

Aus der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

**Outcome von COVID-19-Patienten mit venovenöser  
extrakorporaler Membranoxygenierung:  
Interne und externe Kanülierung im Vergleich**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2023

vorgelegt von:

Lena Reichert

geboren am 01.01.1988 in Lebach

*Meinem Großvater gewidmet*

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung	6
1.1 Deutsch	6
1.2 Englisch, mit ins Englische übersetztem Titel	8
2. Einleitung; eigene Fragestellung	10
3. Material und Methodik (oder Beobachtungsgut)	19
4. Ergebnisse	25
5. Diskussion	32
6. Literaturverzeichnis	36
7. Publikationen	41
8. Dank	42
9. Lebenslauf	43

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	acute respiratory distress syndrom
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19	coronavirus disease 2019
CT	Computertomografie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ELSO	extracorporeal life support organization
et al.	et alii (Makulinum), et aliae (Femininum) oder et alia (Neutrum)
etc.	et cetera
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	funktionelle Residualkapazität
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HFNC	high flow nasal cannula
HKU1	humanes Coronavirus HKU1
ICTV	international committee on taxonomy of viruses
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
LMU	Ludwigs-Maximilians-Universität
NIV	non-invasive ventilation
OC43	humanes Coronavirus OC43
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck

PCWP	Lungenkapillaren-Verschlussdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure
P/F-Index	Oxygenierungsindex nach Horovitz, Horovitz-Index/-Quotient
RKI	Robert Koch-Institut
SAPS II-Score	simplified acute physiology score
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
WHO	World Health Organization
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Deutsch

Es ist allgemein bekannt, dass der Transport schwerkranker Patienten mit gewissen Risiken verknüpft ist. Dies gilt insbesondere auch für den Transport von COVID-19-Patienten aus Krankenhäusern der Primärversorgung in Kliniken mit einer Schwerpunktversorgung von Patienten mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Es ist bislang noch nicht hinreichend erforscht worden, wie sich der ECMO-Transport von COVID-19-Patienten zwischen zwei Krankenhäusern auf die Mortalität des „acute respiratory distress syndroms“ (ARDS) auswirkt.

Anhand einer multizentrischen Beobachtungsstudie haben wir das Resultat der Behandlung von COVID-19-Patienten, die von mobilen ECMO-Teams aus fünf deutschen Kliniken (Homburg, Kassel, Freiburg, Würzburg und Offenbach) mit einer ECMO-Schwerpunktversorgung abgeholt wurden, mit dem von Patienten verglichen, die primär an den jeweiligen Kliniken mit einer ECMO-Schwerpunktversorgung kanüliert wurden.

Wir schlossen von März 2020 bis November 2021 178 venovenöse ECMO-COVID-19-Patienten, die final in den oben genannten Kliniken behandelt wurden, in unsere Studie ein. Wir gliederten die Patienten in zwei Gruppen: 94 Patienten, die von mobilen ECMO-Teams abgeholt wurden, wurden mit 84 Patienten verglichen, die direkt in den teilnehmenden Kliniken eine ECMO erhielten und nicht mehr transportiert werden mussten. Sowohl Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Oxygenierungsindex vor der Kanülierung, simplified acute physiology score (SAPS II-Score) und die Anzahl der Tage, an denen die Patienten vor der ECMO-Kanülierung invasiv beatmet wurden, waren in beiden Gruppen ähnlich. Bezüglich des Transportes gab es zwei verschiedene Transportarten: 26 Patienten wurden bei unter 250 Kilometern Wegstrecke mit dem Hubschrauber und bei über 250 Kilometern Wegstrecke mit dem Flugzeug transportiert. 68 Patienten wurden mittels einer Mobile Intensive Care Unit (MICU) oder eines Rettungswagens landgebunden transportiert. Betrachtet man nur

die Transporte mit einer Entfernung zwischen den Krankenhäusern von unter 250 Kilometern, so betrug die durchschnittliche luftgebundene Transportentfernung  $139,5 \text{ km} \pm 17,7 \text{ km}$  und die durchschnittliche luftgebundene Transportzeit  $52,5 \pm 10,6$  Minuten. Dahingegen lag die durchschnittliche Entfernung bei der Verlegung per Krankenwagen oder MICU  $69,8 \text{ km} \pm 44,1 \text{ km}$ . Festzuhalten gilt, dass die durchschnittliche landgebundene Verlegungszeit mit der luftgebundenen vergleichbar war ( $57,6 \pm 29,4$  Minuten). Von den 94 Patienten wurden 4 Patienten erfolgreich mit vvECMO in Flugzeugen von Rumänien nach Deutschland verlegt ( $1.370 \text{ km}$  pro Strecke). Neben der ähnlichen Transportzeit ergab sich, dass die Gesamtmortalität der transportierten Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe ähnlich war ( $57/94, 61 \%$  vs.  $51/83, 61 \%$ ,  $p = 0,43$ ). Schwerwiegende Komplikationen traten bei keinem Patienten während des Transports auf. Die Tage der invasiven Beatmung ( $27,9 \pm 18,1$  Tage vs.  $32,6 \pm 25,1$  Tage,  $p = 0,16$ ) und die Gesamtdauer der vvECMO-Unterstützung ( $20,4 \pm 15,2$  ECMO-Tage bei den transportierten Patienten vs.  $21,0 \pm 20,5$  bei der Kontrollgruppe,  $p = 0,83$ ) waren in beiden Gruppen ähnlich.

Schlussfolgernd ergab sich, dass COVID-19-Patienten, die von mobilen ECMO-Einheiten kanüliert und transportiert werden, im Vergleich zu Patienten, die in erfahrenen ECMO-Kliniken eine vvECMO erhalten, kein erhöhtes Risiko haben. Des Weiteren scheint ein Zeitraum von weniger als 7 Tagen invasiver Beatmung vor der ECMO-Kanülierung ideal zu sein. Eine Überschreitung dieses Zeitraums stellt allerdings keine Kontraindikation für eine ECMO-Implantation dar. Es gilt, dass Patienten mit COVID-19-assoziiertem Lungenversagen, schweren Komorbiditäten und ohne Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie frühzeitig an Kliniken mit einer ECMO-Schwerpunktversorgung überwiesen werden sollten.

## 1.2 Englisch, mit ins Englische übersetztem Titel

### **Outcome of COVID-19 patients with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: Internal and external cannulation compared**

It is generally known that transporting critically ill patients is associated with certain risks. This also applies to the transport of COVID-19 patients from primary care hospitals to hospitals with a focus on the care of patients with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). To date, it is not well understood how ECMO transport of COVID-19 patients between two hospitals affects mortality from acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Using a multicentre observational study, we compared the outcome of COVID-19 patients retrieved by mobile ECMO teams from five German hospitals (Homburg, Kassel, Freiburg, Würzburg and Offenbach) with ECMO priority care with that of patients primarily cannulated at the respective hospitals with ECMO priority care.

We included 178 veno-venous ECMO-COVID-19 patients from March 2020 to November 2021 who received final treatment at the above clinics. We divided the patients into two groups: 94 patients retrieved by mobile ECMO teams were compared with 84 patients who received ECMO directly at the participating clinics and did not require transport. Age, gender, body mass index (BMI), oxygenation index before cannulation, simplified acute physiology score (SAPS II score) and the number of days patients were on invasive ventilation before ECMO cannulation were similar in both groups. Regarding transport, there were two different modes of transport: 26 patients were transported by helicopter if the distance was less than 250 kilometres and by *airplane* if the distance was more than 250 kilometres. Sixty-eight patients were transported by mobile intensive care unit (MICU) or ambulance. Considering only the transports with a distance between hospitals of less than 250 kilometres, the average air-bound transport distance was  $139.5 \text{ km} \pm 17.7 \text{ km}$  and the average air-bound transport time was  $52.5 \pm 10.6$  minutes. In contrast, the average distance for transfer by ambulance or MICU was  $69.8 \text{ km} \pm 44.1 \text{ km}$ . It should be noted that the average land transfer time was comparable to the air transfer time ( $57.6 \pm 29.4$  minutes). Of the

94 patients, 4 patients were successfully transferred from Romania to Germany with vvECMO in aircraft (1370 km each way). In addition to the similar transport time, it was found that all-cause mortality was similar between the transported patients and the control group (57/94, 61% vs. 51/83, 61%,  $p = 0.43$ ). Serious complications did not occur in any patient during transport. Days of invasive ventilation ( $27.9 \pm 18.1$  days vs.  $32.6 \pm 25.1$  days,  $p = 0.16$ ) and total duration of vvECMO support ( $20.4 \pm 15.2$  ECMO days in transported patients vs.  $21.0 \pm 20.5$  in the control group,  $p = 0.83$ ) were similar in both groups.

In conclusion, COVID-19 patients cannulated and transported by mobile ECMO units were not at increased risk compared to patients receiving vvECMO in experienced ECMO clinics. Furthermore, a period of less than 7 days of invasive ventilation prior to ECMO cannulation seems ideal. However, exceeding this period is not a contraindication for ECMO implantation.

The rule is that patients with COVID-19-associated respiratory failure, severe comorbidities and no contraindications for ECMO therapy should be referred early to clinics with an ECMO focus.

## 2. Einleitung; eigene Fragestellung

Am 27.01.2020 kam ein 33-jähriger Mitarbeiter des Automobilzulieferers Webasto in das Münchner Tropeninstitut. Laut eigener Aussage wollte der Mann lediglich wissen, ob er nach einer überstandenen Grippe noch ansteckend sei. Frau Dr. med. Camilla Rothe (Oberärztin, stellvertretende Abteilungsleiterin, Leiterin der Ambulanz für Tropen- und Reisemedizin der LMU München) erhob in voller Schutzausrüstung eine komplette Anamnese und untersuchte den Patienten. Eine Arbeitskollegin des Mannes stammte aus China und war positiv auf ein neues Virus getestet worden. Zu diesem Zeitpunkt hatte das Virus noch keinen Namen. Aus der Region Wuhan in China war jedoch bekannt, dass die Fälle der Patienten, die sich mit dem neuartigen Virus angesteckt hatten, rasant stiegen und es teilweise zu einem letalen Ausgang durch ein schweres Lungenversagen kam. Frau Rothe schickte einen Abstrich zum Labor. Am gleichen Abend erhielt sie einen Anruf von der Mikrobiologie der Bundeswehr. Der 33-Jährige war mit dem gleichen Virus infiziert wie zahlreiche Patienten in China. (1) Von da an hatten das Virus und die damit verbundene Infektionskrankheit einen Namen. Das Virus erhielt schließlich den Namen SARS-CoV-2, die Erkrankung wird als COVID-19 bezeichnet.

Die Spezies „*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*“ gehört zur Untergattung „*Sarbecovirus*“. Diese Untergattung befindet sich wiederum unter der Gattung „*Betacoronavirus*“. SARS-CoV-2 ist ein neues Betacoronavirus. Andere Betacoronaviren sind u. a. auch SARS-CoV, MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus) und die humanen Coronaviren (HCoV) wie HKU1 und OC43. Die Gattung „*Betacoronavirus*“ gehört zur Unterfamilie „*Orthocoronavirinae*“, die der Familie „*Coronaviridae*“ zuzuordnen ist. Benannt und klassifiziert wurden die SARS-CoV-2-Viren durch das „international committee on taxonomy of viruses“ (ICTV). Das Genom von SARS-CoV-2 besteht aus einzelsträngiger RNS (ssRNA). Die Gene kodieren verschiedene Proteine, die die Virulenz des Erregers bestimmen. Am 29.01.2020 publizierte die Fachzeitschrift „The Lancet“ eine genetische Analyse, die zeigte, dass die Genomsequenz von 10 Patienten mit einer COVID-19-Erkrankung zu 99,98 % identisch war. Das wies daraufhin, dass die Erkrankung damals erst vor kurzer Zeit auf den Menschen übergang. Zu einer Mutation kam es zu diesem Zeitpunkt noch nicht. Für die Virulenz wichtig ist das Spike-Protein, das an die Wirtszelle bindet; durch

Endozytose tritt das Virus schließlich in die Zelle ein. SARS-CoV-2 nutzt dafür den gleichen Zellrezeptor wie das Angiotensin-konvertierende Enzym 2 (ACE2). In die Zelle aufgenommen, erfolgt die Replikation des Virus. Anschließend gelangen die replizierten Viren durch Exozytose aus der Wirtszelle und können im Folgenden weitere Wirtszellen befallen.

Bei der Übertragung von Mensch zu Mensch müssen zwei Sektoren unterschieden werden: der öffentliche und der medizinische Sektor. Im öffentlichen Sektor ist der Hauptübertragungsweg die respiratorische Aufnahme virushaltiger Partikel. (2) Wenn infizierte Personen atmen, husten, niesen, sprechen oder singen, entstehen infektiöse Aerosole. Werden diese Aerosole eingeatmet, kommt es zur aerogenen Transmission der Erreger. Diese Partikel können sich in geschlossenen Räumen gut verteilen und dort über längere Zeit in der Luft schweben. Im Allgemeinen gilt: Je leichter das Aerosol, desto länger kann es in der Luft schweben. Neben der Größe der Partikel spielen noch andere Faktoren wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit eine Rolle. Darüber hinaus gilt, dass in einem Umkreis einer infizierten Person unter 1 bis 2 Metern das Risiko einer Ansteckung erhöht ist. (3) Aus diesem Grund wurde schon zu Beginn der Pandemie das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes eingeführt. (4) Das Lüften zählt ebenfalls zu den grundlegenden Hygienemaßnahmen, um die Verbreitung des Erregers einzudämmen. Weitere Übertragungswege sind Kontaktübertragungen, die durch kontaminierte Oberflächen entstehen. Es wurde nachgewiesen, dass vermehrungsfähige Viren auf Flächen einige Zeit lang infektiös bleiben können. (5, 6) Auf weitere Übertragungswege wie zum Beispiel über Konjunktividen oder von der erkrankten Mutter auf ihr Kind (vor, während und nach der Geburt durch Muttermilch) wird in der vorliegenden Dissertation aufgrund fehlender Belegbarkeit und Einzelfällen nicht eingegangen. Im medizinischen Sektor zählen invasive Atemwegsmaßnahmen wie die endotracheale Intubation, die Bronchoskopie und die Tracheotomie zu den Hochrisiko-Settings. In diesen Situationen wird eine Masse an Aerosolen frei, und zudem befindet sich das medizinische Personal in direktem Patientenkontakt. Dementsprechend sind besondere Schutzmaßnahmen wie spezielle Atemschutzmasken (z. B. FFP3-Masken) und Schutzbrillen in allen Gesundheitseinrichtungen vorgeschrieben, in denen die oben genannten Prozeduren durchgeführt werden.

## **Erkrankung:**

Am 11.03.2020 stufte die WHO die Ausbreitung von COVID-19 als Pandemie ein. Seit dem Frühjahr 2020 haben sich weltweit mehr als 669 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert. Bislang sind knapp 6,74 Millionen Menschen an oder mit einer COVID-19-Erkrankung gestorben (Stand 24.01.2023). Jedoch führt nicht jede COVID-19-Infektion zu einer schweren Erkrankung.

Aus diesem Grund ist es zunächst wichtig, auf einzelne Verlaufsformen näher einzugehen. Häufig bleiben Infizierte symptomlos. Laut dem Robert Koch-Institut (RKI) entwickeln etwa 42 % aller Menschen, die sich mit SARS-CoV-2 infizieren, allgemeine respiratorische Symptome wie Husten, Schnupfen und leichte Kurzatmigkeit. Gelegentlich werden diese Symptome von Fieber begleitet. Infrequente, aber sehr charakteristische Symptome umfassen zudem Geruchs- und Geschmacksverlust. Die Dauer der Erkrankung und die Intensität der Symptome können stark variieren.

Nachdem es bislang um die leichten Verlaufsformen ging, wird sich im Folgenden mit der schweren Verlaufsform beschäftigt, die samt ihrer Behandlung Hauptthema dieser Arbeit ist. Eine schwere Verlaufsform der COVID-19-Erkrankung ist das sogenannte ARDS.

Das ARDS ist definiert als eine akute respiratorische Insuffizienz bei vorher lungengesunden Patienten durch pulmonale oder extrapulmonale Schädigungen unterschiedlicher Genese. Charakteristisch ist ein akuter Beginn (innerhalb einer Woche) mit bilateralen diffusen Lungeninfiltraten, die sowohl im Röntgen- als auch im CT-Thorax erkennbar sind. Eine kardiale Genese der Infiltrate durch eine Überwässerung, bzw. ein Lungenödem, sollte bei jedem Patienten ausgeschlossen werden. Nützlich ist hier die Messung des Lungenkapillaren-Verschchlussdrucks (PCWP). Dieser kann im transthorakalen Echo bestimmt werden und sollte unter 15 mmHg liegen.

Laut der American-European-Consensus Conference on ARDS (2012, Berlin) werden drei Schweregrade unterschieden: (7)

Mildes ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201\text{--}300$  mmHg und  $\text{PEEP} \geq 5$  mmHg

Moderates ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 101\text{--}200$  mmHg und  $\text{PEEP} \geq 5$  mmHg

Schweres ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  mmHg und  $\text{PEEP} \geq 5$  mmHg

Der Quotient aus  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  wird auch als Oxygenierungs-Index oder Horowitz-Quotient bezeichnet.

Die Diagnosestellung erfolgt anhand dreier Kriterien:

1. Vorhandensein eines Auslösefaktors (pulmonal oder extrapulmonal)
2. Therapierefraktäre arterielle Hypoxämie
3. Röntgen:
  - Diffuse beidseitige Lungenverschattungen ohne Hinweis auf ein kardiales Lungenödem

### **Patientenkollektiv:**

In Deutschland wurden bis Februar 2021 kumulativ circa 10 % der mit SARS-CoV-2 Infizierten hospitalisiert. (8) Davon mussten circa 33 % intensivmedizinisch behandelt werden. 20 % dieser Intensivpatienten wurden beatmet. Der Anteil der invasiv beatmeten Patienten mit ECMO ist allerdings noch nicht vollständig erfasst, sodass man anhand einer amerikanischen Studie den Anteil dieser Patienten auf circa 10 % schätzen muss. (9)

Tatsächlich wird die Häufigkeit eines ECMO-Einsatzes wesentlich von der Alterszusammensetzung der betrachteten Intensivkohorte, dem Versorgungsgrad eines Krankenhauses, der Erfahrung mit extrakorporalem Lungenersatz sowie der Verfügbarkeit von ECMO-Maschinen und Oxygenatoren abhängen. Trotz mittlerweile identifizierter Risikofaktoren für einen schweren Verlauf ist es in ätiologischer Hinsicht unklar, wieso ein Anteil der Patienten ein ARDS entwickelt.

Grob zusammengefasst kann man sagen, dass die Verlaufsform unter anderem vom Geschlecht, vom Alter, von den Vorerkrankungen, von der Virusvariante und mittlerweile auch vom Impfstatus abhängt. Die Virusvariante sowie der Impfstatus wurden aufgrund des retrospektiven Beobachtungszeitraumes außer Acht gelassen. <sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Zu Pandemiebeginn fehlende Spezifizierung der ersten Variante; Erstzulassung eines Impfstoffes im Dezember 2020

Im Folgenden wird auf das Geschlecht, das Alter und die Vorerkrankungen als prominente Risikofaktoren näher eingegangen. Genetische Faktoren, insbesondere das Geschlecht, spielen hierbei eine Rolle. Eine Studie zeigte, dass Männer und Frauen zwar gleich häufig erkranken, Männer jedoch häufiger schwerer. Zudem sterben Männer doppelt so häufig wie Frauen. (10, 11) In der ersten und zweiten Welle wurden selten Patienten unter 15 Jahren intensivmedizinisch behandelt. Je älter die Patienten sind, desto höher ist das Risiko, intensivmedizinisch behandelt werden zu müssen. In der Altersgruppe 60 bis 79 Jahre wurden 41 % der hospitalisierten Patienten intensivmedizinisch betreut. Analog verhält sich auch die Notwendigkeit einer Beatmung: Bis Februar 2021 wurden insgesamt 20 % der hospitalisierten Menschen beatmet. Im Mittel waren diese 73 Jahre alt. (8) Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für einen schweren COVID-19-Verlauf sind Komorbiditäten. Die Gruppe der sogenannten kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei der Risikoanalyse für eine schwere COVID-19-Erkrankung vertreten. Ein BMI über 30, Bluthochdruck und Diabetes mellitus sind risikorelevant. (12) Des Weiteren sind Patienten mit chronischen Erkrankungen (z. B. chronische Niereninsuffizienz, COPD, Leberzirrhose, Asthma, Rheuma, Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz) vermehrt betroffen. Gleiches gilt für immungeschwächte Personen. Darüber hinaus haben Menschen mit Trisomie 21 (Down-Syndrom) ein Risiko für einen schweren Verlauf. (13, 14) Weitere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wie zum Beispiel Demenz sind ebenso relevant. Selten gibt es auch schwere Verläufe bei unter 40-Jährigen nicht vorerkrankten Patienten. (15, 16, 17, 18) Auch diese Patienten sind in der vorliegenden Studienkohorte vertreten. Im folgenden Abschnitt wird auf die Behandlung näher eingegangen.

### **Behandlung der schweren Verlaufsform:**

Idealerweise kann die Ursache des ARDS adressiert werden (z. B. die Gabe von antibakteriellen Wirkstoffen bei ambulant erworbener Pneumonie oder die Immunsuppression bei rheumatologischer Ursache, u. a. bei GPA, Goodpasture und anderen Vaskulitiden). Neben der kausalen Therapie gilt es jedoch immer, symptomatisch zu therapieren bzw. den Ausfall der Lunge oder anderer beteiligter Organe durch Organersatzverfahren und Intensivmedizin zu überbrücken. Bei der

symptomatischen Therapie des ARDS werden verschiedene Stufen unterschieden, die wiederum abhängig von der Schwere des ARDS sind.

Entwickelt ein Patient ein ARDS, beginnt man mit der Anpassung der Lagerung. Eine Oberkörperhochlagerung von 45 Grad ist häufig vorteilhaft für die Atemmechanik, kann aber auch das Ventilations-Perfusions-Mismatch verstärken und somit die Hypoxämie verschärfen.

Um potenziell schädliche Unterstützungsdrücke bei der nicht-invasiven Beatmung (NIV) oder der invasiv augmentierten Spontanatmung zu beschränken, wird häufig das Konzept der sogenannten „permissiven Hyperkapnie“ verfolgt. Diese ist möglich, solange der Sauerstoffpartialdruck über 60 mmHg und die Sauerstoffsättigung über 92 % liegen. Nach anfänglichen Hemmungen wegen potenzieller Aerosolgenerierung wird eine assistierte Spontanatmung durch NIV oder High-Flow-Sauerstoff mittlerweile bis zu den oben genannten Grenzwerten standardmäßig eingesetzt.

Besteht wegen Luftnot eine zu hohe Symptomlast oder treten Einschränkungen der Vigilanz hinzu, müssen Patienten in aller Regel intubiert und invasiv beatmet werden. Über den idealen Zeitpunkt dieser Maßnahmen wird allerdings weiterhin diskutiert. Zu Beginn der Pandemie, während der sogenannten ersten Welle, tendierte man dazu, sehr früh zu intubieren, auch, um die Aerosolbildung unter NIV/HFNC zu vermeiden. Weil das Outcome, gemessen am ARDS der Vergangenheit, so schlecht war, hat man dann in der zweiten Welle die Intubation, so lange wie medizinisch vertretbar, hinausgezögert. Es stellte sich allerdings heraus, dass dies nicht besser war. Möglicherweise hing es damit zusammen, dass die Patienten einen solch massiven Atemantrieb hatten, dass sie dem akuten Lungenversagen durch konsekutives Baro- und Volutrauma selbst Vorschub geleistet haben. Dies wird auch als „patient self-inflicted lung injury“, kurz „pSILI“, bezeichnet. Bereits 2016 zeigte eine Gruppe von Forschern, dass hohe Atemfrequenzen und -volumina unter NIV ein NIV-Versagen prädisponieren. (19) Wahrscheinlich gibt es – von eindeutigen Indikationen zur Protektion des Atemweges abgesehen, z. B. im Rahmen eines Weichteilemphysems, von zervikalen Schwellungen oder im schweren septischen Schock – bezüglich des Intubationszeitpunktes kein Richtig oder Falsch. Man sollte sich an der Symptomlast des Patienten und weiteren Indikationen zur Intubation orientieren (z. B.: Profitiert der Patient von höherem PEEP/einer Tracheotomie? Braucht es einen gesicherten Atemweg, weil die oberen Atemwege

geschwollen sind oder der Patient ein reduziertes Bewusstsein aufweist?). Verschlechtert sich also der Zustand des Patienten, sodass eine invasive Beatmung notwendig ist, sollte man von einer Oberkörperhochlagerung zu einer intermittierenden Bauchlagerung wechseln und den Patienten lungenprotektiv beatmen. Die Bauchlagerung dient zur Prophylaxe dorsaler Atelektasen. (20) Im Allgemeinen umfasst eine lungenprotektive Beatmung einen niedrigen Spitzendruck ( $< 30$  mbar), einen ausreichend hohen PEEP (9–12 cmH<sub>2</sub>O), niedrige Tidalvolumina (5 – 8 ml/kg KG) und einen limitierten Driving Pressure ( $< 15$  cmH<sub>2</sub>O). Diese Einstellungen werden zwar im Allgemeinen als „protektiv“ angesehen, müssen jedoch nicht immer auch protektiv sein. Entscheidend sind vor allem die Spannung („stress“) und die Dehnung („strain“) der Lunge. Es geht darum, wie groß das Beatmungsvolumen in Relation zur noch belüftbaren Restlunge, der funktionellen Residualkapazität (FRC), ist. Ein hoch gewachsener Mensch mit ARDS kann eine kleine Restlunge haben und umgekehrt. Aus diesem Grund ist die tradierte Beatmung mit „ml/kg KG“ kritisch zu sehen, obgleich sie weiterhin weltweit verwendet wird. (21) Die lungenprotektive Beatmung samt Lagerung wird auch als „open lung concept“ bezeichnet. Allerdings sollte nicht nur die Lunge behandelt werden, sondern Folgeerkrankungen wie zum Beispiel akutes Nierenversagen sollten ebenso frühzeitig therapiert werden.

Ist die Behandlung mittels Beatmung samt Lagerung und Behandlung der Komplikationen nicht ausreichend, ist es möglich, Patienten mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zu versorgen. Die ECMO dient als temporärer Lungenersatz und ermöglicht sowohl eine Oxygenierung als auch eine Decarboxylierung des Blutes über eine künstliche Membran. Den Nutzen einer ECMO im schweren ARDS hat die CESAR-Studie erstmals gezeigt. (22) Eine vvECMO ist eine veno-venöse ECMO. „Veno-venös“ beschreibt hierbei den anatomischen Zugangsweg (in dem Fall Venen). Bevorzugt werden hier die Venae jugulares und die Venae femorales, sodass die Kanülen in der oberen und unteren Hohlvene zu liegen kommen. Durch eine Pumpe wird venöses Blut über die eingebrachten Kanülen angesaugt. Das Blut gelangt nach Passieren der Pumpe in den Oxygenator, eine künstliche Membran, in der es mit Sauerstoff angereichert und zeitgleich von Kohlenstoffdioxid befreit wird. Im Anschluss daran wird das Blut über eine andere eingebrachte Kanüle in den venösen Blutkreislauf zurückgegeben. In dieser Konfiguration dient die ECMO als alleiniger Lungenersatz. Sie ist die am häufigsten eingesetzte Form und die Standardvorgehensweise zur Behandlung des akuten

Lungenversagens. Eine vaECMO ist eine veno-arterielle ECMO. Auch dieses Verfahren ist pumpengetrieben. Allerdings gelangt dabei das Blut aus einer Vene (V. jugularis/V. femoralis) über eine Kanüle zur Membran und wird dann zum Beispiel über die Arteria femoralis (A. subclavia/Aorta) in den arteriellen Blutkreislauf retrograd in die Aorta zurückgegeben. Da hierdurch Herz und kleiner Kreislauf umgangen werden, wird ein partieller Herz- und Lungenersatz erreicht. Für eine va-konfigurierte ECMO hat sich der Begriff „ECLS“ (extracorporeal life support) eingebürgert. Ein ECLS ist notwendig bei isoliertem Herz-Kreislauf-Versagen oder beim kombinierten Herz-Lungen-Versagen. Es gibt darüber hinaus die Möglichkeit eines pECLA (pumpless extracorporeal lung assist). Das Blut fließt hierbei passiv entlang eines arteriovenösen Druckgradienten und ist somit nicht pumpengetrieben. Ein ausreichendes und stabiles Herzzeitvolumen ist hier die Voraussetzung. Die vorliegende Arbeit beschränkt sich allerdings auf pumpengetriebene extrakorporale Lungenersatzsysteme. Alle Patienten bis auf einen in dieser Studie wurden mit einer vv-ECMO versorgt. Von den 178 rekrutierten Patienten wurde lediglich ein Patient mit einer va-Konfiguration versorgt, da zusätzlich zum COVID-19-induzierten Lungenversagen auch ein akutes Rechtsherzversagen vorlag. Die bevorzugten Kanülierungsorte waren die Vena jugularis interna rechts (rückführende Kanüle, Standardgröße: 19F 15cm) als rückführender sowie die Vena femoralis rechts/links als ziehender Schenkel (Standardgröße der Kanüle: 23F 55cm). Für einen linksseitigen jugulär-rückführenden Zugang wurde eine Kanüle der Dimension 19F 23cm verwendet und die Position anhand von Ultraschall oder Röntgenbild kontrolliert. In Einzelfällen kam eine sogenannte Avalon-Kanüle zum Einsatz – hierbei handelt es sich um eine Doppellumenkanüle der Firma Maquet, die aufgrund ihres spezifischen Designs mit innerem und äußerem Lumen ausschließlich in die V. jugularis interna rechts eingebracht werden kann. Allen Zugangswegen gemein sind die perkutane Punktion mittels einer Kanüle, das schrittweise Dilatieren bis zur gewünschten Kanülengröße sowie das Einbringen der Kanüle über die Seldingertechnik.

Trotz standardisierter Verfahren ist die Behandlung eines Patienten mit einer ECMO nicht in jedem Krankenhaus und auf jeder Intensivstation möglich. Die Indikationsstellung und auch die Implantation müssen durch ein multiprofessionelles ECMO-Team erfolgen. Die Implantation sollte dabei idealerweise in einem ECMO-Zentrum mit ausreichender Erfahrung erfolgen. In Deutschland gibt es verschiedene solcher ECMO-Zentren, die darauf spezialisiert sind, diese Art von Patienten zu

behandeln. Während einer respiratorischen Pandemie suchen Betroffene, die medizinische Unterstützung benötigen, in aller Regel das nächstgelegene Krankenhaus auf. Statistisch gesehen kann ein Großteil dieser Patienten in peripheren Krankenhäusern ohne Maximalversorgungsanspruch ausreichend versorgt werden. Für die wenigen Patienten, die ein COVID-19-induziertes ARDS entwickeln, ca. 3 bis 5 %, kann es erforderlich werden, in ein spezialisiertes ECMO-Zentrum verlegt zu werden, sofern ein Beatmungsversagen droht. (23, 24) Aufgrund der hohen Fallzahlen der Patienten während der Hochphasen der Pandemie war es nicht immer möglich, Patienten intubiert und beatmet in das nächstgelegene Zentrum zu transportieren. Zudem war für viele Patienten das Risiko eines Transportes so hoch, dass von einer Patientenbeförderung abgesehen werden musste. Verschiedene spezialisierte Kliniken bieten an, Patienten in den externen Krankenhäusern mit einer ECMO zu versorgen, um sie dann mit ECMO-Unterstützung in das eigene Zentrum zu transportieren. Dieser sogenannte „primäre“ ECMO-Transport existiert schon seit mehr als 16 Jahren <sup>2</sup>, hat jedoch im Rahmen der Pandemie notgedrungen starken Aufwind erfahren. Laut dem internationalen Patientenregister „extracorporeal life support organization“ (ELSO) wurden in Deutschland von März 2020 bis Ende Mai 2021 3.376 Corona-Patienten mit einer ECMO behandelt. An unserer Studie nahmen neben dem Universitätsklinikum des Saarlandes, vertreten durch die pulmonologische Intensivstation (M5-ICU), vier weitere Kliniken mit einer ECMO-Schwerpunktversorgung teil: Würzburg, Freiburg, Kassel und Offenbach. Insgesamt haben wir die Daten von 178 vv-ECMO-COVID-19-Patienten zusammengefasst, analysiert und interpretiert.

---

<sup>2</sup> 17.06.2006, Universitätsklinikum Regensburg (UKR)

### **3. Material und Methodik (oder Beobachtungsgut)**

Zu Beginn der Studie wurde ein standardisierter Fragebogen am UKS (Prof. Dr. med. P. M. Lepper und Dr. med. S. Mang) entworfen, der demografische Basisdaten der Patienten, Daten zum COVID-19-Verlauf, Beatmungs- und ECMO-Daten, Komplikationen sowie Outcome abfragt. Dieser Fragebogen wurde den teilnehmenden Kliniken zugeschickt. Der Rekrutierungszeitraum war Mai 2020 bis Oktober 2021. Insgesamt konnten 178 Patienten aus den fünf Kliniken rekrutiert und in die Auswertung miteinbezogen werden (Homburg 64, Kassel 35, Freiburg 11, Würzburg 66 und Offenbach 2). Die teilnehmenden Kliniken zeichneten sich u. a. dadurch aus, dass rund um die Uhr ein interdisziplinäres und hoch qualifiziertes Team aus ECMO-erfahrenen Fach- und Oberärzten sowie Intensivpflegekräften zur Verfügung stand.

Wenn demnach COVID-19-ARDS-Patienten trotz Ausschöpfung der maschinellen Beatmungsmöglichkeiten und supportiver Therapiemaßnahmen eine kritische Hypoxie oder Hyperkapnie entwickelten, konnten die Krankenhäuser, die keine Möglichkeiten hatten, Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung zu versorgen, die oben genannten Kliniken kontaktieren und ihre Patienten dort vorstellen.

Aufgrund des Zustandes der jeweiligen Patienten ergaben sich dann insgesamt drei Möglichkeiten: Erstere war, dass der Patient ohne ECMO-Versorgung in das Zentrum transportiert wird. Zweitere lautete, dass das Team der kontaktierten Klinik den Patienten in dem zuweisenden Krankenhaus vor Ort mit einer ECMO versorgt und ihn anschließend in die eigene Klinik transportiert. Die letzte Möglichkeit bestand darin, dass der Patient im Primärkrankenhaus verbleibt und das Beatmungskonzept optimiert wird. Diese letzte Variante wird in dieser Dissertation aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt. Prinzipiell sollte kleineren Krankenhäusern immer eine Übernahme in ein größeres Klinikum angeboten werden, wenn deren Therapiemöglichkeiten aufgrund des fehlenden Behandlungsschwerpunktes erschöpft sind und die Prognose des Patienten gut ist. Ist die Prognose eines Patienten auch mit ECMO zu schlecht oder weist dieser absolute Kontraindikationen auf, ist eine Übernahme nur dann sinnvoll, wenn der Patient am empfangenden Zentrum Organersatzverfahren erhalten kann, die im peripheren Krankenhaus nicht zum Einsatz kommen können. Andernfalls

bürdet man Intensivpatienten das Risiko eines Interhospitaltransports ohne Änderung des Therapiekonzepts auf. Generell gilt, dass die Indikationsstellung zur ECMO-Therapie der implantierenden Klinik obliegt. Im Folgenden beschreibt der Begriff „Zentrum“ die implantierende Klinik.

Laut der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ ergeben sich folgende Empfehlungen.

Absolute Kontraindikation für eine vv-ECMO sind:

- Ablehnung durch den Patienten
- schweres vorbestehendes neurologisches Defizit
- aktive Hirnblutung
- Alter > 75 Jahre oder Alter > 70 Jahre plus  $\geq 2$  relative Kontraindikationen
- weit fortgeschrittene terminale Lungenerkrankung
- metastasierendes Malignom
- Leberzirrhose Child C
- Demenz
- < 1 Jahr nach allogener Stammzelltransplantation

Relative Kontraindikationen für eine vv-ECMO sind:

- Beatmungsdauer vor ECMO > 7 Tage
- aktive relevante Immunsuppression
- hämatologische Systemerkrankung
- zusätzliche Organversagen (außer Niere)
- Frailty (25)

Insgesamt wurden somit 178 vv-ECMO-COVID-19-Patienten in unsere Studie eingeschlossen. Es sei an dieser Stelle zu erwähnen, dass SARS-CoV-2 bei den Studienpatienten mittels einer PCR-Untersuchung aus den tiefen Atemwegen (Bronchialsekretgewinnung durch Bronchoskopie) nachgewiesen wurde und nicht mittels eines einfachen Schnelltests aus dem Nasen-Rachen-Raum.

Neben dem Geschlecht und dem Alter bei Aufnahme war es wichtig zu dokumentieren, ob der Patient/die Patientin extern oder intern (intern = Zentrum) mit einer ECMO versorgt wurde. Sind die Patienten extern versorgt worden, war es wichtig zu wissen, wo sie versorgt wurden. Aufgelistet wurde weiterhin, ob der Transport bodengebunden oder via Luft erfolgte. Die Transportstrecke wurde in Kilometern (km) und die Transportdauer in Minuten (min) angegeben; diese Daten wurden aus den jeweiligen Transportprotokollen der ECMO-Team-Einsätze entnommen. Anschließend wurden die folgenden klinischen Merkmale erfasst: Wann traten die ersten Symptome auf? Wann erfolgte die erste Krankenhausaufnahme und wann wurde der Patient/die Patientin intubiert? All diese Daten waren wichtig, um einen Überblick über den weiteren Verlauf zu erhalten. Zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung wurde lediglich ein Patient aus unserer Klinik nicht invasiv beatmet, bevor er eine ECMO erhielt. Auf diesen Fall wird in der abschließenden Diskussion der vorliegenden Dissertation eingegangen. Der Tag der Übernahme auf die Intensivstation des Zentrums wurde dokumentiert, ebenso der Tag der ECMO-Implantation. Im weiteren Verlauf wurde erfasst, wann die ECMO explantiert und der Patient extubiert wurde. Somit ergaben sich verschiedene Zeiträume: Beatmungstage vor ECMO, ECMO-Tage, Beatmungstage insgesamt und Beatmungstage seit ECMO-Anlage. Der primäre Endpunkt der Studie war das „Gesamtüberleben“ auf ICU, d. h. die Patienten wurden verfolgt bis zum Versterben oder zur Verlegung von ICU. Sofern Patienten, die im Weaning vorangeschritten, aber noch nicht extubiert/dekanüliert waren, in periphere Häuser zurückverlegt wurden, wurden sie nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn die tatsächliche absolute Beatmungsdauer bekannt war. Risikogruppen für ein schweres ARDS bei COVID-19 ergeben sich aufgrund bestimmter Vorerkrankungen, die ebenfalls erfasst wurden. Ein wichtiger Aspekt für ARDS-Studien ist der BMI, weil ein BMI > 30 mit einem erhöhten Risiko für ein ARDS vergesellschaftet ist (s. o.). (12) Der BMI wurde errechnet und dokumentiert. Um einen Überblick darüber zu behalten, in welchem respiratorischen Zustand die ECMO implantiert wurde, erfassten wir den Oxygenierungsindex nach Horovitz ( $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ -Index) zum Zeitpunkt der Kanülierung.

Eine ECMO-Implantation kommt fast ausschließlich bei Menschen mit schwerem ARDS infrage. In unserer Studie war der niedrigste Quotient 44 mmHg, der höchste 196 mmHg. Insgesamt wurden bei zwei Patienten mit einem Oxygenierungsindex im moderaten Bereich (155 mmHg, 196 mmHg) eine ECMO implantiert. Neben dem BMI und dem Horowitz-Quotienten wurde noch der SAPS II-Score bei Aufnahme erhoben. Der SAPS II-Score wurde ursprünglich entwickelt, um in Studien einen Punktwert für den physiologischen Zustand eines Patienten zu erhalten. Der Score wird bei Aufnahme berechnet. In die Berechnung fließen Werte wie der Aufnahmezustand, chronische Leiden, die Glasgow Coma Scale, das Alter des Patienten, der systolische Blutdruck in mmHg, die Herzfrequenz pro Minute, die Körpertemperatur in Grad Celcius, die Ausfuhr des Urins in Litern in 24 Stunden, der Harnstoff im Serum in mg/dl, die Leukozyten im EDTA-Blut in 1000/ml, Kalium, Natrium, Bicarbonat in mmol/l im Serum, Bilirubin in  $\mu\text{mol/l}$  im Serum und bei mechanischer Beatmung  $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$  in mmHg ein. Hat man den SAPS II-Score für Patienten mit dem gleichen Krankheitsbild erfasst, lassen sich diese bezüglich der Schwere ihrer Erkrankung bei Aufnahme besser vergleichen.

Wir unterschieden, dem Thema der Dissertation entsprechend, zwei große Patientengruppen:

- extern kanülierte vv-ECMO-COVID-19-Patienten (94)
- intern kanülierte vv-ECMO-COVID-19-Patienten (= Kontrollgruppe) (84)

„Intern kanüliert“ bedeutet in diesem Fall, dass ARDS-Patienten primär am teilnehmenden ECMO-Zentrum kanüliert wurden und dementsprechend keines Interhospitaltransports bedurften.

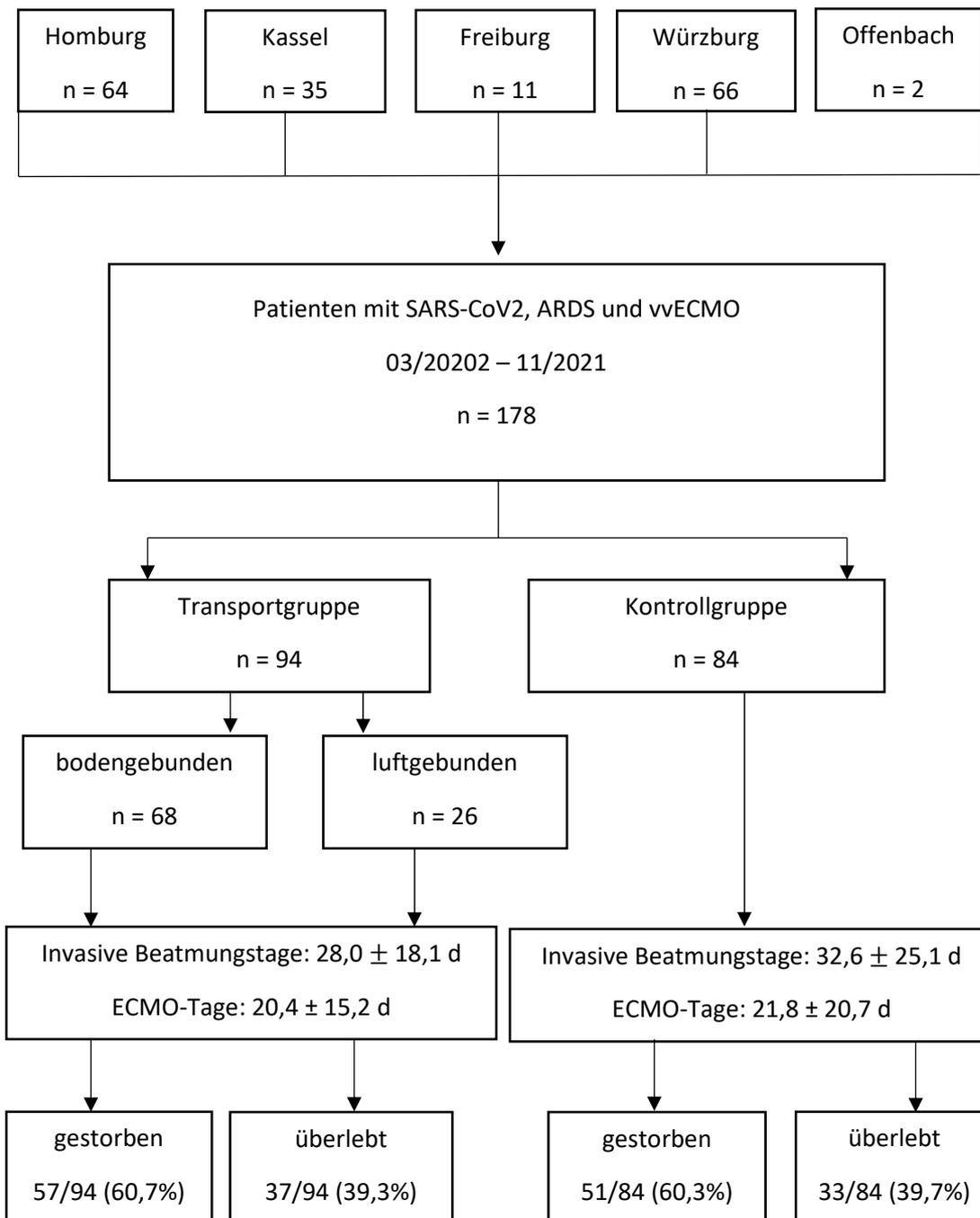


Abbildung 1: Studien-Flow-Chart, aus (Mang et al. Transfer of Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome). (Manuskript unter Review)

Die Daten wurden mit den Programmen Microsoft Excel und SPSS (IBM SPSS Statistics 26) analysiert. Unterschiede in quantitativen Zielgrößen zwischen beiden Gruppen wurden anhand des t-Tests für normalverteilte, des Mann-Whitney-Rangsummentests für nicht normalverteilte, ordinale Zielgrößen, mittels des Chi-Quadrat-Tests für nominale Zielgrößen und mittels des Log-Rank-Tests bei Kaplan-

Meier-Überlebenskurven ermittelt. Ein  $p$ -Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant gewertet. Die Homoskedastizität wurde mittels des Levene-Tests überprüft.

## 4. Ergebnisse

### **Basisdaten der Gesamtpopulation:**

Von 178 Patienten hatten 85 einen arteriellen Hypertonus. 43 Patienten wiesen einen therapielevanten Diabetes mellitus auf. Weitere häufige Begleiterkrankungen waren COPD (21 Patienten), Vorhofflimmern (12 Patienten) und koronare Herzerkrankung (10 Patienten). Weitere zwei Patienten wiesen eine pulmonale Hypertonie auf. Ob es sich hierbei um primär pulmonal-arterielle Formen oder Formen der Gruppe II/III nach WHO-Kriterien handelte ist unklar und kann im Nachhinein nicht herausgefunden werden. Drei Patienten waren chronisch dialysepflichtig und acht Patienten litten unter einer rheumatoiden Arthritis. Chronische Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) lagen bei fünf Patienten vor. Ebenso wiesen sechs Patienten Asthma bzw. chronische Bronchitiden auf. Eine Krebserkrankung in der Vorgeschichte war bei ebenfalls sechs Patienten dokumentiert. Cerebrale Vorerkrankungen betrafen insgesamt sechs weitere Patienten, wobei hierbei ein Zustand nach TIA (Transitorische Ischämische Attacke), nach Insult (Schlaganfall), nach cerebraler Blutung, nach Aneurysmaclipping und Epilepsie miteinbezogen wurde. Fünf Patienten wiesen psychische Erkrankungen auf; drei von ihnen hatten eine Angststörung und zwei eine Depression. Zwei Patienten hatten eine geistige Erkrankung mit oder ohne eine körperliche Behinderung durch einen frühkindlichen Hirnschaden oder eine Trisomie 21. Um welche Art und Ausprägung der Behinderung es sich dabei handelte, war allerdings aus den Daten nicht eindeutig ersichtlich. Andere Vorerkrankungen wie pAVK, Myasthenia gravis, Sarkoidose oder C2-Abusus traten nur sehr vereinzelt auf. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die meisten Patienten einen arteriellen Hypertonus und einen Diabetes mellitus aufwiesen.

Der Großteil der Patienten in beiden Gruppen war mit einem mittleren BMI von  $31,3 \pm 7,9$  kg/m<sup>2</sup> in der Transport- bzw.  $32,6 \pm 8,2$  kg/m<sup>2</sup> in der Kontrollgruppe stark übergewichtig. Der BMI war im Mittel (arithmetisches Mittel)  $31,9 \pm 8,0$  kg/m<sup>2</sup>.

Das mittlere Alter belief sich auf  $56,6 \pm 10,9$  Jahre. Ein mittleres Alter von 56,6 Jahren entspricht der häufigsten Altersgruppe in Deutschland; 23,07 Millionen Einwohner befanden sich am 31.12.2021 in der Altersgruppe von 40 bis 59 Jahren. (26)

Eine Metastudie zeigte, dass Männer und Frauen sich etwa gleich häufig mit dem Coronavirus ansteckten. (27) Es fanden sich jedoch erhebliche geschlechtsspezifische Unterschiede in Hinblick auf den Krankheitsverlauf. So haben Männer der Metaanalyse zufolge ein fast dreimal so hohes Risiko, aufgrund eines schweren Corona-Verlaufs, auf eine Intensivstation verlegt zu werden. Die Daten der hiesigen Studie bestätigen dies. (27) Passend zu bisherigen COVID-19-Kohorten waren 129 von 178 Patienten männlich (73 %).

Der SAPS II-Score war gemittelt  $54,0 \pm 26,0$ . Es ist zu erwähnen, dass die SAPS II-Score-Werte aus Würzburg systematisch höher waren als die aus den anderen Zentren. Die möglichen Gründe hierfür lassen sich retrospektiv nicht eruieren. In der Literatur wird eine Punktzahl von 52 mit einer 50%igen Mortalität verknüpft. Je höher der Punktwert beim SAPS II-Score, desto höher die wahrscheinliche Mortalität (z. B. 77 Punkte entsprechen einer wahrscheinlichen Mortalität von 90 %). (28)

Die durchschnittliche Latenz zwischen dem Symptombeginn und der endotrachealen Intubation betrug  $11,6 \pm 11,5$  Tage, die Durchschnittszeit von der Krankenhausaufnahme bis zur Intubation  $5,6 \pm 5,3$  Tage. Der Horovitz-Index zum Zeitpunkt der ECMO-Kanülierung betrug im Mittel  $65,4 \pm 18,4$  mmHg. Das Ergebnis des Oxygenierungsindex zeigt, dass das ARDS im Mittel schwer war. Auch das 95%ige Konfidenzintervall entsprach einem schweren ARDS (62,6–68,2).

Im Folgenden wird auf die ECMO-Tage, auf die Beatmungstage und auf die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation des jeweiligen Zentrums eingegangen. Die durchschnittliche Zeit an der jeweiligen ECMO betrug insgesamt, d. h. bis zum Tod oder bis zur Dekanülierung, im Mittel  $20,9 \pm 17,7$  Tage. Die gesamten Beatmungstage betragen im Mittel  $29,6 \pm 20,7$  Tage, und die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation des Zentrums betrug  $31,6 \pm 22,0$  Tage.

### **Gruppenvergleich:**

Die folgende Tabelle zeigt im Detail die bereits oben genannten Parameter, nun jedoch aufgeteilt in beide Gruppen.

**Tabelle I – Basisdaten der Gesamtpopulation**

	Transportgruppe (n = 94)	Kontrollen (n = 84)	p
<b>Demografie</b>			
Alter [Jahre]	57.5 ± 10.6	55.7 ± 11.3	0,28
Body-Mass-Index (BMI) [kg/m <sup>2</sup> ]	31,3 ± 7,9	32,6 ± 8,2	0,30
Geschlecht	70 / 94 (74 %)	59 / 84 (70 %)	0,53
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertension	41 / 94 (44 %)	44 / 84 (52 %)	
Diabetes mellitus Typ II	19 / 94 (20 %)	24 / 84 (24 %)	
COPD	8 / 94 (9 %)	13 / 84 (15 %)	
KHK	4 / 94	6 / 84	
Vorhofflimmern	3 / 94	9 / 84	
Hypothyreose	6 / 94	3 / 84	
OSAS	5 / 94	3 / 84	
Cerebrale Vorschädigung	2 / 94	4 / 84	
Krebs in der Vorgeschichte	4 / 94	2 / 84	
CED	1 / 94	4 / 84	
<b>Verlauf der COVID-19-Infektion</b>			
Tage zwischen Symptombeginn und Intubation	9,3 ± 8,8	11,8 ± 13,3	0,15
Tage zwischen Symptombeginn und Erstaufnahme	5,2 ± 5,8	5,9 ± 5,0	0,45
P/F-Ratio vor Kanülierung [mmHg]	63,3 ± 13,8	67,6 ± 22,1	0,13
SAPS II bei Aufnahme auf Intensivstation	50,2 ± 24,2	58,6 ± 27,2	<b>0,04</b>
Invasive Beatmungstage vor ECMO-Implantation	4,0 ± 6,0	6,9 ± 6,0	<b>0,02</b>

Bezüglich des Geschlechts ergeben sich in beiden Gruppen folgende Aufteilungen:

- intern kanüliert: 25 Frauen (30 %), 59 Männer (70 %)
- extern kanüliert: 24 Frauen (26 %), 70 Männer (74 %)

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich für die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,53$ ).

Schlussfolgernd sind beide Gruppen hinsichtlich Alter, P/F-Ratio, BMI und Geschlecht sehr gut vergleichbar.

Zwischen dem SAPS II und den Beatmungstagen vor der ECMO-Implantation gibt es allerdings signifikante Unterschiede:

- 1) Patienten, die extern kanüliert und anschließend ins Zentrum transportiert wurden, waren im Mittel weniger lange beatmet ( $4 \pm 60$  Tage vs.  $6,9 \pm 6,0$  Tage,  $p = 0,02$ ) (homoskedastisch).
- 2) Patienten, die extern kanüliert und anschließend ins Zentrum transportiert wurden, hatten im Mittel einen geringfügig niedrigeren SAPS II zum Kanülierungszeitpunkt ( $50,2 \pm 24,2$  vs.  $58,6 \pm 27,2$ ,  $p = 0,02$ ) (homoskedastisch).

### **Auswertung der Transport-Gruppe:**

94 Patienten wurden extern kanüliert. Die durchschnittliche Beatmungszeit bis zur Kanülierung durch das ECMO-Team betrug 4,0 Tage. 68 von 94 Patienten wurden bodengebunden transportiert, 26 von 94 wurden luftgebunden transportiert, in den überwiegenden Fällen mit Helikopter. Vier Patienten wurden aus Rumänien mit vvECMO übernommen. Die Transportstrecke betrug hier 1.370 km für einen Weg. In diesen Fällen fand der Transport per Jet statt.

#### **1. Transportstrecke:**

Die mittlere Strecke beim luftgebundenen Transport, sofern nur regionale Flüge bis zu einer Reichweite von 250 km betrachtet werden, betrug  $139,5 \pm 17,7$  km. Die mittlere Strecke beim bodengebundenen Transport betrug  $69,8 \text{ km} \pm 44,1 \text{ km}$ .

## **2. Transportzeit:**

Die mittlere Transportzeit beim luftgebundenen Transport betrug  $52,5 \pm 10,6$  Minuten; hier ist lediglich die reine Transport- bzw. Flugzeit berücksichtigt. Zieht man zusätzlich in Betracht, wie lange es dauert, den Patienten aus dem ICU-Zimmer in die Fahrzeughalle bzw. zum Landeplatz zu transportieren, einzuladen und am Zielkrankenhaus auszuladen und bis zur ICU zu bringen, erhält man die gesamte Missionszeit, die in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde, da sie von arbiträren, zufallsbedingten Faktoren abhängt (Wartezeit auf RTW/ITW, Erfahrung des Personals, Größe des Gebäudes, Verfügbarkeit von Aufzügen). Die mittlere Transportzeit beim bodengebundenen Transport betrug  $57,6 \pm 29,4$  Minuten. Bei keinen transportierten Patienten gab es relevante Komplikationen auf dem Transport. Insbesondere gab es keine Dislokationen der Kanülen, keine Fehlfunktionen der Konnektionsteile; dementsprechend gab es auch keine Dekanülierungen, Blutverluste oder Luftembolien. Des Weiteren waren keine Reanimationen notwendig. Verkehrsunfälle ereigneten sich nicht. Häufige transiente Komplikationen entstanden durch kurzzeitiges Abknicken von ECMO-Schläuchen oder limitierte Entsättigungen durch den Wechsel der Sauerstoffquelle, die den Spülgasfluss der ECMO bereitstellt (tragbare O<sub>2</sub>-Flasche während des Transports auf der Liege, eingebaute O<sub>2</sub>-Flasche im Fahrzeug). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich angesichts der weiteren Strecken, die per Helikopter überwunden werden mussten, gut vergleichbare Transportzeiten für beide Modalitäten (57 Minuten bodengebunden vs. 52 Minuten luftgebunden) ergaben. Dies lässt den Rückschluss zu, dass die zur Verfügung stehenden Transportmittel überwiegend sinnvoll eingesetzt wurden.

## **Outcome (Overall-Mortalität):**

In der Gesamtkohorte sind 60,7 % (108 von 178) der Patienten verstorben. Von den 84 intern kanülierten Patienten sind 51 verstorben. Dies entspricht einer Mortalität von 60,3 %.

Von den 94 extern kanülierten Patienten sind 57 verstorben. Die daraus resultierende Mortalität von 60,7 % ist damit fast identisch ( $p = 0,49$  im Log-Rank-Test).

Die häufigsten Todesursachen waren:

- Sepsis mit septischem Schock und Multiorganversagen (45 von 108)
- Versterben nach Umstellung auf ein palliatives Therapiekonzept (29 von 108)
- Unkontrollierbare Blutungen (14 von 108), davon:
  - o 9x intrazerebrale Blutung
  - o 3x Lungenblutung
  - o 1x gastrointestinale Blutung
  - o 1x andere Lokalisation (nicht näher spezifiziert)
- Kardiogener Schock, davon:
  - o 2x maligne Herzrhythmusstörungen
  - o 1x Perikardtamponade

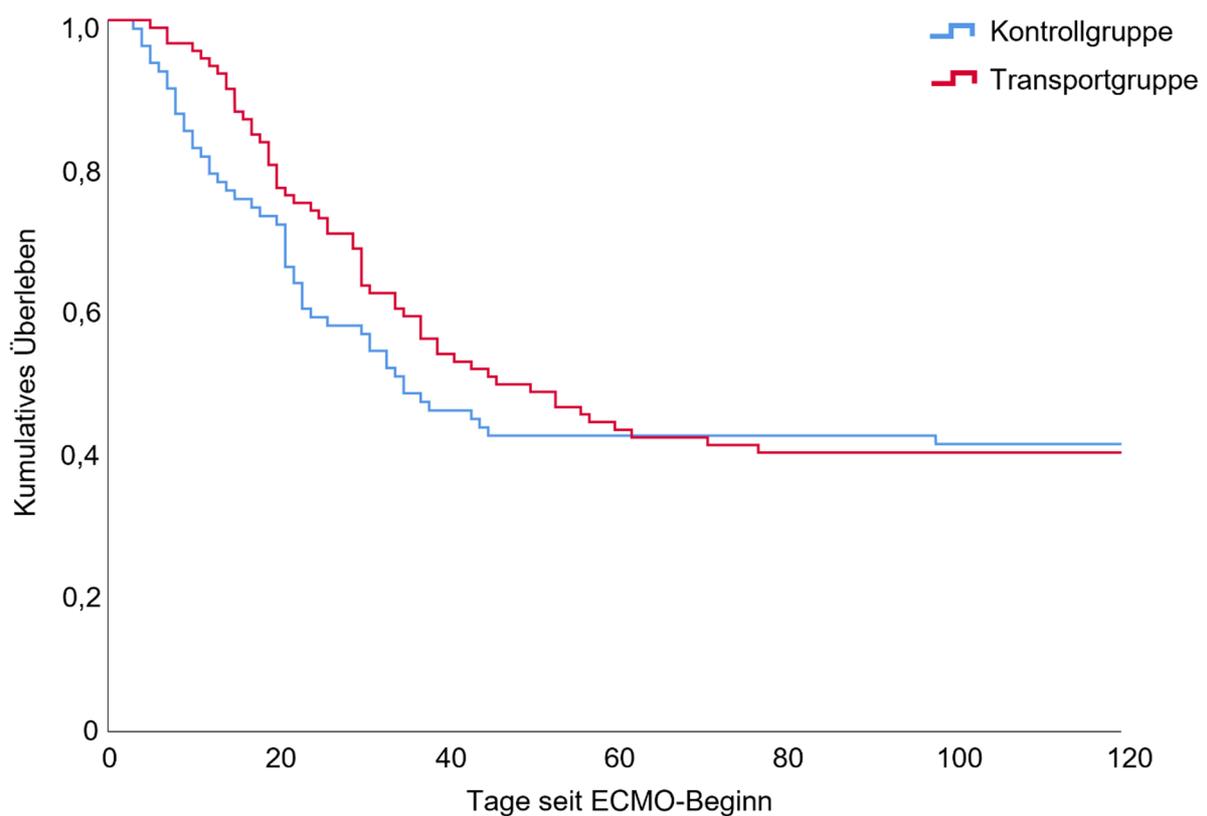


Abbildung 1: Überleben transportierter und nicht-transportierter COVID-19-ECMO-Patienten im Vergleich

Bei 17 Patienten ist die Todesursache nicht genau dokumentiert.

Die Subgruppenanalyse zeigte keinen Unterschied im Überleben zwischen Transport- und Kontrollgruppe. Das Überleben in der Transportgruppe war außerdem unabhängig davon, ob ARDS-Patienten land- oder luftgestützt transportiert worden sind (Mortalität für landgestützten Transport 40/68, 59 % vs. 17/26, 65 % für Hubschraubertransporte,  $p = 0,72$  bei Log-Rank-Tests).

Um die gefundenen Ergebnisse statistisch zu untermauern, wurde eine multinomiale binäre logistische Regression für die Wahrscheinlichkeit zu versterben, ermittelt als Funktion der o. g. Matching-Variablen (z. B. Alter, BMI), berechnet. Hierin zeigte sich keine signifikante Regression für irgendeine der Variablen (Alter, P/F-Ratio, Geschlecht, Beatmungstage vor ECMO-Anlage) außer für den BMI ( $B = 0,06$ ,  $p = 0,04$ ).

Es ist also davon auszugehen, dass die Gleichheit der Sterblichkeit in beiden Subgruppen keine Folge eines Confoundings der getesteten Variablen ist. Dass der BMI statistisch mit der Mortalität im ARDS verknüpft ist, ist von vergangenen ARDS-Kohorten her etabliert.

## 5. Diskussion

Die Studie zeigt, dass es durchaus gerechtfertigt war, COVID-19-Patienten in einem externen Krankenhaus mit einer ECMO zu versorgen, um sie anschließend in das implantierende Zentrum zu transportieren. Dies begründet sich dadurch, dass die Patienten beider Gruppen keine signifikant unterschiedliche Mortalität aufwiesen, die Transporte sicher erfolgten, sofern sie von einem erfahrenen Team durchgeführt wurden, und auch Beatmungs- und ECMO-Zeiten beider Gruppen vergleichbar waren.

Interessanterweise zeigte sich kein Überlebensunterschied im Hinblick auf die Art des Transports (boden- vs. luftgebunden). Dies ist insofern überraschend, als das Team der Luftrettung ein noch besser eingespieltes Team ist und in dieser Hinsicht ein theoretischer Vorteil zu erwarten wäre. Die Tatsache, dass im Helikopter weniger Platz zum Arbeiten zur Verfügung steht und sich damit auch die Zugänglichkeit zum Patienten verschlechtert, könnte den oben genannten theoretischen Vorteil ausgleichen. Zudem wurden die Patienten beim Bodentransport teilweise mit einem Rettungswagen und nicht mit einem Intensivmobil transportiert, was bedeutet, dass sowohl in der Luft als auch bei einem Intensivtransport ein zusätzlicher Arzt den Transport begleitet. Ein Transport mit einem Team aus zwei Fachärzten, also einem Facharzt für zum Beispiel Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin und einem Facharzt für Intensivmedizin mit spezieller Erfahrung im Bereich ECMO/ECLS, bringt logischerweise mehr Expertise mit sich als ein Transport mit nur einem Facharzt. Weitere Studien bezüglich der Transportart sind anzustreben.

Letztlich ist die Mortalität von 60 % insgesamt hoch. Im Zentrumsvergleich zeigt sich, dass es zwar geringe Unterschiede in der Mortalität gibt (z. B. Homburg 54,7 %, Kassel 60 %, Würzburg 63,6 %), aber jedes Zentrum für sich genommen bereits eine zu hohe Mortalität hat. Die meisten Kohortenstudien zu dem Thema haben eine 45- bis 55%ige Mortalität (je nach Alter) ergeben. Der wahrscheinliche Grund für eine nochmals erhöhte Mortalität (60 statt 45–55 %) ist daher eher ein „kränkeres“ Patientengut (mittleres Alter 56, hoher BMI, viele Vorerkrankungen, teilweise auch Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, Immunsupprimierte, Patienten mit morbider

Adipositas, BMI > 50 teilweise etc.). Insofern kann man die in dieser Studie zutage getretenen Mortalitätsraten als „real life data“ ansehen.

Wie im Ergebnisteil beschrieben gibt es einen Unterschied bezüglich der Beatmungstage vor ECMO-Implantation (extern 4 vs. intern 7 Tage). Damit ARDS-Patienten mit hohen Beatmungsdrücken und schlechtem Gasaustausch sicher transportiert werden können, müssen sie in einer besseren klinischen Verfassung sein als gleichkranke Patienten, die nicht transportiert werden. Betrachtet man also die maximale Patientensicherheit, würde man einen Patienten eher vor dem Transport kanülieren, um diesen abzusichern. Möglicherweise ist die kürzere Beatmungszeit der extern kanülierten Patienten also mit der Tendenz der ECMO-Teamleiter zu erklären, für den zu transportierenden Patienten eine optimale Sicherheit zu gewährleisten.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bestünde darin, dass Kliniken, die eine 24/7-ECMO-Verfügbarkeit anbieten, die Möglichkeit haben, auch mitten in der Nacht eine ECMO zu implantieren. Das heißt, sie können aufgrund dieser Ressource gegebenenfalls länger zuwarten, bis eine Kanülierung tatsächlich unvermeidlich ist. Der „ideale“ Zeitpunkt, wann Patienten mit ECMO vom Zentrum übernommen werden sollten, ist ein Dilemma. Zu früh würde bedeuten, dass man häufiger umsonst kanüliert, da der Patient möglicherweise auch ohne eine ECMO-Implantation überleben würde. Man mutet ihm damit die Komplikationen einer ECMO-Therapie zu und setzt ihn dem Risiko einer „Übertherapie“ aus. Außerdem belastet man das Zentrum mit Patienten, die auch in einem kleineren Haus beatmet werden könnten, sodass von gesundheitspolitischer Seite eine schlechte Ressourcenallokation droht. Erfolgt die Entscheidung zur Kanülierung zu spät, ist die Lunge durch eine invasive, möglicherweise nicht-protective Beatmung häufig fortgeschritten geschädigt, sodass die ECMO nur noch eine Lungentransplantation als sinnvolles „Bridging-Ziel“ hätte. Eine solche wird jedoch aufgrund hoher perioperativer Sterblichkeitsraten und limitierter Organverfügbarkeit bisher nur in wenigen Zentren weltweit angeboten. Die o. g. Empfehlungen zur relativen Kontraindikation gegen ECMO schließt eine Frist von sieben Tagen invasiver Beatmung ein. Eine Alltagsbeobachtung vieler ECMO-Zentren ist jedoch, dass auch Patienten, die länger als sieben Tage invasiv beatmet wurden, noch von ECMO profitieren, sofern es keine anderen Kontraindikationen gibt. Interessanterweise ist dies im Hinblick auf unsere Studie nicht zutreffend – 50 von 178 Patienten hatten zum

Kanülierungszeitpunkt mehr als sieben Beatmungstage, manche sogar über 20. Vergleicht man das Überleben in der Kohorte zwischen denen, die weniger und denen, die länger als sieben Tage beatmet waren, kommt man nur zu minimalen, nicht-signifikanten Unterschieden (Mortalität 66 % für > 7-Tage-Beatmung vs. 59,6 % für < 7-Tage-Beatmung,  $p = 0,51$  in der Gesamtkohorte). Hätte man alle diese Patienten nicht mehr kanüliert, wären vermutlich > 90 % verstorben. (29, 30) Letztlich könnte man diese „7-Tage-Regel“ infrage stellen; man sollte vielmehr immer im Einzelfall für den jeweiligen Patienten entscheiden. Entscheidender für die Frage der Sinnhaftigkeit einer ECMO-Implantation bei invasiv beatmeten Patienten sollten eher sein, ob die zugrunde liegende Erkrankung kurativ behandelbar ist und wie groß das Risiko einer bereits eingetretenen Ventilator-assoziierten Lungenschädigung ist, z. B. als Funktion der Mechanical Power (Gattinoni et al.) als eine starre Zeitfrist.

Im Bereich der ECLS-Unterstützung bei Patienten im kardiogenen Schock gibt es verschiedene Studien, die belegen, dass es von Vorteil bezüglich des Überlebens ist, wenn man Patienten in einem peripheren Krankenhaus mit einem ECLS unterstützt und in das implantierende Zentrum transportiert. (31) Das Gleiche konnte für Patienten mit schwerem ARDS und ECMO-/ECLS-Unterstützung gezeigt werden. (32, 33) Schlussfolgernd kann konstatiert werden, dass die Anzahl der Zentren mit einem speziell ausgebildeten mobilen ECMO-Team zunimmt, sodass eine flächendeckende Versorgung schwerstkranker Patienten mit ECMO/ECLS in Deutschland mittlerweile in fast allen Regionen möglich ist. Die ECMO-/ECLS-Unterstützung bietet den Patienten, bei denen konservative Maßnahmen nicht mehr greifen, eine Chance zum Überleben.

Im letzten Abschnitt wird auf verschiedene Limitationen dieser Arbeit eingegangen. Meiner Meinung nach ist das Studiendesign die wichtigste Limitation. Die Schlussfolgerung, dass der Transport von ECMO-Patienten sicher ist, weil wir in dieser Studie gleiche Mortalitäten (jeweils 60 %) vorfinden, ist streng genommen nicht korrekt. Um dies zu untersuchen, müsste man zwei Populationen haben, in denen die eine extern kanüliert und dann zum Zentrum transportiert wird, während die Patienten der zweiten Population extern kanüliert werden und dann aber im peripheren Haus verbleiben. Das geht aber logischerweise nicht, wenn dort keine ECMO angeboten wird. Des Weiteren lässt sich nicht beweisen, dass die ECMO-Implantation an sich

einen Überlebensvorteil bietet. Dafür müsste man das Outcome der Transportierten mit einer Gruppe gleichkranker ARDS-Patienten vergleichen, die nicht kanüliert und nicht transportiert wurden. Da eine ECMO-Versorgung jedoch existiert, wäre eine solche Gruppe ethisch nicht vertretbar, weil man sie zu wissenschaftlichen Zwecken willkürlich einer Unterversorgung aussetzen würde. Das ist das grundlegende Problem aller Kohortenstudien, die untersuchen, ob ECMO mit IMV besser ist als ECMO ohne IMV. Zudem muss man immer Crossover ermöglichen. Letztlich erhalten so viele der Kontrollpatienten im Verlauf doch eine ECMO, infolgedessen das Ergebnis „verwässert“ wird. Aber nicht nur die wichtigste Limitation spielt eine Rolle, sondern auch andere Aspekte. Statistisch wertvoller ist ein Propensity-Score-Matching beider Gruppen. (34, 35) Dies führten wir zu Beginn durch. Allerdings fielen durch das Matching 101 Patienten aus unserer Studie heraus. Nach ausführlicher Überlegung und Rücksprache mit den für die Studie Verantwortlichen entschieden wir uns gegen ein Propensity-Score-Matching. Erwähnenswert ist weiterhin, dass der SAPS II-Score an den verschiedenen Kliniken systematisch verschieden war. Daraus lässt sich folgern, dass das multizentrische Design das Risiko für Confounding durch zentrumsspezifische Faktoren erhöht. (36) Zum Beispiel hat jedes Klinikum seine eigenen „standard operating procedures“ (SOPs). (37) Darunter fallen beispielhaft die Toleranz bestimmter Beatmungsdrücke, der Standard der Lagerungstherapie und der Standard der Analgosedierung. Darüber hinaus ist der Umgang mit problematischen Situationen, zum Beispiel einem Konsolenwechsel, verschieden.

Abschließend beschäftige ich mich mit der Frage, ob die Ergebnisse der Studie auf die heutige Zeit übertragbar sind. Derzeit verhält es sich so, dass mit weniger virulenten Stämmen und hohen Impfquoten auch das ARDS durch SARS-CoV-2 in Deutschland immer seltener wird. Allerdings lassen sich meines Erachtens die im Hinblick auf die COVID-19-Pandemie gewonnenen Erkenntnisse vielleicht ganz oder teilweise auf zukünftige Pandemien übertragen, die von ähnlichen respiratorischen Viren ausgehen. Durch die Erfahrungen mit SARS-CoV-2 lässt sich eventuell eine Wiederholung von Fehlern vermeiden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R, Hoelscher M: **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med* 2020 Mar 5;382(10):970-971.doi: 10.1056/NEJMc2001468. *Epub* 2020 Jan 30.
2. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, et al.: **Airborne transmission of respiratory viruses.** *Science.* 2021;373(6558).
3. Liu L, Li Y, Nielsen PV, Wei J, Jensen RL: **Short-range airborne transmission of expiratory droplets between two people.** *Indoor air.* 2017;27(2):452-62.
4. Cheng Y, Ma N, Witt C, Rapp S, Wild PS, Andreae MO, et al.: **Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission.** *Science.* 2021:eabg6296.
5. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.: **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** *The New England journal of medicine.* 2020.
6. Liu Y, Li T, Deng Y, Liu S, Zhang D, Li H, et al.: **Stability of SARS-CoV-2 on environmental surfaces and in human excreta.** *The Journal of hospital infection.* 2021;107:105-7.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al.: **Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.** *JAMA.* 2012 Jun 20;307(23):2526-33.

8. Schilling J, Tolksdorf K, Marquis A, Faber M, Pfoch T, Buda S, et al.: **Die verschiedenen Phasen der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine deskriptive Analyse von Januar 2020 bis Februar 2021.** *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.* 2021;64(9):1093-106.
9. King C, Sahjwani D, Brown AW, Feroz S, Cameron P, Osborn E, et al.: **Outcomes of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 Associated Respiratory Failure.** *medRxiv.* 2020:2020.07.16.20155580.
10. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al.: **Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes.** *Nature.* 2020.
11. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R: **Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;99:496-504.
12. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, et al.: **Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence.** *BMC medicine.* 2021;19(1):212.
13. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al.: **Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease.** *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics.* 2020.
14. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J: **COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults.** *Annals of internal medicine.* 2020.

15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.: **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** *Lancet*; 2020; 395(10223):497-506. 2020.1004.
16. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al.: **Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.** *Lancet (London, England)*. 2020.
17. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team: **Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020.** *China CDC Weekly* 2020. 2020.
18. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al.: **Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19.** *JAMA internal medicine*. 2020.
19. Carteaux et al.: **Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume.** *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):282-90.
20. PROVERSA Study Group, Guérin et al.: **Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68.
21. Gattinoni J., Carlesso E., Caironi P.: **Stress and Strain within the lung.** *Curr Opin Crit Care*. 2012 Feb;18(1):42-7.
22. Combes et al.: **Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.** *N Engl J Med* 2018;378:1965.
23. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D et al.: **Epidemiology, clinical course, and out-comes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study.** *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770.

24. Gujski, M, Jankowski M, Rabczenko D et al.: **The Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19 – A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register.** *Viruses.* 2022 Jan 1;14(1):76).
25. De Geer L, Fredrikson M, Tibblin AO: **Frailty predicts 30-day mortality in intensive care patients: A prospective prediction study.** *Eur J Anaesthesiol* 2020.
26. Statista Research Department (Stand 21.06.2022).
27. Karlinsky A, Kobak D: **Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset.** *Elife.* 2021 Jun 30; 10:e69336.
28. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: **A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.** *JAMA.* 1993;270(24):2957-63.
29. Gannon W., Stokes J., Francois S.: **Association between Availability of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Mortality in Patients with COVID-19 Eligible for Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Natural Experiment.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Jun 1;205(11):1354-1357.
30. Levy D, Lebreton G, Pineton de Chambrun M, Hékimian G et al.: **Outcomes of Patients Denied Extracorporeal Membrane Oxygenation during the COVID-19 Pandemic in Greater Paris, France.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Oct 15;204(8):994-997.
31. Fleissner F, Mogaldea A, Martens A, Natanov R, Rümke S, Salman J, Kaufeld T, Ius F, Beckmann E, Haverich A, Kühn C: **ECLS supported transport of ICU patients: does out-of-house implantation impact survival?** *Cardiothorac Surg.* 2021 Jun 2;16(1):158. doi: 10.1186/s13019-021-01508-9.

32. Gutsche JT, Miano TA, Vernick W, Raiten J, Bermudez C, Vallabjoysula P, Milewski K, Szeto W, Fall ML, Williams ML, Patel P, Mikkelsen ME, Chiu C, Ramakrishna H, Canon J, Augoustides JG: **Does a Mobile ECLS Program Reduce Mortality for Patients Transported for ECLS Therapy for Severe Acute Respiratory Failure?** *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018 Jun;32(3):1137-1141. doi: 10.1053/j.jvca.2017.08.050.
33. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH: **Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure.** *Ann Surg.* 1997 Oct;226(4):544-64; discussion 565-6. doi: 10.1097/00000658-199710000-00015.
34. Umberto B, Stuart J, Gianni D, Eugene H: **Statistical primer: propensity score matching and its alternatives.** *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 jun 1;53(6):1112-1117. doi: 10.1093/ejcts/ezy167.
35. Kane L, Fang T, Galetta MS, Goyal DKC, Nicholson KJ, Kepler CK, Vaccaro AR, Schroeder GD: **Propensity Score Matching: A Statistical Method.** *Clin Spine Surg.* 2020 Spr;33(3):10-122. Doi: 10.1097/BSD.0000000000000932.
36. Yan H, Karmur BS, Kulkarni AV: **Comparing Effects of Treatment: Controlling for Confounding.** *Neurosurgery.* 2020 Mar 1;86(3):325-331. Doi:10.1093/neuros/nyz509.
37. Danridge L: **The clarity of SOPs.** *Lab Anim (NY).* 2020 Aug;49(8)211. Doi 10.1038/s41684-010-0596-z.

## 7. Publikationen

**“Transfer of Veno-venous Extracorporeal Membrane Oxygenation patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome”**

Sebastian Mang, Lena Reichert, Ralf M. Muellenbach, Jonathan Riesner, Christopher Lotz, Alexander Supady, Haitham Mutlak, Robert Bals, Torben M. Rixecker, André P. Becker, Maximilian Leitner, Carsten Zeiner, Guy Danziger, Patrick Meybohm, Frederik Seiler and Philipp M. Lepper – under Review

## 8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals, dem Direktor der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Möglichkeit, diese spannende wissenschaftliche Arbeit schreiben zu können.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. med. Philipp Lepper für die exzellente Betreuung. Vielen Dank für die konstruktive Kritik und die anregenden Diskussionen, die für das Abschließen meiner Dissertation bedeutend waren.

Zudem danke ich Herrn Dr. med. Sebastian Mang für die Unterstützung bezüglich der Datenerhebung und deren Analyse.

Es ist überdies zu sagen, dass wir in der Medizin nur gemeinsam Fortschritte erzielen können, sodass ich den teilnehmenden Kliniken (Kassel, Würzburg, Freiburg und Offenbach) für die Zusammenarbeit ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte.

Der größte Dank gilt schließlich meiner Familie für die Unterstützung und den nötigen Rückhalt, den sie mir im Laufe meines Studiums, meiner Facharztausbildung und während meiner Dissertationsarbeit entgegengebracht hat.

## 9. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 25.10.2023  
Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger  
Berichterstatter: Prof. P. Lepper  
Prof. T. Volk

