationalen Stichprobe kritisch kranker Patienten, die endotracheal intubiert wurden, dass schwerwiegende kardiopulmonale Ereignisse eine häufige Komplikation der Intubation darstellen.

Originalpublikation

Botta M, Tsonas AM, Pillay J et al (2021) Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2021, published online Oct 23 [19]

Die Behandlung von ARDS im Rahmen von COVID-19 unterscheidet sich nicht wesentlich von der Standard-ARDS-Behandlung [20]. Bereits vor der COVID-19-Pandemie war bekannt, dass das ARDS ein breites Spektrum an klinischen und pathologischen Merkmalen aufweist [21, 22]. Die maschinelle Beatmung ist eine nicht nur auf eine einzige Krankheit ausgerichtete Therapie und bleibt damit ein individuell ausgerichteter Behandlungsansatz. Darüber hinaus spiegeln bevölkerungsbezogene Daten nicht unbedingt einzelne Patienten mit unterschiedlichen Phänotypen und Komorbiditäten wider [23, 24]. Die Entwicklung von Strategien zur Behandlung von Patienten mit ARDS wird durch die große Heterogenität der Erkrankung erschwert; die ARDS-Sterblichkeit ist daher nach wie vor hoch [7]. Das Konzept der lungenprotektiven Beatmung (mit einem Tidalvolumen (V_T) von 4–6 ml/kg idealem errechnetem Körpergewicht („predicted body weight“, PBW), um den Plateaudruck (p_{PLAT}) unter 30 cm H₂O zu halten) stellt den derzeitigen Behandlungsstandard dar [25, 26]. Der Zusammenhang zwischen V_T und Sterblichkeit ist bei Patienten mit geringerer Compliance des Atmungssystems („respiratory system compliance“, C_{RS}) stärker ausgeprägt, was darauf hindeutet, dass es wichtig ist, das V_T bei jedem Patienten entsprechend der noch möglichen Belüftung der Lunge zu steuern [23].

Botta et al. [19] beschrieben in einer nationalen, multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie das Beatmanagement in einer großen Kohorte von Patienten mit COVID-19 ($n=553$), die mechanisch beatmet wurden [19]. Der häufigste Beatmodus am ersten Tag der invasiven Beatmung war die druckkontrollierte Beatmung, gefolgt von der volumenkontrollierten Beatmung. Das mediane Tidalvolumen betrug 6,3 ml/kg des errechneten idealen Körpergewichtes (PBW) (IQR: 5,7–7,1), und 289 (58 %) von 501 Patienten hatten ein Tidalvolumen

≤ 6 ml/kgPBW. Der mittlere PEEP lag bei 14,0 cm H₂O (IQR: 11,0–15,0), der Driving pressure bei 14,0 cm H₂O (IQR: 11,2–16,0) und die mediane Lungen-Compliance betrug 31,9 ml/cm H₂O (IQR: 26,0–39,9), mit einer nahezu normalen Verteilung. Der Medianwert von p_aO_2/F_iO_2 lag bei 158,8 mm Hg (IQR: 128,6–200,5), wobei 46 (9 %) der 541 Patienten einen p_aO_2/F_iO_2 von weniger als 100 mm Hg aufwiesen. In den ersten 4 Tagen der Beatmung wurden 283 (53 %) von 530 Patienten mindestens einmal in die Bauchlage („prone position“) verbracht, mit einer medianen Dauer von 13,0 h (IQR: 10,5–18,0).

Die Studie liefert wichtige Daten zu den Beatmungseinstellungen in dieser Patientengruppe und zeigt, dass hohe Tidalvolumina am ersten Tag der Beatmung mit einem höheren Risiko der 28-Tage-Mortalität verbunden sein könnten. Diese Daten bekräftigen die Auffassung, dass bei ARDS-Patienten niedrige Tidalvolumina verwendet werden sollten, insbesondere wenn eine geringe Lungen-Compliance gemessen wird. Es fehlen zur Unterstützung der Aussage aber noch weitere prospektive randomisierte Daten.

Kritisch zu betrachten in dieser Studie ist die Anwendung von unterschiedlichen Beatmodi, die, für sich genommen, eine gewisse Expertise von Intensivmedizinern verlangen, bezüglich der Einstellung der lungenprotektiven Parameter. Ungewöhnlich ist, dass es offensichtlich keine Probleme mit einer Hyperkapnie gab. Die Minutenventilation bei mechanisch beatmeten kritisch kranken Patienten liegt häufig bei 150 ml/min und kgPBW oder darüber, im Gegensatz zu chirurgischen Patienten, die im OP mechanisch beatmet werden (bei denen die Minutenventilation bei 100 ml/min ideal errechnetem KG liegt) [27]. Wenn bei Patienten mit COVID-19-assoziiertem ARDS ein Tidalvolumen von 6 ml/kgPBW festgelegt wird, sollte eine Atemfrequenz ≥ 25 Beatmungshübe/min verwendet werden, um eine Minutenventilation von 150 ml/min und kgPBW zu erreichen, damit eine angemessene CO₂-Elimination möglich ist. Bei Botta et al. [19] lag die Minutenventilation im Median bei 126 ml/min und kgPBW. Unklar bleibt, ob mit diesen niedrigen Atemfrequenzen (20/min im Median) die Totraumventilation der Atemwege

und der Beatmungsschläuche ausreichend überwunden werden konnte [28]. Allerdings wurden nur in den ersten 4 Tagen zu definierten Zeitpunkten Beatmungsparmeter erhoben und schlussendlich der Median errechnet.

Insgesamt bleibt bemerkenswert, dass Botta et al. [19] innerhalb eines Monats in nationaler interdisziplinärer Zusammenarbeit eine erhebliche Anzahl an Daten von COVID-19-Patienten zusammentragen und auswerten konnten [19].

Applikation von Sauerstoff bei kritisch kranken Patienten mit hypoxischer respiratorischer Insuffizienz.

Patienten, die mit akuter hypoxischer respiratorischer Insuffizienz auf die Intensivstation eingeliefert werden, erhalten häufig einen hohen Anteil von extern appliziertem Sauerstoff (inspiratorische Sauerstofffraktion, F_iO_2), was zu einem hohen arteriellen partiellen Sauerstoffgehalt (p_aO_2) führt. In einigen klinischen Studien wurde eine solche Therapie mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht [7, 29, 30]. In den klinischen Praxisleitlinien werden jedoch aufgrund der spärlichen Evidenz keine Empfehlungen für Sauerstoffziele bei erwachsenen Patienten auf der Intensivstation gegeben [31], abgesehen von der Situation beim ARDS, wo ein konservativer Bereich (p_aO_2 55–80 mm Hg) auf der Grundlage historischer Daten aus der ARDSnet-Studie angenommen [32] und in den Leitlinien etabliert wurde.

In jüngster Zeit wurde eine Reihe von Studien zum Thema Oxygenierung bei beatmeten Patienten durchgeführt, die zu widersprüchlichen Ergebnissen führten. Die OXYGEN-ICU-Studie hat zwar gezeigt, dass niedrigere Oxygenierungsziele (S_pO_2 94–98%, p_aO_2 70–100 mm Hg) zu einem Mortalitätsvorteil führen, doch wies die Studie eine Reihe methodischer Probleme auf [33]. Die ICU-ROX-Studie wies keinen Unterschied in den beatmungsfreien Tagen zwischen konservativer und üblicher Sauerstofftherapie nach [34]. Die LOCO₂-Studie zeigte keinen Unterschied in der 28-Tage-Mortalität zwischen liberalen und konservativen Oxygenierungszielen bei Patienten mit ARDS. Die Analyse der sekundären Ergebnisse deutete jedoch darauf hin, dass die konservativen Ziele möglicherweise schädlich sind [35].

Originalpublikation

Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A et al (2021) Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2021(384):1301–1311 [31]

Die HOT-ICU-Studie, eine randomisierte, kontrollierte, internationale und multizentrische Studie, untersucht die wichtige klinische Frage zu liberalen, verglichen mit konservativen, Sauerstoffregimen auf der Intensivstation. Es wurden von Juni 2017 bis August 2020 insgesamt 2928 Erwachsene mit akutem hypoxämischem Atemversagen randomisiert einer von 2 Sauerstofftherapien zugewiesen, die einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) von 60 mm Hg (Gruppe mit niedrigerer Sauerstoffzufuhr) oder 90 mm Hg (Gruppe mit höherer Sauerstoffzufuhr) anstrebten. In der Gruppe mit niedrigerer Sauerstoffzufuhr lag der Medianwert des p_aO_2 etwa 10 mm Hg über dem Zielwert (70,8 mm Hg; IQR: 66,6–76,5), während der Medianwert in der Gruppe mit höherer Sauerstoffzufuhr näher am Zielwert lag (93,3 mm Hg; IQR: 87,1–98,7). Der primäre Endpunkt, die Sterblichkeit nach 90 Tagen, unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (niedrigere vs. höhere Oxygenierung: 42,9 vs. 42,4%, $p=0,64$). Der Prozentsatz der Tage, an denen die Patienten ohne lebenserhaltende Maßnahmen lebten, die Tage, an denen sie nach der Entlassung aus dem Krankenhaus noch lebten, und unerwünschte Ereignisse, einschließlich intestinaler Ischämien, waren ebenfalls nicht unterschiedlich. Somit führte die Vorgabe eines niedrigeren Oxygenierungsniveaus von 60 mm Hg nicht zu einer niedrigeren 90-Tage-Sterblichkeit im Vergleich zur Vorgabe eines höheren Oxygenierungsniveaus von 90 mm Hg. Die Festlegung eines konservativen Oxygenierungsziels führt im Gegensatz zu den Ergebnissen der LOCO₂-Studie nicht zu einer Zunahme von unerwünschten Ereignissen.

Die Oxygenierungsziele für die Interventions- und Kontrollgruppen der HOT-ICU-Studie liegen innerhalb des allgemein akzeptierten Bereichs für Intensivpatienten. Dennoch liegen bei den Ergebnissen die beiden Mediane der Gruppen sehr nah aneinander, wodurch schlussendlich kein Unterschied zwischen den Sauerstoffregimen erkennbar ist. Erwähnenswert ist, dass

es bei der Therapie mit niedrigerer Sauerstoffzufuhr nicht zu einer Hypoxie kam, weil ein niedrigerer p_aO_2 angestrebt wurde.

Das Durchschnittsalter der Population war hoch, ein großer Teil hatte medizinische Vorerkrankungen, und 20% wiesen eine COPD auf. Ein hoher Anteil der Patienten hatte ein ARDS, ein niedriges p_aO_2 - F_iO_2 -Verhältnis (Horowitz-Quotient), und die Gesamtmortalität in dieser Population war höher als erwartet. Die Ergebnisse dieser Studie gelten möglicherweise nicht für Populationen mit niedrigem Risiko und hypoxämischer Ateminsuffizienz anderer Genese.

Die Interpretation dieser Daten für die klinische Praxis ist komplex. Eine Überlegung ist, dass die COVID-19-Pandemie zu einer noch nie dagewesenen Nachfrage nach einer Sauerstofftherapie geführt hat. Auf Intensivstationen, auf denen die Sauerstoffvorräte begrenzt sind, bieten die Daten aus der HOT-ICU-Studie eine vernünftige Grundlage für die Entscheidung zur Umsetzung einer konservativen Sauerstofftherapie.

Medikamentöser Therapieansatz.

Es gibt weiterhin keine bewährte spezifische pharmakologische Behandlung für Patienten mit ARDS. Die Wirksamkeit von Kortikosteroiden bei ARDS bleibt umstritten. Die theoretische Begründung für eine Steroidtherapie bei ARDS i. Allg. beruht auf der Beobachtung, dass diese Krankheit durch eine übermäßige Lungenentzündung gekennzeichnet ist, und dass Glukokortikoide bei einer Vielzahl von entzündlichen Erkrankungen durch pleiotrope Wirkungen von Nutzen sind [36, 37]. Allerdings üben Glukokortikoide bei schwer kranken Patienten eine Vielzahl komplexer Wirkungen aus, und die genaue mechanistische Grundlage für die Wirkungen einer Steroidbehandlung bei ARDS muss noch geklärt werden. Die Geschichte der Steroidstudien bei ARDS erstreckt sich über etwa 3 Jahrzehnte [38] und kann hier nicht umfassend wiedergegeben werden, aber zusammengefasst unterstützen frühere Daten nicht die Verwendung von hochdosierten „Stoß“-Therapien [39–42]. Spätere Studien mit niedrig dosierten Schemata zeigten einen Nutzen, der sich in einem rascheren Wea-

ning von der mechanischen Beatmung [43, 44] widerspiegelte, aber keinen Nutzen bezüglich der Mortalität erbrachte. Der Therapieansatz mit Kortikosteroiden bekam eine immer wichtigere Rolle bei der Behandlung von schwerem COVID-19-ARDS.

Originalpublikation

Villar J, Ferrando C, Martínez D et al (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020 [45]

Villar et al. [45] hatten mit ihrer Studie zum Ziel, die Auswirkungen von Dexamethason bei Patienten mit ARDS zu bewerten. Hierbei sollte die Frage beantwortet werden, ob die Therapie die pulmonale und systemische Entzündung verändert und zu einer Verkürzung der Dauer der mechanischen Beatmung und der Sterblichkeit führen könnte.

Es handelt sich um eine multizentrische Studie aus Spanien. Es wurden nur Patienten aufgenommen, deren p_aO_2 - F_iO_2 -Verhältnis nach 24 h Beatmungsoptimierung noch < 200 mm Hg war. Dieses Einschlusskriterium wurde gewählt, um zu vermeiden, dass Patienten mit Pseudo-ARDS eingeschlossen werden. Es zeigte sich ein homogenes Patientenkollektiv in den beiden Studiengruppen. 77 % der Patienten hatten entweder eine Pneumonie oder eine Sepsis. Die Patienten wurden 5 Tage lang mit 20 mg Dexamethason i.v. behandelt, gefolgt von 10 mg täglich für die nächsten 5 Tage (wobei das Steroid abgesetzt wurde, wenn die Patienten extubiert wurden). Der primäre Endpunkt war die Anzahl der beatmungsfreien Tage bis Tag 28 nach Einschluss.

Zwischen dem 28.03.2020 und dem 31.12.2020 wurden 277 Patienten rekrutiert und 139 Patienten nach dem Zufallsprinzip der Dexamethason- und 138 der Kontrollgruppe zugeteilt. Die Studie wurde vom Data Safety Monitoring Board wegen einer zu geringen Einschlussrate gestoppt, nachdem mehr als 88 % (277/314) der geplanten Stichprobengröße eingeschlossen worden waren. Die durchschnittliche Anzahl der beatmungsfreien Tage war in der Dexamethasongruppe höher als in der Kontrollgruppe (Unterschied zwi-

schen den Gruppen 4,8 Tage [95 %-KI: 2,57–7,03]; $p < 0,0001$). Nach 60 Tagen waren 29 (21 %) Patienten in der Dexamethasongruppe und 50 (36 %) Patienten in der Kontrollgruppe verstorben (Unterschied zwischen den Gruppen: $-15,3$ % ($-25,9$ bis $-4,9$); $p = 0,0047$). Der Anteil der unerwünschten Ereignisse unterschied sich nicht signifikant zwischen der Dexamethason- und der Kontrollgruppe. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die frühzeitige Verabreichung von Dexamethason die Dauer der mechanischen Beatmung und die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit nachgewiesenem mittelschwerem bis schwerem ARDS verringern könnte.

Die wichtigste Einschränkung der Studie ist, dass sie nicht verblindet war. Angesichts der Gleichheit der Steroide und der starken Endpunkte ist dies jedoch wahrscheinlich vernachlässigbar. Auffällig waren die geringe Durchführung einer Bauchlagerung bei ARDS-Patienten und kein vorgeschriebenes Protokoll für die Durchführung des Prozederes. Schlussendlich wurden an jedem Standort in Spanien nur durchschnittlich 3 Patienten/Jahr rekrutiert, was möglicherweise zu einer Verzerrung der Auswahl geführt hat.

Frühe Expertenmeinungen sprachen sich zunächst gegen den routinemäßigen Einsatz von Kortikosteroiden bei COVID-19 aus [46]. Vor diesem Hintergrund wurden unlängst die ersten Ergebnisse der RECOVERY-Studie veröffentlicht [47]. Die RECOVERY-Studie ist eine mehrarmige, offene Plattformstudie, in der eine Reihe spezifischer Therapien für COVID-19 bei hospitalisierten Patienten getestet wurde. Die Patienten erhielten Dexamethason (6 mg täglich für bis zu 10 Tage, $n = 2104$) oder die übliche Behandlung ($n = 4321$) mit dem primären Endpunkt der 28-Tage-Gesamtsterblichkeit. Die Studie ergab eine absolute Risikoreduktion von 3 % zugunsten der Steroidgruppe; ein Nutzen, der je nach Grad der Atemunterstützung variierte, wobei der Nutzen bei mechanisch beatmeten Patienten größer war (absolute Risikoreduktion: 12 %) und bei Patienten, die keinen Sauerstoff benötigten, tendenziell eher schädlich war. Mit der Einschränkung, dass die Daten zur Langzeitmortalität noch ausstehen, und dass die Mortalität in der Kontrollgruppe am

oberen Ende der berichteten Bereiche lag, unterstützen diese Ergebnisse eine therapeutische Wirkung von Glukokortikoiden bei schwerer COVID-19-Pneumonie.

Extrakorporale Membranoxygenierung. Patienten mit anhaltender Hypoxämie oder inakzeptablem Atemwegsdruck trotz Optimierung der Beatmungseinstellungen, neuromuskulärer Blockade, Bauchlage und inhalativer pulmonaler Vasodilatoren gelten als Patienten mit „refraktärem“ ARDS. In solchen Fällen sollte die Einleitung einer venovenösen extrakorporalen Membranoxygenierung (vv-ECMO) oder die Verlegung in ein Zentrum, in dem diese Therapie verfügbar ist, in Betracht gezogen werden [48, 49]. Die Studiendaten zur Frage des Zeitpunkts der ECMO-Einleitung sind uneinheitlich und komplex, deuten aber auf verbesserte Ergebnisse bei refraktärem ARDS hin [48–50]. Die Leitlinien der American Society of Artificial Internal Organs (ASAIO) empfehlen i. Allg. die Einleitung der ECMO bei COVID-19-Patienten erst nach dem Versagen weniger invasiver Therapien, einschließlich mechanischer Beatmung und Bauchlagerung [51]. Da die ECMO-Therapie mit einem sehr hohen Ressourcenverbrauch [52] verbunden ist und die Ressourcen im Rahmen eines SARS-CoV-2-Anstiegs begrenzt sein können, können sich die Kriterien für die Einleitung einer ECMO-Therapie im Rahmen von COVID-19 von den Kriterien für ein ARDS ohne COVID-19 unterscheiden. Die *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) hat Richtlinien [53] veröffentlicht, die den dynamischen Charakter der ECMO-Triage betonen und den Leitsatz hervorheben, dass ressourcenintensive Therapien auf Patienten ausgerichtet werden sollten, die am ehesten davon profitieren. Aus diesem Grund schlagen die Leitlinien übliche Kriterien für die Einleitung der ECMO vor, solange die Krankenhäuser im Rahmen ihrer normalen Kapazitäten arbeiten, und strengere Kriterien (Vorrang für jüngere Patienten, Patienten mit Einzelorganversagen und Patienten mit Nicht-COVID-19-Indikationen, die nachweislich von der ECMO profitieren), wenn die Kapazitäten überlastet sind. Zu den absoluten Kontraindikationen für die ECMO bei COVID-19 gehören nach den ELSO-Leitlinien ei-

ne begrenzte Lebenserwartung, klinische Gebrechlichkeit, mechanische Beatmung über 10 Tage, Unverträglichkeit von Antikoagulation, schwere neurologische Schäden oder schweres Multiorganversagen [54]. Zu den relativen Kontraindikationen gehören ein Body-Mass-Index (BMI) >40 kg/m², eine Immunschwäche und eine Mehrfachcatecholamintherapie, die nicht für eine venoarterielle Versorgung infrage kommt [54]. Die Entscheidung für eine ECMO-Unterstützung sollte multidisziplinär getroffen werden und die Prognose des Patienten, die Verfügbarkeit von Ressourcen und Komorbiditäten berücksichtigen.

Originalpublikation

Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS et al (2020) Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 396(10257):1071–1078 [55]

Mehrere große Gesundheitsorganisationen empfehlen nach Beachtung oben genannter Kriterien den Einsatz der ECMO bei COVID-19-bedingtem akutem hypoxämischem Atemversagen. In den ersten Berichten über den Einsatz der ECMO bei Patienten mit COVID-19 wurde jedoch eine sehr hohe Sterblichkeitsrate beschrieben. Es folgte diese große internationale Kohortenstudie zur ECMO bei COVID-19, um diesem Phänomen nachzugehen [55]. Anhand der Daten des ELSO-Registers haben Barbaro et al. [55] die Epidemiologie, den Krankenhausverlauf und die Ergebnisse von Patienten im Alter von 16 Jahren oder älter mit bestätigter COVID-19 beschrieben, bei denen zwischen dem 16.01.2020 und dem 01.05.2020 in 213 Krankenhäusern in 36 Ländern eine ECMO-Unterstützung eingeleitet wurde. Das primäre Ergebnis war der Tod im Krankenhaus in einer Zeit-zu-Ereignis-Analyse, die 90 Tage nach Einleitung der ECMO bewertet wurde. Die Autoren wandten ein multivariablen Cox-Modell an, um zu untersuchen, ob Patienten- und Krankenhausfaktoren mit der Sterblichkeit im Krankenhaus verbunden waren. In diese Studie wurden die Daten von 1035 Patienten mit COVID-19 aufgenommen, die eine ECMO-Unterstützung erhielten. Davon blieben 67 (6%)

im Krankenhaus, 311 (30%) wurden nach Hause oder in ein Akutrehabilitationszentrum entlassen, 101 (10%) wurden in ein Langzeitakutpflegezentrum oder an einen nicht näher bezeichneten Ort entlassen, 176 (17%) wurden in ein anderes Krankenhaus entlassen, und 380 (37%) starben. Die geschätzte kumulative Krankenhausmortalität 90 Tage nach Einleitung der ECMO betrug 37,4% (95%-KI: 34,4–40,4). Die Sterblichkeit lag bei 39% (380/968) der Patienten, deren endgültiger Endpunkt der Tod oder die Entlassung aus dem Krankenhaus war. Der Einsatz der ECMO zur Kreislaufunterstützung war unabhängig mit einer höheren Sterblichkeit im Krankenhaus verbunden („hazard ratio“, HR: 1,89, 95%-KI: 1,20–2,97). In der Untergruppe der Patienten mit COVID-19, die eine (venovenöse) ECMO zur Beatmung erhielten und bei denen ein ARDS festgestellt wurde, betrug die geschätzte kumulative Krankenhausmortalität 90 Tage nach Beginn der ECMO 38,0% (95%-KI: 34,6–41,5). Bei Patienten mit COVID-19, die eine ECMO erhielten, lag sowohl die geschätzte Sterblichkeit 90 Tage nach der ECMO als auch die Sterblichkeit bei denjenigen, deren endgültiger Endpunkt der Tod oder die Entlassung war, unter 40%. Diese Daten aus 213 Krankenhäusern weltweit liefern eine verallgemeinerbare Schätzung der ECMO-Mortalität bei COVID-19. Diese Ergebnisse stimmen auch mit früher berichteten Überlebensraten bei akutem hypoxämischem Atemversagen überein [48, 50] und unterstützen die aktuellen Empfehlungen, dass Zentren mit Erfahrung in der ECMO deren Einsatz bei refraktärem COVID-19-bedingtem Atemversagen in Betracht ziehen sollten.

Kritisch an der Studie ist, dass das ELSO-Register die übermittelten Daten nicht extern validiert hat. Ebenfalls fand keine Überprüfung statt, ob alle konsekutiven, zwischen dem 16.01.2020 und dem 01.05.2020 eingeleiteten Fälle übermittelt wurden. Das ELSO-Register enthält nicht die Daten aller ECMO-Fälle weltweit; die Daten werden von einer Untergruppe der am ELSO-Register teilnehmenden Zentren gesammelt. Diese Zentren wurden ausgewählt und mussten über die nötigen Ressourcen verfügen, um Patientendaten zu übermitteln, insbesondere während der Pandemie. Obwohl die Überlebens-

analysen für den primären Endpunkt der Sterblichkeit die unvollständige Nachbeobachtung berücksichtigen, könnte die gemeldete Prävalenz von Komplikationen während der ECMO unterschätzt worden sein, da nicht alle Patienten ihre ECMO-Therapie zum Zeitpunkt der Berichterstattung abgeschlossen hatten.

Jüngst veröffentlichten Karagiannidis et al. [56] eine kritische Analyse zur hohen Sterblichkeit im Krankenhaus bei COVID-19-Patienten, die in Deutschland eine ECMO erhalten hatten [56]. Sie berichten über unverzerrte und unselektierte Follow-up-Schadensdaten der größten deutschen gesetzlichen Krankenkasse (AOK) mit insgesamt 768 COVID-19-ECMO-Patienten, die zwischen Februar und Dezember 2020 in Krankenhäusern in Deutschland aufgenommen wurden. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten schlossen die Krankenhausbehandlung ab und wurden entweder tot oder lebendig aus dem Krankenhaus entlassen. Leider lag die Sterblichkeit im Krankenhaus bei 73%. Die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten im Alter zwischen 18 und 49 Jahren lag bei 56%, bei 50 bis 59 Jahren bei 67%, bei 60 bis 69 Jahren bei 83% und über 69 Jahre bei 88%.

Die Daten der Autorengruppe bestätigen, dass die Behandlung auf der Intensivstation bei schwer kranken COVID-19-Patienten mit hohem Sterblichkeitsrisiko länger Ressourcen und Personal auf der Intensivstation bindet, was sich in einer mittleren Beatmungsdauer von 31 Tagen neben der ECMO-Therapie widerspiegelt. Daher müssen ECMO-Indikationen für eine COVID-19-Pneumonie mit Vorsicht betrachtet werden, insbesondere im Pandemiekontext mit zumindest regional begrenzten Ressourcen. Da die Sterblichkeitsrate mit höherem Alter und längerer Zeit zwischen dem Beginn der Beatmung und der ECMO-Therapie ansteigt, muss eine individuelle, patientenzentrierte Entscheidung getroffen werden. Es wäre empfehlenswert, ECMO-Therapien nur an Zentren durchzuführen und die schwerstkranken Patienten umgehend dorthin zu verlegen, um durch deren Expertise das Überleben der Patienten zu verbessern [56].

Zusammenfassung. Eine COVID-19-assoziierte akute hypoxämische respiratorische

Insuffizienz entwickelt sich bei einem beträchtlichen Teil von betroffenen Patienten und stellt eine Form von ARDS dar. Die Schlüssel zu einer evidenzbasierten Behandlung von COVID-19-Pneumonien scheinen daher, wie bereits zuvor bei den ARDS-Patienten anderer Genese beschrieben, eine lungenprotektive Beatmung mit niedrigem Atemzugvolumen, die Vermeidung eines Barotraumas, eine konservative Flüssigkeitsstrategie und eine Beatmung in Bauchlage zu sein. Ergänzend sollte der Einsatz von inhalativen pulmonalen Vasodilatoren und einer neuromuskulären Blockade erwogen werden und, falls erforderlich, die venovenöse ECMO-Therapie frühzeitig eingesetzt werden [14].

Korrespondenzadresse

Dr. med. Mascha O. Fiedler
 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 420, 69120 Heidelberg, Deutschland
 mascha.fiedler@med.uni-heidelberg.de

Interessenkonflikt. M.O. Fiedler erhielt Vortragshonorare der Firma GE Healthcare und Löwenstein Medical. C.J. Reuß, M. Bernhard, C. Beynon, A. Hecker, C. Jungk, C. Nusschag, D. Michalski, T. Brenner, M.A. Weigand und M. Dietrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Correction to: clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46(6):1294–1297
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M (2020) Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA* 323(16):1545–1546
- Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD et al (2020) Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 201(12):1560–1564
- Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, Robichaux C, Kraft C, Jacob JT et al (2020) ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 48(9):e799–e804
- Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E, Wormsbecker A, Foster D, Karpov A et al (2020) Baseline characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Vancouver, Canada: a case series. *CMAJ* 192(26):E694–E701
- Schenck EJ, Hoffman K, Goyal P, Choi J, Torres L, Rajwani K et al (2020) Respiratory mechanics and gas exchange in COVID-19-associated respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc* 17(9):1158–1161
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A et al (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315(8):788–800
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R et al (2012) The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 38(10):1573–1582
- Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosa T, Spadaro S, Bitondo MM et al (2021) Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 325(17):1731–1743
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
- Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D (2020) Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med* 46(4):606–618
- Amirfarzan H, Cereda M, Gaulton TG, Leissner KB, Cortegiani A, Schumann R et al (2021) Use of helmet CPAP in COVID-19—a practical review. *Pulmonology* 27(5):413–422. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.01.008>
- Munshi L, Hall JB (2021) Respiratory support during the COVID-19 pandemic: is it time to consider using a helmet? *JAMA* 325(17):1723–1725
- Chivukula RR, Maley JH, Dudzinski DM, Hibbert K, Hardin CC (2021) Evidence-based management of the critically ill adult with SARS-coV-2 infection. *J Intensive Care Med* 36(1):18–41
- De Jong A, Molinari N, Pouzeratte Y, Verzilli D, Chanques G, Jung B et al (2015) Difficult intubation in obese patients: incidence, risk factors, and complications in the operating theatre and in intensive care units. *Br J Anaesth* 114(2):297–306
- Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P et al (2021) Intubation practices and adverse peri-intubation events in critically ill patients from 29 countries. *JAMA* 325(12):1164–1172
- Jaber S, Rolle A, Godet T, Terzi N, Riu B, Asfar P et al (2021) Effect of the use of an endotracheal tube and stylet versus an endotracheal tube alone on first-attempt intubation success: a multicentre, randomised clinical trial in 999 patients. *Intensive Care Med* 47(6):653–664
- Burns KEA, Rizvi L, Cook DJ, Lebovic G, Dodek P, Villar J et al (2021) Ventilator weaning and discontinuation practices for critically ill patients. *JAMA* 325(12):1173–1184
- Botta M, Tsonas AM, Pillay J, Boers LS, Algera AG, Bos LDJ et al (2021) Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med* 9(2):139–148
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E et al (2020) Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 48(6):e440–e69
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2(7511):319–323
- Thille AW, Penuelas O, Lorente JA, Fernandez-Segoviano P, Rodriguez JM, Aramburu JA et al (2017) Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. *Crit Care* 21(1):254
- Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, Brochard LJ, Stewart TE, Tomlinson G et al (2021) Effect of lowering vt on mortality in acute respiratory distress syndrome varies with respiratory system elastance. *Am J Respir Crit Care Med* 203(11):1378–1385
- Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, Bellomo R, Burns KEA, Einav S et al (2021) Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 25(1):250
- Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P (2009) Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 151(8):566–576
- Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS et al (2020) COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 8(8):816–821
- Lellouche F, Delorme M, Brochard L (2020) Impact of respiratory rate and dead space in the current era of lung protective mechanical ventilation. *Chest* 158(1):45–47
- Lellouche F, Grieco DL, Maggiore SM, Antonelli M (2021) Instrumental dead space in ventilator management. *Lancet Respir Med* 9(3):e22
- Helmerhorst HJ, Arts DL, Schultz MJ, van der Voort PH, Abu-Hanna A, de Jonge E et al (2017) Metrics of arterial hyperoxia and associated outcomes in critical care. *Crit Care Med* 45(2):187–195
- Schjorring OL, Jensen AKG, Nielsen CG, Ciubotariu A, Perner A, Wetterslev J et al (2020) Arterial oxygen tensions in mechanically ventilated ICU patients and mortality: a retrospective, multicentre, observational cohort study. *Br J Anaesth* 124(4):420–429
- Schjorring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M et al (2021) Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 384(14):1301–1311
- Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1301–1308
- Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A et al (2016) Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 316(15):1583–1589
- ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Mackle D, Bellomo R, Bailey M et al (2020) Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382(11):989–998
- Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999–1008
- Hough CL (2014) Steroids for acute respiratory distress syndrome? *Clin Chest Med* 35(4):781–795
- Rhen T, Cidlowski JA (2005) Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 353(16):1711–1723
- Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF (2019) Pharmacological agents for adults with

- acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD4477
39. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA (1987) Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 92(6):1032–1036
 40. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF (1988) Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 138(1):62–68
 41. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ et al (1987) High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317(25):1565–1570
 42. Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH 3rd (1985) Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 120(5):536–540
 43. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R et al (2006) Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(16):1671–1684
 44. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ et al (2007) Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 131(4):954–963
 45. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA et al (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8(3):267–276
 46. Russell CD, Millar JE, Baillie JK (2020) Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 395(10223):473–475
 47. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al (2021) Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384(8):693–704
 48. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378(21):1965–1975
 49. Hardin CC, Hibbert K (2018) ECMO for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 379(11):1092–1093
 50. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698):1351–1363
 51. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, Bime C, Loyalka P, Cheema FH et al (2020) Advanced pulmonary and cardiac support of COVID-19 patients: emerging recommendations from ASAIO-A „living working document“. *ASAIO J* 66(6):588–598
 52. Namendys-Silva SA (2020) ECMO for ARDS due to COVID-19. *Heart Lung* 49(4):348–349
 53. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G et al (2020) Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO J* 66(5):472–474
 54. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L et al (2020) Extracorporeal life support organization coronavirus disease 2019 interim guidelines: a consensus document from an international group of interdisciplinary extracorporeal membrane oxygenation providers. *ASAIO J* 66(7):707–721
 55. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E et al (2020) Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. *Lancet* 396(10257):1071–1078
 56. Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, Bein T, Windisch W, Meybohm P et al (2021) High in-hospital mortality in COVID patients receiving ECMO in Germany—a critical analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1145LE>

Hier steht eine Anzeige.

