

## Was hat sich seit Publikation der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren“ getan?

### Update and Comment on the German S3 “Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations”

#### Autoren

C. Karagiannidis<sup>1</sup>, T. Bein<sup>2</sup>, W. Windisch<sup>1</sup>

#### Institute

- 1 Lungenklinik Köln-Merheim; Kliniken der Stadt Köln gGmbH, ARDS und ECMO Zentrum, Universität Witten/Herdecke
- 2 Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg

#### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1065-6230> |

Pneumologie 2020; 74: 46–49

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Christian Karagiannidis, Lungenklinik Köln-Merheim, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, ARDS und ECMO Zentrum, Universität Witten/Herdecke, Ostmerheimer Str. 200, 51109 Köln  
[Christian.Karagiannidis@uni-wh.de](mailto:Christian.Karagiannidis@uni-wh.de)

#### Serienherausgeber

S. Kluge

#### ZUSAMMENFASSUNG

Ende 2017 erschien die erste Deutsche S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung und dem Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Der vorliegende Artikel beschreibt die wesentlichen, seit Erstellung der Leitlinie etablierten Neuerungen. Im Fokus steht die neue Evidenz zum Einsatz extrakorporaler Lungenersatzverfahren, die Phänotypisierung des ARDS, der Stellenwert der Muskelrelaxierung sowie die nicht-invasive Beatmung und High-Flow-Sauerstoff-Therapie.

#### ABSTRACT

In 2017 the German Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations were released. This article highlights emerging data and new concepts which were introduced since 2017. Among others it summarizes the current progress made in evidence-based recommendations of mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). In detail, the new evidence for treating severe ARDS with ECMO, phenotyping of ARDS, early neuromuscular blockade and the application of non-invasive ventilation and high-flow oxygen therapy are discussed.

Ende 2017 erschien die erste S3-Leitlinie zur invasiven Beatmung und dem Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz unter Beteiligung von mehr als 20 Fachgesellschaften [1, 2]. Seit Erstellung der Leitlinie ist eine Reihe neuer wegweisender Studien erschienen. Der vorliegende Artikel fasst die wesentlichen Neuerungen seit der Veröffentlichung der Leitlinie zusammen und konzentriert sich auf 4 wesentliche Aspekte: neue Ergebnisse zur Evidenz bei extrakorporalen Lungenersatzverfahren, die Phänotypisierung des ARDS, den Einsatz von Muskelrelaxantien bei moderatem bis schwerem ARDS und den Stellenwert der High-Flow-O<sub>2</sub>- sowie NIV-Therapie.

#### Veno-venöse ECMO bei schwerem ARDS

Im Mai 2018 erschien die erste gut kontrollierte, randomisierte Studie zum Einsatz der veno-venösen ECMO (VV-ECMO) bei akutem Lungenversagen (ARDS) von Alain Combes et al. [3], die die wissenschaftlich-anspruchsvollen Kriterien an ein hochwertiges Studiendesign, ein differenziertes Studienprotokoll und eine sorgfältige praktische Durchführung weitgehend erfüllt (EOLIA). Zuvor wurde viel über die Limitationen der bis dato größten randomisierten Studie zum ECMO-Einsatz bei schwerem ARDS bei Erwachsenen (CESAR Trial [4]) diskutiert. Insbesondere die fehlende Standardisierung der Kontrollgruppe im CESAR-Trial und das ethisch zweifelhafte Verbot

eines Wechsels von der Kontrollgruppe in die Studiengruppe (bei lebensbedrohlicher Hypoxämie) hatte im Gefolge der Publikation viel Kritik ausgelöst. Beide Limitationen sind in der EOLIA-Studie aufgelöst worden, allerdings erlauben der ethisch höhere Anspruch (Möglichkeit des Cross-over von der Kontroll- in die ECMO-Gruppe) und die eingeschränkte Fallzahl die Interpretation der Ergebnisse aus streng wissenschaftlich-statistischer Sicht nur mit Einschränkungen.

In die EOLIA-Studie wurden insgesamt 249 ARDS-Patienten nach im Schnitt 34 Stunden nach Beginn des ARDS eingeschlossen, wenn  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  innerhalb von 3 Stunden nach Auftreten des ARDS  $<50$  mmHg oder nach 6 Stunden  $>80$  mmHg war oder der pH-Wert durch eine protektive Beatmung nicht über 7,25, bzw. der arterielle  $\text{PaCO}_2$ -Wert nicht unter 60 mmHg gehalten werden konnte. Zudem mussten alle konventionellen Therapiemaßnahmen inklusive Bauchlagerung, NO und Relaxierung zuvor ausgenutzt worden sein. Die Studie wurde aufgrund einer „Futility“ vorzeitig abgebrochen.

In der ECMO-Gruppe ( $n=124$ ) zeigte sich als primärer Outcome-Parameter eine 60-Tages-Mortalität von 35% vs. 46% in der Kontrollgruppe, was einer relativen Risikoreduktion auf 0,76 (KI 0,55 – 1,04) entspricht. Was auf den ersten Blick realistisch erscheint und Anlass zur Hoffnung für eine Verbesserung des Überlebens durch die ECMO-Therapie gibt, wurde trotzdem von den Autoren als statistisch nicht signifikant bewertet ( $p=0,07$ ). Warum?

Die Autoren legten bei der Fallzahlkalkulation für die Studie, die maßgeblich die Signifikanz des Outcomes beeinflusst, eine deutliche Reduktion der Absolut-Mortalität von 60% auf 40% zugrunde. Diese enorme Mortalitätsdifferenz wurde selbst in der ARDS-Network-Studie mit einer Reduktion des Tidalvolumens von 12 auf 6 ml/kg Idealkörpergewicht nicht erreicht [5]. Zwar reduziert die primäre Annahme der 20-prozentigen Reduktion der Mortalität die nötige Fallzahl und macht die Studie realistischer in der Durchführung, sie birgt aber auch das Risiko, das Signifikanzniveau zu verfehlen. Weiterhin hat die EOLIA-Studie einen Wechsel von der Kontrollgruppe in die ECMO-Gruppe zugelassen, sofern der Patient eine kritische Hypoxämie entwickelte und der ECMO als ‚ultima ratio‘ bedurfte. Diese Möglichkeit des Wechsels – ethisch richtig und notwendig – wurde in 28% der Fälle realisiert, hierfür stand keine spezifische statistische Analyse in Bezug auf den primären Outcome-Parameter zur Verfügung. Hätte man die lebensbedrohlich erkrankten „Cross-over-Patienten“, von denen immerhin 43% überlebt haben, anders gewertet, wäre die Statistik hoch signifikant ausgefallen. Immerhin erbringt die Cross-over-Gruppe den Beweis, dass ECMO ein lebensrettendes Notfallverfahren darstellt, insbesondere da von 35 Patienten zuvor bereits 9 reanimations- und 11 dialysepflichtig waren und die Mortalität sicher sehr hoch gewesen wäre. Mit der relativ niedrigen Fallzahl und dem hohen Cross-over erklärt sich daher, warum eine eigentlich positive Studie statistisch gesehen negativ ausgefallen ist.

Die Studie hat einige wichtige sekundäre Endpunkte und Sicherheitsaspekte der Therapie geliefert. Aus pathophysiologischer Sicht konnte die lungenprotektive Beatmung mittels ECMO erheblich konsequenter gestaltet werden, was sich in

der deutlichen Reduktion des Tidalvolumens von durchschnittlich etwa 400 ml auf unter 250 ml, der Reduktion des Minutenvolumens auf etwa  $\frac{1}{3}$  des Ausgangswertes sowie der Reduktion des inspiratorischen Spitzendrucks und der Druckamplitude (Driving Pressure) ausdrückt. Bez. der Sicherheit fanden sich in der ECMO-Gruppe 3 schwere Blutungen bei einem statistisch nicht signifikanten Abfall der Thrombozytenzahl im Vergleich zur konventionell behandelten Gruppe.

Eine Post-hoc-Bayesian-Analyse [6] wie auch eine Metaanalyse, die die Studien EOLIA und CESAR [7] inkludierte, deuten ebenfalls in die Richtung eines Vorteils des Überlebens für Patienten, die mit VV-ECMO behandelt wurden.

## Was bedeutet die jetzt zur Verfügung stehende Evidenz für den Klinikalltag?

ECMO kann die Mortalität bei richtigen Einschluss-Kriterien und rechtzeitiger Indikationsstellung innerhalb der Frühphase des ARDS reduzieren und zumindest in großen Zentren sicher eingesetzt werden, dieses Verfahren ist allerdings kein ‚Allheilmittel‘. Epidemiologische Daten aus Deutschland [8] und den USA zeigen, dass die Mortalität bei mit ECMO behandelten ECMO-Patienten im ‚Real-Life Setting‘ bei weit gefassten Einschlusskriterien und breitem Einsatz auch außerhalb von Zentren bei 50–60% liegt und damit höher ist als diejenige in der Kontrollgruppe der EOLIA-Studie (ohne ECMO). Diese Daten weisen auf folgende Kernthesen im Zusammenhang mit dem Einsatz der ECMO: Eine sorgfältige Indikationsstellung und Patientenauswahl ist von ebenso großer Bedeutung wie der frühzeitige Beginn und das Management unter Fachexpertise mit entsprechend hohen Fallzahlen.

**Empfehlung der Autoren:** Bei einem schweren ARDS mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  unter 80 mmHg sollte die ECMO-Therapie frühzeitig nach sorgfältig erwogener Indikationsstellung in einem erfahrenen Behandlungszentrum eingesetzt werden. Ein zu später Einsatz oder deutliche Erweiterungen der Indikation hin zu multimorbiden Patienten lassen eher ein schlechtes Outcome ohne gesicherten Überlebensvorteil erwarten.

## Muskelrelaxierung vs. Spontanatmung in der Frühphase des ARDS

Eine zweite wesentliche Neuerung ist die kritische Diskussion um den Einsatz von Muskelrelaxantien bei moderatem bis schwerem ARDS mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  unter 150 mmHg. Während die erste große randomisierte Studie aus Frankreich [9] mit einer dauerhaften Relaxierung über 48 Stunden in der Frühphase des ARDS einen Überlebensvorteil gezeigt hat gegenüber Patienten ohne diese pharmakologische Intervention, konnte dies im kürzlich publizierten ROSE-Trial mit insgesamt 1006 Patienten nicht bestätigt werden [10]. Auch hier wurde Cisatracurium innerhalb der ersten 48 h als kontinuierliche Infusion eingesetzt. In der Leitliniengruppe wurde zuvor bereits der Einsatz von Muskelrelaxantien ohnehin eher kritisch gesehen. Es gibt daher mit den Ergebnissen des ROSE-Trial weiterhin keine überzeugende Evidenz, Patienten in den ersten 48 Stunden nach Beginn eines ARDS zu relaxieren. Muskelrelaxation sollte daher

ausschließlich als individuelle Rescuemaßnahme bei Therapie-refraktären Situationen erwogen werden.

Auf der anderen Seite ergibt sich im Moment aber auch keine hinreichende Evidenz für eine frühzeitige Spontanatmung bei ARDS, auch wenn physiologisch-hypothetisch die Zwerchfellkraft durch frühe Eigenaktivität besser erhalten werden könnte und es bei manchen Patienten zu einer Verbesserung der Oxygenierung unter früher Spontanatmung kommt. Die bisher nur auf Kongressen vorgestellte große randomisierte Studie aus Frankreich zum Einsatz der Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP)-Beatmung gegenüber einer konventionellen kontrollierten Beatmung zeigte ebenso keinen Überlebensvorteil. Die Publikation der endgültigen Ergebnisse bleibt hier abzuwarten, allerdings ist die Abwägung einer frühzeitigen Spontanatmung bei moderatem bis schwerem ARDS versus vollständiger Beatmungs-Kontrolle immer noch nicht geklärt.

## Phänotypisierung des ARDS

Als eine ganz wesentliche Neuerung hat sich in den letzten Jahren die Phänotypisierung des ARDS herauskristallisiert. Unter Phänotypisierung wird die Einteilung des ARDS in eine hypo- und eine hyperinflammatorische Gruppe verstanden. Aus dem Klinikalltag heraus ist die Heterogenität von ARDS-Patienten gut bekannt. Klinisch begegnen einem solche Patienten, die hoch septisch sind, gegenüber hämodynamisch stabilen Patienten mit deutlich geringerer Entzündungsreaktion, aber ausgeprägt bestehender Oxygenierungsstörung. Eine Gruppe um Caroline Calfee hat in den letzten Jahren anhand von Biomarkern das Konzept des hyper- und hypoinflammatorischen Subtyps des ARDS entwickelt [11, 12]. Eine Reihe verschiedener Biomarker und Vitalparameter kann als ‚Bundle‘ den Phänotyp des ARDS identifizieren, hierzu gehören u. a. ein hoher löslicher TNF-Rezeptor (sTNFr1), ein erhöhter Kreatinin-Wert, erhöhte Werte von Interleukin-6 und -8 sowie andererseits eine niedrige Thrombozytenzahl. Die Gruppe um Caroline Calfee hat das Phänotypisierungs-Konzept anhand mehrerer großer Studien, wie z. B. der ARMA-Kohorte [5, 11, 12], verifizieren können. Interessanterweise zeigte eine Posthoc-Analyse der Studie zur Gabe eines Lipidsenkens (Simvastatin) bei ARDS in der Gruppe des hyperinflammatorischen Phänotyps einen Überlebensvorteil für die Patienten, die mit Simvastatin behandelt worden sind, nicht jedoch für Patienten mit einem hypoinflammatorischen Subtyp [12, 13]. Auch wenn es sich um eine Posthoc-Analyse mit eingeschränkter Aussagekraft handelte, ist hieraus ableitbar, dass die Phänotypisierung des ARDS für die Zukunft wohl ein Schlüsselfaktor zur individualisierten Therapiefindung werden könnte. Bisher gibt es zwar keine prospektiven randomisierten Studien, die primär den Subphänotyp bestimmt haben (da bisher keine ubiquitär verfügbaren schnellen diagnostischen Mittel verfügbar sind), dies ist aber für die nächsten Jahre zu erwarten. Hier könnte sich ein erfolgversprechender Ansatz zur individualisierten Therapie des ARDS ergeben.

## High-Flow-O<sub>2</sub>-Therapie und NIV bei ARDS

Die Datenlage zur High-Flow-O<sub>2</sub>-Therapie und NIV bei akutem hypoxämischen respiratorischen Versagen, insbesondere bei ARDS, wird international zunehmend kritisch diskutiert. Im Vergleich zur Leitlinienerstellung [1] zeigt sich kein Hinweis darauf, dass insbesondere Patienten mit hohem Risiko wie immunsupprimierte Patienten wirklich vom Einsatz der High-Flow-O<sub>2</sub>-Therapie oder NIV profitieren. Die 28-Tage-Mortalität war in den beiden großen randomisierten Studien von Lemiale et al. zur NIV [14] und von Azoulay et al. zur High-Flow-O<sub>2</sub>-Therapie [15] genauso hoch wie in der Kontrollgruppe. Die Daten der Lung-Safe-Studie [16] zeigen zudem eine deutlich erhöhte Mortalität für Patienten unter NIV-Therapie, sofern PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> unter 150 mmHg war, auch wenn es sich bei LUNG-safe „nur“ um eine prospektive Beobachtungsstudie handelt. Die Autoren schließen sich der zunehmenden internationalen Meinung an, dass die NIV-Therapie beim akuten hypoxämischen respiratorischen Versagen zurückhaltend eingesetzt werden sollte und einer strengen Indikationsstellung bedarf. Eine NIV ist bei (noch) guter Oxygenierung mit einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> über 200 mmHg evtl. sicher durchführbar, allerdings scheint bei einer Verschlechterung der Oxygenierung die Intubation mit einem Überlebensvorteil assoziiert zu sein. Eine wichtige Erklärung hierzu liefert die von Brochard und Pesenti aufgestellte Hypothese eines durch zu starke Spontanatmung induzierten Lungenschadens im Zuge eines unkontrollierten Atemantriebs (Patient self-inflicted Lung Injury [p-SILI]) [17]. Als Beispiel sei der typische Patient mit Influenza-Pneumonie genannt, gekennzeichnet durch eine akute schwere respiratorische Insuffizienz und Oxygenierungsstörung, durch niedrige Compliance der Lunge und einen extrem gesteigerten Atemantrieb. Hier gelingt es oftmals nicht, mittels nicht invasiver Beatmung den Atemantrieb so zu kontrollieren, dass die Applikation von protektiven Tidalvolumina im Bereich von 6 ml/kg Idealkörpergewicht konsequent eingehalten werden könnte.

**Empfehlung der Autoren:** Sorgfältiges klinisches Monitoring von akut hypoxämen Patienten unter NIV oder High-Flow-O<sub>2</sub>-Therapie und frühzeitige Intubation bei sich abzeichnender Verschlechterung und einem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> unter 200 mmHg.

## Interessenkonflikt

Die Kliniken der Stadt Köln, Klinikum der Universität Witten/Herdecke haben von der Firma Maquet eine Forschungsunterstützung zur Durchführung einer Studie zum Thema ECCO<sub>2</sub>R und NIV-NAVA erhalten sowie von der Firma Respironics/USA eine Forschungsunterstützung zur Durchführung einer Studie zum Thema der NIV unter körperlicher Belastung. Herr Prof. Dr. Christian Karagiannidis erhält Beraterhonorare von der Firma Bayer.

## Literatur

---

- [1] Fichtner F, Moerer O, Laudi S et al. Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Insufficiency. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 840–847
- [2] Fichtner F, Moerer O, Weber-Carstens S et al. Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations for Choosing Modes and Setting Parameters of Mechanical Ventilation. *Respiration* 2019; 98: 357–372
- [3] Combes A, Hajage D, Capellier G et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–1975
- [4] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–1363
- [5] Brower RG, Matthay MA et al., Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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* 2000; 342: 1301–1308
- [6] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320: 2251–2259
- [7] Aoyama H, Uchida K, Aoyama K et al. Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e198116
- [8] Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 2016; 42: 889–896
- [9] Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363: 1107–1116
- [10] Moss M, Huang DT, Brower RG et al., National Heart L, Blood Institute PCTN. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380: 1997–2008
- [11] Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 611–620
- [12] Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 691–698
- [13] McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 1695–1703
- [14] Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314: 1711–1719
- [15] Azoulay E, Lemiale V, Mokart D et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320: 2099–2107
- [16] Bellani G, Laffey JG, Pham T et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 67–77
- [17] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 438–442