

Aus der Klinik für Innere Medizin V

Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin

Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Prof. Dr. Dr. R. Bals

Prädiktoren für ein erfolgreiches Weaning vom veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenator (ECMO)

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Humanmedizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von:

Aaron Levin Magnus Oster

geb. am: 19.05.1994 in Bonn

Tag der Promotion: 18.03.2024

Dekan: Prof. Dr. M.D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. P. Lepper

2. Berichterstatter: Prof. Dr. T. Volk

Inhaltsverzeichnis

1.1	Zusammenfassung	1
1.2	Abstract.....	2
2	EINLEITUNG	4
2.1	Allgemeines zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO).....	4
2.2	ECMO-Kanülierungsarten.....	5
2.3	Indikationen und Kontraindikationen für veno-venöse ECMO.....	7
2.4	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und ECMO.....	9
2.5	Aktuelle Studienlage.....	10
2.5.1	Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO).....	10
2.5.2	ECMO-Weaning	12
2.5.3	Weaningkategorien und prolongiertes Weaning invasiv beatmeter Patienten	14
2.6	Problem- und Fragestellung.....	15
3	MATERIAL UND METHODEN	16
3.1	Einschlusskriterien.....	16
3.2	Ausschlusskriterien.....	16
3.3	Erhobene Daten	17
3.4	Statistische Analyse	20
4	ERGEBNISSE	21
4.1	Charakterisierung der Studienpopulation	21
4.1.1	Demografie der Studienpopulation.....	21

4.1.2	Outcomes der Studienpopulation.....	23
4.1.3	Pulmonale Vorerkrankungen der Studienpopulation.....	24
4.1.4	Externe/interne ECMO-Anlage	25
4.1.5	Art der Kanülierung	25
4.1.6	Beatmung	25
4.1.7	Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT)	26
4.2	Definition der ECMO-Weaningkategorien.....	27
4.3	Vergleich der Gruppen „erfolgreiches ECMO-Weaning“ (Kategorie 1) und „ECMO-Weaning-Versagen“ (Kategorie 2).....	29
4.3.1	Stammdaten.....	29
4.3.2	Überlebensrate und Behandlungszeit.....	30
4.3.3	Grunderkrankungen	32
4.3.4	Beatmung	33
4.3.5	Nierenersatzverfahren	34
4.3.6	Medikation	35
4.3.7	Medikamentendosis	37
4.3.8	Scores.....	38
4.3.9	Vitalparameter.....	40
4.3.10	Laborwerte	43
4.3.11	Blutgasanalyse	46
4.3.12	Beatmungseinstellungen	47
4.3.13	ECMO-Flussparameter	49
4.4	Vergleich der Gruppen „erfolgreiches ECMO-Weaning“ (Kategorie 1) und „sekundäres ECMO-Weaning-Versagen“ (Kategorie 2.2).....	50
4.4.1	Stammdaten.....	50
4.4.2	Überlebensrate, Therapiedauer und Langzeitüberleben	51
4.4.3	Grunderkrankungen	52

4.4.4	Beatmung	53
4.4.5	Nierenersatzverfahren	54
4.4.6	Medikation	55
4.4.7	Medikamentendosis	57
4.4.8	Scores	58
4.4.9	Vitalwerte	61
4.4.10	Laborwerte	63
4.4.11	Blutgasanalyse (BGA)	66
4.4.12	Beatmung	67
4.4.13	ECMO-Flussparameter	69
5	DISKUSSION	72
5.1	Betrachtung der Ergebnisse in den Weaningkategorien 1 und 2	74
5.2	Betrachtung der Ergebnisse in den Weaningkategorien 1 und 2.2	85
5.3	Schlussfolgerungen	93
6	VERZEICHNIS DER TABELLEN, ABBILDUNGEN UND ABKÜRZUNGEN.....	94
6.1	Tabellenverzeichnis	94
6.2	Abbildungsverzeichnis	97
6.3	Abkürzungsverzeichnis.....	100
7	LITERATURVERZEICHNIS	103
8	DANKSAGUNG	112
9	LEBENS LAUF	113
10	ANHANG	114

1.1 Zusammenfassung

Einleitung

Die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vv-ECMO) stellt eine Ultima-Ratio-Therapie bei Patienten mit schwerem Lungenversagen dar. Durch die Behandlung kann Regenerationszeit für die Lunge bei adäquater Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes geschaffen werden. Mit stetig zunehmender Anwendung des Verfahrens steigt auch die Anzahl der Patienten, die nur schwer oder gar nicht von ECMO entwöhnt werden können. Diese Arbeit soll einen Einblick in diese Thematik geben und eine Übersicht über potentiell das Weaning begünstigende Faktoren bieten.

Methoden

Die vorliegende, retrospektive Studie wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes durchgeführt. Die Daten dieser Studie stammen aus dem Behandlungszeitraum 2012 bis 2017. In diese Studie wurden 130 mit veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung behandelte Patienten eingeschlossen.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter aller untersuchten Patienten lag bei $48,5 \pm 15,6$ Jahren, der Body-Mass-Index (BMI) bei $24,5 \pm 7,7$ kg/m², 57,7% waren männlich. Zur besseren Differenzierung eines erfolgreichen Weanings wurden Weaningkategorien definiert: erfolgreiches Weaning, primäres und sekundäres Weaningversagen. 40 (30,8%) von insgesamt 130 Patienten konnten erfolgreich von ECMO entwöhnt werden. Bei 90 Patienten (69,2%) kam es zum ECMO-Weaning-Versagen. Ein primäres ECMO-Weaning-Versagen lag bei 80 Patienten (61,6%) vor, von denen 33 (25,4%) im Verlauf der ECMO-Therapie lungentransplantiert wurden und 47 (36,2%) verstarben. Ein sekundäres ECMO-Weaning-Versagen lag bei 10 Patienten (7,7%) vor, von denen 4 (3,1%) innerhalb von 28 Tagen nach ECMO-Weaning verstarben und 6 (4,6%) eine erneute ECMO-Therapie erhielten; bei keinem Patienten dieser Kategorie erfolgte eine Lungentransplantation im Behandlungszeitraum. Erfolgreich geweante Patienten wiesen zum Behandlungsbeginn gegenüber Weaningversagern einen signifikant höheren BMI auf ($27,6 \pm 9,6$ vs. $23,2 \pm 6,4$ kg/m², $p = 0,026$) und litten seltener an pulmonalen Vorerkrankungen (50 % vs. 26,7%). Zudem wurde ersichtlich, dass erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zum Behandlungsbeginn signifikant höhere CRP-Werte ($194,9 \pm 126,5$ vs. $137,0 \pm 92,9$ mg/l, $p = 0,020$) bei gleichen oder schlechteren intensivmedizinischen Score-Punktwerten (SAPS-II,

SOFA, Core-10-TISS) aufwiesen, diese im Behandlungsverlauf jedoch signifikant besser gesenkt werden konnten. Sekundäre Weaningversager waren gegenüber erfolgreich geweanten Patienten zum Zeitpunkt der Dekanülierung hämodynamisch instabiler, außerdem benötigten sie einen höheren intensivmedizinischen Behandlungsbedarf bei schlechterer pulmonaler Regeneration.

Schlussfolgerungen

Innerhalb der Weaningkategorien ergaben sich signifikante Unterschiede zu den erhobenen Zeitpunkten. Einzelne, in dieser Arbeit untersuchte Faktoren scheinen einen begünstigenden Einfluss auf das Outcome und den damit verbundenen Weaningerfolg der Patienten zu haben.

1.2 Abstract

Introduction

Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (vv-ECMO) is considered an ultima ratio therapy in patients with severe lung failure. As part of the treatment, this allows regeneration time for the lungs with adequate oxygenation and decarboxylation of the blood. As the application of the procedure steadily increases, so does the number of patients who can only be weaned from ECMO with difficulty or not at all. This study aims to provide insights into this issue and offers an overview of potential factors that may facilitate weaning.

Methods

This retrospective study was conducted at Saarland University Hospital. The data of this study were collected during the period from 2012 to 2017. A total of 130 patients treated with venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation were included in this study.

Results

The average age of all patients examined was $48,5 \pm 15,6$ years, with a body-mass-index (BMI) of $24,5 \pm 7,7$ kg/m², 57,7% were male. To better differentiate successful weaning, weaning categories were defined: successful weaning, primary weaning failure and secondary weaning failure. 40 (30,8%) of a total of 130 patients were successfully weaned from ECMO. In 90 patients (69,2%), ECMO failure occurred. Primary ECMO weaning failure occurred in 80 patients (61,6%), of whom 33 (25,4%) underwent lung transplantation during the course of ECMO therapy and 47 patients (36,2%) died. Secondary ECMO weaning failure occurred in 10 patients (7,7%), of whom 4 (3,1%) died within 28 days after ECMO weaning and 6 (4,6%) received

ECMO therapy again; no patient in this category underwent lung transplantation during treatment period. Patients successfully weaned from ECMO had significantly higher BMI at the start of treatment compared to weaning failures ($27,6 \pm 9,6$ vs. $23,2 \pm 6,4$ kg/m², $p = 0,026$) and were less likely to suffer from prior pulmonary disease (50 % vs. 26,7%). Additionally, it was observed that patients successfully weaned from ECMO had significantly higher CRP levels ($194,9 \pm 126,5$ vs. $137,0 \pm 92,9$ mg/l, $p = 0,020$) at the beginning of the treatment, with similar or worse intensive care score values (SAPS-II, SOFA, Core-10-TISS), but these levels were significantly reduced during the course of treatment. Secondary weaning failures were more hemodynamically unstable at the time of decannulation compared to successfully weaned patients. Moreover, they required higher levels of intensive care treatment with poorer pulmonary regeneration.

Conclusion

Significant differences were observed within the weaning categories at the time points assessed. Some of the factors examined in this study appear to have a facilitating influence on the outcome and the associated weaning success of the patients.

2 Einleitung

2.1 Allgemeines zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

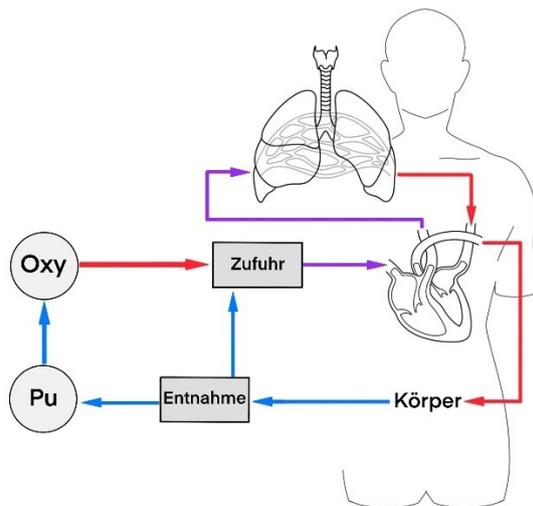
Extrakorporale Ersatzverfahren können zum Einsatz kommen, wenn ein oder mehrere Organsysteme funktionseingeschränkt sind. Ziel der Behandlung ist es, die Funktion eines oder mehrerer Organsysteme mittels einer außerhalb des Körpers befindlichen Maschine teilweise oder vollständig zu ersetzen. Diese Therapieform ist indiziert, wenn alle sonstigen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind und kein Ansprechen auf konventionelle Therapieverfahren gegeben ist.

Im Falle des extrakorporalen Membranoxygenierungsverfahrens wird die Funktion der Lunge, in bestimmten Fällen auch die des Herzens, anteilig oder gänzlich übernommen. Hierfür wird das Blut des Patienten temporär einem körperfremden System zugeführt.

Eine der beiden Hauptaufgaben dieser Behandlungsmethode ist die Elimination des anfallenden Kohlenstoffdioxids (CO_2). Dieser Prozess lässt sich mittels einem dem System zugeführten Gasfluss regulieren. Zum anderen dient die Therapie mit einem extrakorporalen Membranoxygenator der Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff (Oxygenierung). Diese wird in Abhängigkeit der Blutflussrate im Oxygenator erreicht. Zusätzlich können pumpengetriebene Systeme unterstützend auf die Herzkreislaufsituation einwirken und so bei der Verteilung des oxygenierten bzw. decarboxylierten Blutes im Körperkreislauf helfen.

Durch Verwendung einer ECMO wird ein extrakorporaler Blutkreislauf geschaffen, der die Organfunktion von Lunge und gegebenenfalls Herz temporär unterstützen oder ganz ersetzen kann. Hierdurch kann im Falle der veno-venösen Membranoxygenierung neben einer lungen-schonenden ultraprotektiven Beatmung auch zusätzliche Zeit zur Regeneration der Lunge bei adäquater Oxygenierung gewonnen werden. Die gemeinsame Anwendung von ECMO und ultraprotektiver Beatmung hat das Ziel, die Lunge vor mechanischem Stress zu schützen, indem der inspiratorische Beatmungsdruck limitiert und gleichzeitig eine durchgehend ausreichende Belüftung der Lunge gewährleistet wird. Letzteres wird durch einen positiven endexpiratorischen Druck in der Lunge erreicht.

A



B

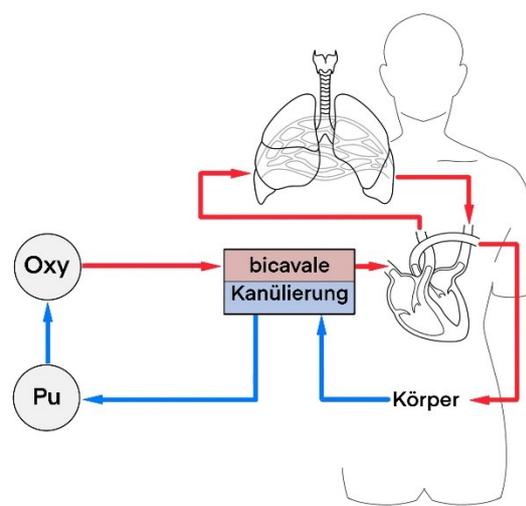


Abb. 1 (A/B): Schematischer Aufbau konventioneller (A) und bicavaler Kanülierung (B) an ECMO
 Abkürzungen: Oxy (Oxygenator); Pu (Pumpe); Rot (Sauerstoffreiches Blut); Blau (Sauerstoffarmes Blut); Lila (Mischblut)

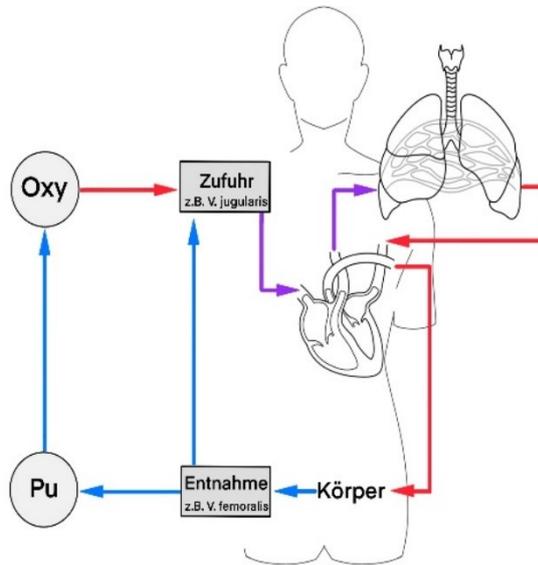
2.2 ECMO-Kanülierungsarten

Grundsätzlich können bei ECMO-Verfahren zwei Hauptkanülierungsarten unterschieden werden: die veno-venöse und die veno-arterielle Kanülierung (Abb. 2). Beiden Kanülierungstechniken ist gemein, dass sie eine abnehmende und eine zuführende Kanüle besitzen, wobei dieser Mechanismus auch in einer einzelnen, zweilumigen Kanüle mit zuführender und ableitender Komponente vereint werden kann (Abb. 1 B). Über die abnehmende Kanüle wird sauerstoffarmes und kohlenstoffdioxidreiches Patientenblut angesaugt. Über die zuführende Kanüle wird das oxygenierte und decarboxylierte Blut in den Patientenkörper zurückgeführt. Die Lokalisation der Kanülen im Gefäßsystem erfolgt aufgrund der Kanülengröße in großlumigen Gefäßen. Beispielsweise kann bei einer veno-venösen Kanülierung die abnehmende Kanüle in der V. femoralis und die zuführende Kanüle in der V. jugularis zum Liegen kommen. Die zuführende und die abnehmende Kanüle verbleiben jedoch ausschließlich im venösen Teil des Herzkreislaufsystems.

Bei veno-arterieller Kanülierung kann zwischen zentral und peripher rückführender Kanülierung unterschieden werden. Die zum Oxygenator führende Komponente wird klassischerweise ebenfalls in der V. femoralis platziert. Eine zentrale Kanülierung würde üblicherweise in die Aorta oder A. subclavia erfolgen, eine periphere Kanülierung in die A. femoralis. Darüber hin-

aus gibt es weitere Kanülierungsformen, welche Hybrid-Methoden oder zusätzliche Kanülierungsorte einschließen. Neben der dualen Kanülierungsmethode existieren singuläre und Drei-Gefäß-Kanülierungen [5].

A



B

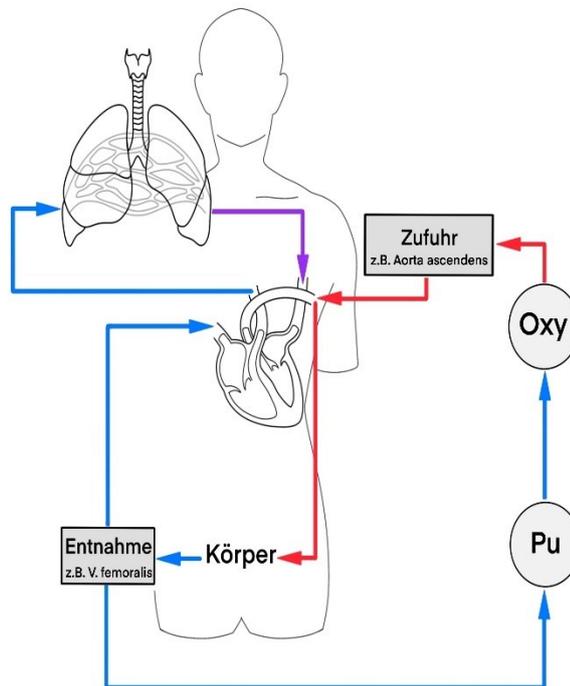


Abb. 2 (A/B): Schematische Darstellung veno-venöser (A) und veno-arterieller Kanülierung (B) an ECMO
 Abkürzungen: Oxy (Oxygenator); Pu (Pumpe); Rot (Sauerstoffreiches Blut); Blau (Sauerstoffarmes Blut); Lila (Mischblut)

2.3 Indikationen und Kontraindikationen für veno-venöse ECMO

Eine einheitliche Indikationsstellung sowie absolute Kontraindikationsstellungen für ECMO existieren nicht. Bislang gelten die Guidelines der ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) [87] als Leitlinien für mögliche Ein- und Ausschlusskriterien potentiell geeigneter und ungeeigneter Patienten. Entsprechend dieser Leitlinien ist eine Extracorporeal-Life-Support-Therapie bei akutem schwerem Herz- oder Lungenversagen mit einem Mortalitätsrisiko von 50% in Betracht zu ziehen und ab einem 80-prozentigem Mortalitätsrisiko indiziert. Die Berechnung des Mortalitätsrisikos ist über verschiedene Scores möglich, beispielsweise über den „Age, Plateau Pressure and P_{aO_2}/F_{iO_2} Score“ (APPS)- [82] oder den Murray-Score [62]. Eine Übersicht über etablierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Nutzung einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung ist in Tabelle 1 abgebildet.

Vor ECMO-Anlage muss durch das behandelnde Gesundheitspersonal individuell geprüft werden, inwieweit der Nutzen eines extrakorporalen Membranoxygenierungsverfahrens den damit einhergehenden Risiken und Komplikationen für den Patienten gegenübersteht. Vor Behandlungsbeginn sollte darüber hinaus abgewogen werden, welches Ziel eine ECMO-Therapie anstrebt. Mit dem Ziel des sogenannten „Bridge to recovery“ wird von einer ausreichenden Regeneration der Lunge im Behandlungsverlauf ausgegangen, die Lunge des Patienten soll während des temporären ECMO-Einsatzes einen Erholungsprozess durchlaufen. In diesem Fall wird von einer reversiblen Krankheitssituation ausgegangen. Dem gegenüber steht die Möglichkeit des „Bridge to transplant“. Dieser Behandlungsansatz betrifft Patienten, bei denen eine vollständige Regeneration der Lunge, beispielsweise aufgrund einer chronisch andauernden, irreversiblen Lungenerkrankung, nicht zu erwarten ist. Die ECMO wird in diesem Zusammenhang dafür genutzt, die verbleibende Zeit bis zu einer Organtransplantation bei schlechtem respiratorischen Zustand zu überbrücken.

Tabelle 1: Indikationen/Kontraindikationen für den Einsatz veno-venöser ECMO [80]

Indikationen für den Einsatz einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (einer oder mehrere der folgenden Punkte)	Relative Kontraindikationen für den Einsatz einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hypoxisches, respiratorisches Versagen ($P_aO_2/FiO_2 < 80$ mmHg)*, trotz optimaler klinischer Behandlung, inklusive Bauchlagerung (bei fehlender klinischer Kontraindikation) 2. Hyperkapnisches respiratorisches Versagen ($pH < 7,25$) trotz optimaler konventioneller mechanischer Beatmung (Atemfrequenz 35/min und Plateaudruck bei $[P_{plat}] \leq 30$ cm H₂O) 3. Atemunterstützung als „bridge to lung-transplant“ oder primäre Transplantatdysfunktion nach erfolgter Lungentransplantation <p>Spezifische klinische Situationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acute respiratory distress syndrome (ARDS, z.B. virale/bakterielle Pneumonie oder Aspiration) - Akute eosinophile Pneumonie - Diffuse alveoläre Hämorrhagie oder pulmonale Hämorrhagie - Schwergradiges Asthma bronchiale - Thoraxtrauma (z.B. traumatische Lungenverletzung oder schwergradige Lungenkontusion) - Schwergradiges Inhalationstrauma - Große bronchopleurale Fistel - Im Zusammenhang mit einer Lungentransplantation (z.B. primäre Transplantatdysfunktion oder „bridge to transplant“) 	<ul style="list-style-type: none"> - Blutung des zentralen Nervensystems - Signifikante Verletzung des zentralen Nervensystems - Irreversible and schwere Pathologie des zentralen Nervensystems - Systemische Blutung - Kontraindikationen gegen Antikoagulation - Immunsuppression - Erhöhtes Patientenalter (es besteht ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko mit zunehmendem Alter, eine Altersgrenze existiert bislang jedoch nicht) - Mechanische Ventilation mit $P_{plat} > 30$ cm H₂O and $FiO_2 > 90\%$, welche länger als 7 Tage besteht

* Klinische Studien nutzen unterschiedliche Cut-off-Methoden zur Indikationsstellung einer veno-venösen ECMO-Therapie: $P_aO_2/FiO_2 < 80$ mmHg [EOLIA Trial[15]], Murray Score > 3 [CESAR Trial[68]], jedoch ohne datenbasierte Überlegenheit der Cut-offs untereinander
 Abkürzungen: p_aO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck); FiO_2 (inspiratorische Sauerstofffraktion); P_{plat} (Plateaudruck)

2.4 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und ECMO

Bei Erwachsenen stellt das akute Lungenversagen die Hauptindikation für die Verwendung eines ECMO-Verfahrens dar. Dieses als ARDS („Acute Respiratory Distress Syndrome“) bezeichnete Krankheitsbild zeichnet sich durch schwere Dyspnoe und Hypoxämie aus. Entsprechend der BERLIN-Definition [79] des ARDS handelt es sich bei dieser Erkrankung um eine akut einsetzende, respiratorische Verschlechterung des Patienten, welche mit einem erhöhten respiratorischen Aufwand verbunden ist. Weiterhin müssen bildgebende und atmungsspezifische Parameter gegeben sein, um die Definition des ARDS zu erfüllen (Tabelle 2). Diese Symptomkonstellation kann anhand der Ausprägung der Hypoxämie in verschiedene Schweregrade unterteilt werden (Tabelle 3). Dieses Syndrom darf nicht als allein lungenspezifisches Krankheitsbild verstanden werden, sondern stellt durch Interaktionen mit weiteren Organsystemen eine erhebliche Beanspruchung des gesamten Organismus dar. Die Auslöser des ARDS sind mannigfaltig. Neben direkten, die Lunge betreffenden Schäden durch z.B. inhalative, chemische oder physikalische Noxen, ist die Pneumonie die häufigste Ursache für ein ARDS. Aber auch indirekte Auslöser, wie Sepsis oder Urämie, können dieses Syndrom verursachen. Trotz jahrzehntelanger Erfahrung und intensiver Forschung ist die Sterblichkeitsrate auch unter intensivmedizinischen Maßnahmen hoch, je nach Schweregrad zwischen 34,9% und 46,1% [7].

Tabelle 2: Berlin-Definition des ARDS [79]

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Zeitpunkt	Innerhalb einer Woche nach einem klinischen Ereignis oder neuer bzw. verschlechterte respiratorischer Symptome
Bildgebung des Thorax [Röntgen-Thorax oder CT-Thorax]	Bilaterale (Lungen-)Verschattungen, welche nicht vollständig durch Ergüsse, Lobär- oder Lungenatelektasen oder Lungenrundherde zu erklären sind
Ursprung des (Lungen-) Ödems	Respiratorisches Versagen, welches nicht vollständig durch kardi-ales Versagen oder Volumenüberladung zu erklären ist. Erforderlich ist eine objektive Beurteilung (z.B. eine Echokardiografie), um eine hydrostatische Ödembildung bei fehlenden Risikofaktoren auszuschließen
Oxygenierung	Mild/Moderat/Schwer (siehe Tabelle 3)

Abkürzungen: CT (Computertomografie)

Tabelle 3: Schweregrade des ARDS nach BERLIN-Definition [79]

Mildes ARDS	Horovitz-Quotient: $p_aO_2/FiO_2 = 201-300$ mmHg	Bei PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Moderates ARDS	Horovitz-Quotient: $p_aO_2/FiO_2 = 101-200$ mmHg	
Schweres ARDS	Horovitz-Quotient: $p_aO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg	

Abkürzungen: ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome); p_aO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck); FiO_2 (inspiratorische Sauerstofffraktion); PEEP (positiver endexpiratorischer Druck), cmH₂O (cm Wassersäule)

2.5 Aktuelle Studienlage

2.5.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Der Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung gewann in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung [59] [78]. Auch in Hinblick auf die fortwährende Covid-19-Pandemie spielt ECMO eine große Rolle in der Behandlung pulmonal schwer erkrankter Patienten [6]. Neben der Behandlung des akuten respiratorischen Versagens wird die Methode der extrakorporalen Membranoxygenierung auch als Übergangsmaßnahme bei chronischen Lungenerkrankungen eingesetzt. In vielen solcher Fälle ist eine Regeneration der Lunge unwahrscheinlich oder ausgeschlossen. Ziel der Behandlung ist es daher, die Zeit bis zu einer angestrebten Lungentransplantation zu überbrücken [32] [86].

Mit zunehmender Verwendung des Verfahrens mehren sich die Daten über ECMO-Behandlungen, positive wie negative Outcomes sowie Scores und Parameter, die im Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Durch standardisierte Abläufe, Erfahrungswerte und intensive Forschung konnte das Gesamtoutcome der therapierten Patienten zunehmend verbessert werden [28]. Darüber hinaus konnte in ersten Studien [68] und Meta-Analysen [16] ein überlegenes, langfristiges Überleben ECMO-behandelter Patienten gegenüber konventionell behandelten Patienten gezeigt werden.

In einer multizentrischen, randomisierten Studie aus dem Jahr 2009 [68] wurden konventionell beatmete und ECMO-behandelte Patienten hinsichtlich der 6-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit miteinander verglichen. Zusätzlich wurde untersucht, inwieweit sich eine ECMO-Behandlung auf entstehende Krankenhauskosten auswirkte. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Verbesserung des Outcomes der Patienten (bezüglich Mortalität oder Schwere der gesundheitlichen Einschränkung), als sekundärer Endpunkt der Morbiditäts- und Gesundheitszustand sechs Monate nach Behandlungsbeginn betrachtet. Weiterhin flossen Parameter wie Beatmungsdauer und Langzeit-Follow-up in die Auswertung der Studie ein. Es zeigte sich, dass

ECMO-Behandlungen zwar über den Behandlungszeitraum kostenintensiver waren, dass das vorab definierte Outcome dieser Patienten jedoch nach sechs Monaten besser war als das der Vergleichsgruppe. Limitationen dieser Studie bestanden darin, dass zum einen nicht alle Patienten, die als ECMO-Patienten infrage kamen, dieser Gruppe zugeordnet wurden. Ein Wechsel von konventioneller Behandlung in die ECMO-Studiengruppe war im Studiendesign ebenfalls nicht vorgesehen. Zum anderen bestand kein standardisiertes Behandlungs- und Weaningprotokoll zwischen den Behandlungsgruppen sowie den behandelnden Zentren.

Eine andere internationale, randomisierte Studie [15] untersuchte als primären Endpunkt die Mortalitätsrate nach 60 Tagen von konventionell und ECMO-behandelten Patienten. Als sekundäre Endpunkte wurden vorheriges Versterben sowie ein Wechsel von der Kontrollgruppe in die ECMO-Gruppe definiert. Limitiert wurde diese Studie durch einen frühzeitigen Studienabbruch, da die geplante Anzahl der Patienten zum Erreichen einer statistisch relevanten Fallzahl nach über vier Jahren nicht erreicht wurde. Zudem muss berücksichtigt werden, dass Patienten sowohl in ECMO-spezifischen Zentren als auch in nicht spezialisierten Zentren behandelt wurden. Ein Wechsel der Patienten zwischen den Gruppen im Beobachtungszeitraum (z.B. bei medizinischer Notwendigkeit einer ECMO-Behandlung) beschränkte darüber hinaus die Aussagekraft der Studie. Das Verbot eines Wechsels erscheint hinsichtlich eines damit potentiell verbundenen Behandlungserfolgs ethisch jedoch höchst fragwürdig.

Letztlich zeigte die Auswertung dieser Studie keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Mortalität und Outcome ECMO-behandelter Patienten im Vergleich zum herkömmlichen Therapieregime. Sekundäre Beobachtungen waren signifikante Unterschiede hinsichtlich einer verkürzten Lagerungsdauer in Bauchlage, einem kürzeren Einsatz von Nierenersatztherapien sowie ein im Behandlungsverlauf seltener auftretendes kardiorenales Versagen. Beim Vergleich der Baselinedaten, ARDS-Schweregrade und des Patientenoutcomes bezüglich Zentren abhängiger Behandlung wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Weitere Studien verweisen darüber hinaus auf die mit einer ECMO-Therapie verbundenen patientenassoziierten und technischen Risiken und Komplikationen, wie Blutungen, Thrombosen oder Pumpenfehlfunktionen [67]. Neben unmittelbaren Komplikationen während des Einsatzes von ECMO zeigte eine Studie außerdem eine gesundheitsbedingte Reduktion der Lebensqualität im Langzeit-Follow-up ECMO behandelter Patienten [73]. Verschiedene Studiendesigns, Ein- und Ausschlusskriterien, Limitationen und Endpunkte erschweren die Vergleichbarkeit der genannten Studien.

2.5.2 ECMO-Weaning

Eine einheitliche Strategie zur Identifikation des optimalen Weaningzeitpunktes und Durchführung des Weaningprozesses existiert zum heutigen Zeitpunkt nicht [11]. In der klinischen Anwendung spielen aktuell folgende Faktoren eine wichtige Rolle:

Eine sukzessive, schrittweise Entwöhnung mit täglichen ECMO-Auslassversuchen scheint gegenüber einer abrupten Beendigung der Therapie von Vorteil zu sein [27] [11]. Darüber hinaus scheinen vor allem jüngere Patienten von der Therapie zu profitieren [55] [22]. Viele spezialisierte Zentren bevorzugen im Verlauf des Weaningprozesses beatmeter und mit ECMO therapeutierter Patienten außerdem eine Entwöhnung von ECMO, bevor die Patienten von der Beatmungstherapie entwöhnt werden [60]. Eine Übersicht über veröffentlichte Weaningprotokolle einzelner Zentren ist in Tabelle 54 (Anhang) dargestellt.

Zur Identifikation eines geeigneten Weaningzeitpunktes untersuchte eine Studie die Veränderungen der Blutgaswerte in einem Intervall der ECMO-Behandlung, in denen die Patienten keinen zusätzlich Gasfluss über ECMO erhielten. Veröffentlicht wurden 192 dieser Zeitintervalle von 93 Patienten. 60% der Weaningversuche verlief frustant, 40% hingegen erfolgreich. Bei allen Patienten wurden signifikante Änderungen der Blutgaswerte beobachtet, besonders aber deutete eine Wertstabilität des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (P_{aO_2}) sowie der Sauerstoffsättigung (S_{aO_2}) im gasflussfreien Intervall auf einen erfolgsversprechenden Weaningversuch hin. Fehlgeschlagene Weaningversuche zeigten einen signifikanten Abfall des P_{aO_2} -Wertes während des gasflussfreien Intervalls. [63]

In einer anderen Studie wurde die Regeneration der (Nativ-)Lunge der Patienten, bemessen über deren CO_2 -Elimination, als Indikator für den optimalen Weaningzeitpunkt herangezogen [8]. Dazu wurden insgesamt 18 Patienten untersucht, 15 dieser Patienten konnten im Beobachtungszeitraum erfolgreich von ECMO entwöhnt werden, drei verstarben unter laufender ECMO-Therapie. Untersucht wurde das Verhältnis der CO_2 -Elimination der Patientenlunge sowie der CO_2 -Elimination über ECMO. Bei erfolgreich von ECMO entwöhnten Patienten wurde vor Entwöhnung eine Verbesserung der CO_2 -Elimination der Patientenlunge beobachtet und ein signifikanter Cut-off-Wert definiert. Sobald dieser Wert erreicht worden war, wurde eine signifikante Abnahme des ECMO-Blutflusses (4.10 [3.70–4.20] vs. 3.65 [3.46–4.04] l/min) beobachtet, während erhobene Ventilationsparameter keine statistischen Unterschiede aufwiesen.

In einer retrospektiven Studie zeigte sich außerdem, dass erfolgreich von ECMO entwöhnte und überlebende Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant kürzer invasiv beatmet

wurden, bevor die ECMO-Therapie initiiert wurde (25 vs. 48 Tage) [52]. Ähnliche Beobachtungen wurden 2016 in einer Studie veröffentlicht: In dieser lag die Beatmungsdauer der Patientengruppe, die erfolgreich von ECMO entwöhnt werden konnte, signifikant unter der Vergleichsgruppe (3,87 vs. 8,94 Tage) [55].

Besonders kürzere Beatmungszeiten vor ECMO-Beginn [52] [55] [70] und Phasen mit niedrigen oder fehlenden Gasflüssen bei adäquater Oxygenierung [63] scheinen demnach mit einem erfolgreichen ECMO-Weaning und einem positiven Patientenoutcome zusammenzuhängen.

Bestimmte Parameter zum Zeitpunkt der Entwöhnung scheinen negative Auswirkungen auf einen Weaningerfolg zu haben [1]. Diesbezüglich untersuchte eine 2021 veröffentlichte Studie unter anderem den Einfluss von Herzfrequenz, Tidalvolumen und Ösophagusdruck auf einen Weaningerfolg von 83 mit veno-venöser ECMO behandelten Patienten in einem vorab definierten Zeitintervall ohne Gasfluss, welcher als Zeitpunkt des Weanings festgelegt wurde. Es zeigte sich, dass Patienten mit Erhöhung von Herzfrequenz (Cut-off-Wert 110/min), Ventilationsratio (Cut-off-Wert 2,3), Tidalvolumen (Cut-off-Wert 7,8 ml/kg) und Inspirationsdruck (Cut-off-Wert 16 cm H₂O) im genannten Intervall signifikant seltener erfolgreich von ECMO entwöhnt werden konnten [1].

Darüber hinaus verweisen erste Studien auf Prädiktoren zur Einschätzung des Patientenoutcomes vor oder während der ECMO-Therapie. In einer retrospektiven Studie von 2014 wurden Daten von 2.355 Patienten verglichen. Untersucht wurden Variablen, welche vor oder zu Beginn der ECMO-Behandlung erhoben wurden. Hierunter fielen neben Baselinedaten wie Alter und Körpergewicht auch Organdysfunktionen, Ventilationseinstellung und der Einsatz bestimmter Medikamente wie Immunsuppressiva. Neben anderen Kanülierungsmethoden erhielten knapp 82% der behandelten Patienten eine veno-venöse ECMO-Therapie. Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines prädiktiven Berechnungstools, welche eine Mortalitätseinschätzung bereits vor Initiierung einer ECMO-Therapie erlaubt. Im Vergleich zu bisherigen prädiktiven Scores zeigte dieser ECMO-spezifische RESP-Score (Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction) [75] eine statistische Überlegenheit gegenüber bereits bestehenden Scores wie dem SAPS-II [48] oder dem SOFA-Score [83].

2.5.3 Weaningkategorien und prolongiertes Weaning invasiv beatmeter Patienten

Der Einsatz invasiver Beatmungsmethoden ermöglicht die Behandlung respiratorisch schwer erkrankter Patienten. Bei der Entwöhnung der Beatmungstherapie im Verlauf des Genesungsprozesses muss von einer ausreichenden Regeneration der Lunge ausgegangen werden. Deutet der klinische Zustand des Patienten auf eine ausreichende Stabilität hin, ist ein Beatmungswaning zu erwägen. Hierbei ist ein frühes Beatmungswaning einem späteren Beatmungswaning vorzuziehen [12]. Eine lang andauernde Beatmungstherapie ist mit Risiken für Beatmungsfolgeschäden und erschwertem, prolongiertem Entwöhnungsprozess verbunden [21] [33]. Eine aktuelle deutsche Studie zeigte bei etwa 600 prolongiert beatmeten Patienten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37,1% [84].

2007 wurde eine internationale Einteilung in drei verschiedene Weaningkategorien für invasiv beatmete Patienten vorgenommen: einfaches, erschwertes und prolongiertes Weaning (Tabelle 4) [9]. Letztere kann zusätzlich in drei verschiedene Subkategorien unterteilt werden. Bei ca. 20% aller invasiv beatmeter Patienten ist ein einfaches Beatmungswaning nicht möglich [76], bis zu 15% werden der Kategorie „prolongiertes Weaning“ zugeordnet [37] [25]. Darüber hinaus existieren leitliniengerechte Kriterien zur Terminierung des Zeitpunktes, ab welchem eine Entwöhnung von der invasiven Beatmung möglich ist [9] [76]. Mit zunehmender Spezialisierung von Weaningzentren mit multimodalem Therapieansatz kann der Weaningserfolg zudem positiv beeinflusst werden [85]. Parallel dazu bestehen bei ECMO-therapierten Patienten ähnliche Beobachtungen. Eine einfache Entwöhnung von ECMO ist oftmals nicht möglich. Klassifizierungen zur Unterteilung dieser Patienten oder einheitliche Weaningkriterien und -strategien vergleichbar mit denen der invasiven Beatmung bestehen aktuell nicht.

Tabelle 4: Internationale (Beatmungs-)Weaningklassifikation [9]

Weaningkategorie	Definition
Einfaches Weaning	Erfolgreiches Weaning nach dem ersten Spontanatmungsversuch und der ersten Extubation ohne Schwierigkeiten
Erschwertes Weaning	Erfolgreiches Weaning nach initial erfolglosem Weaning, spätestens aber beim 3. durchgeführten Spontanatemversuch oder innerhalb von 7 Tagen nach dem ersten erfolglosem Spontanatemversuch
Prolongiertes Weaning	Erfolgreiches Weaning erst nach > 3 erfolglosen Weaningversuchen oder Beatmungsdauer > 7 Tage nach dem ersten Spontanatemversuch

2.6 Problem- und Fragestellung

Mit zunehmender Anwendung des ECMO-Verfahrens bei Patienten mit akuter und terminaler chronischer respiratorischer Insuffizienz steigt auch die Anzahl der Patienten, die schwierig oder nicht von ECMO entwöhnt werden können. Eine einheitliche Kategorisierung ECMO-bezogener Weaningkategorien existiert bislang nicht.

Daher sollen in dieser Arbeit Weaningkategorien vergleichbar mit den Weaningkategorien bei invasiver Beatmung definiert werden. Es ist ferner das Ziel der Studie, anhand der vorliegenden Daten Faktoren oder Parameter zu identifizieren, welche ein erfolgreiches Weaning von ECMO begünstigen oder aber ein Weaningversagen vorhersagen können. Damit soll insbesondere der klinisch relevanten Frage nachgegangen werden, ob sich bestimmte Faktoren zur Ermittlung des optimalen Weaningzeitpunktes eignen.

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien

In das untersuchte Kollektiv wurden Patienten aufgenommen, welche im Zeitraum von Januar 2012 bis September 2017 eine veno-venöse bzw. veno-veno-arterielle ECMO-Behandlung an der Klinik für Innere Medizin V am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) erhielten. Mit eingeschlossen wurden sowohl akute Krankheitsverläufe als auch Exazerbationen chronischer Grunderkrankungen infektiöser und nicht-infektiöser Ursache, die eine ECMO-Therapie notwendig machten.

3.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Unzureichende Datenlage (fehlende Patientenakte, > 30% missing data in Form von fehlenden Messwerten zu den erhobenen Zeitpunkten, unbekannte Kanülierungsart, Verlegung des Patienten in ein externes Krankenhaus vor Therapieende, fehlende Nachverfolgbarkeit der Patienten nach Therapieende)
- Low-flow-Verfahren zur extrakorporalen CO₂-Elimination (ECCO₂R) (Blutfluss < 2 l/min)
- Veno-arterielle Kanülierung
- Unmittelbares Versterben während oder nach der ECMO-Anlage

Fehlende Werte wurden als „missing data“ gekennzeichnet und nicht in der Auswertung mit einbezogen. Bei externer ECMO-Anlage wurden die dokumentierten Parameter zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns am UKS anstelle der Werte des Zeitpunkts der ECMO-Kanülierung gewertet.

3.3 Erhobene Daten

Alle Daten entstammen den archivierten Patientenakten der elektronischen Patientenakten des UKS. Die vorliegenden Daten wurden retrospektiv im Zeitraum von Oktober 2018 bis März 2019 analysiert. Die Dokumentation der Daten erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Version 2008, Microsoft, Redmond, WA, USA).

Die Daten wurden an folgenden Zeitpunkten erhoben:

- **d0:** Beginn der ECMO-Therapie (=Kanülierung) (1)
- **dx:** Beendigung der ECMO-Therapie (=Dekanülierung bzw. Todeszeitpunkt, falls unter ECMO-Therapie verstorben) (2)
- **dx+1:** 24 Stunden nach ECMO-Explantation (3)
- **Im Verlauf der gesamten Behandlung** (4)

Eine Übersicht über die erhobenen Daten mit Einheit und Zeitpunkt der Wertbestimmung gibt Tabelle 5. Die betrachtete Medikation mit ihren Wirkstoffen wird in Tabelle 6 dargestellt, die Beatnungsmodi werden in Tabelle 7 differenziert.

Tabelle 5: Übersicht über erhobenen Daten und Erhebungszeitpunkte

Erhobene Parameter		Einheit	Zeitpunkte der Wertbestimmung
Stammdaten	Geburtsdatum		1
	Alter	a	
	Geschlecht		
	Größe ^a	m	
	Gewicht ^a	kg	
	BMI ^a	kg/m ²	
	Diagnose ^b		
ECMO-Kanülierungsform			
Vitalwerte ^c	Systolischer arterieller Blutdruck (SAP)	mmHg	1-3
	Diastolischer arterieller Blutdruck (DAP)	mmHg	
	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)	mmHg	
	Herzfrequenz	/min	
	Körpertemperatur	°C	

Scores ^c	SAPS-II Core-10-TISS SOFA RASS	Punktwerte	1-3
Laborwerte	C-reaktives Protein (CRP) Leukozytenanzahl Thrombozytenanzahl NT-pro- Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) Hämoglobin (Hb) Bilirubin Kreatinin	mg/l 10 ⁹ /l 10 ⁹ /l pg/ml g/dl mg/dl mg/dl	1-3
Blutgasanalyse ^c	Sauerstoffpartialdruck (P _a O ₂) Kohlenstoffdioxidpartialdruck (P _a CO ₂) pH-Wert Bikarbonat Base Excess Laktat	mmHg mmHg mmol/l mmol/l mg/dl	1-3
Beatmungs- und Ventilationseinstellungen ^c	Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO ₂) P/F-Quotient ^c (Horovitz-Quotient) Inspirationsdruck (P _{insp}) Expirationsdruck (PEEP) Atemfrequenz (mandatorisch) Atemfrequenz (total) Tidalvolumen (V _t) Compliance Driving pressure	% cm H ₂ O cm H ₂ O /min /min ml ml/ cm H ₂ O cm H ₂ O	1-3
ECMO- Flussparameter	Blutfluss ≤ 2,5 Liter pro Minute Blutfluss ≤ 3,0 Liter pro Minute Gasfluss = 0 Liter pro Minute Gasfluss ≤ 1 Liter pro Minute Gasfluss ≤ 2 Liter pro Minute	l/min l/min l/min l/min l/min	4
Vorhandene Medikation ^c	Sedation Immunsuppression Vasopression Iontropikagabe		1-3
Medikamentendosis ^{c/d}	Noradrenalin Dobutamin Epinephrin	µg/kg KG/ min	1-3

Weitere Therapien	Invasive Beatmung Zeitpunkt des Beginns der invasiven Beatmung Zeitpunkt der Beatmungsentwöhnung Beatmungsform Nierenersatzverfahren Zeitpunkt des Therapie-Beginns Zeitpunkt der Entwöhnung von ECMO Lungentransplantation		4
-------------------	--	--	---

Abkürzungen: BMI (Body-mass-index); SAPS-II-Score (Simplified Acute Physiology Score); Core-10-TISS-Score (Therapeutic Intervention Scoring System); SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment (ohne Berücksichtigung der Glasgow-Coma Scale)); RASS-Score (Richmond Agitation Sedation Scale)

a: Körpergröße, Körpergewicht und BMI wurden der zum Implantationszeitpunkt naheliegendsten Messung entnommen. Es wurden nur Werte berücksichtigt, die bis maximal 3 Monate vor oder nach dem Therapiezeitraum erhoben werden konnten.

b: Verzeichnet ist die Diagnose, welche kausal im Zusammenhang mit der ECMO-Therapie stand. Darüber hinaus wurden chronisch-pulmonale Vorerkrankungen erfasst.

c: Vitalwerte, Blutgasanalysen, Beatmungs- und Ventilationseinstellungen, Scores sowie Medikationen und deren Dosen wurden unmittelbar vor oder nach dem Zeitpunkt der Kanülierung bzw. Dekanülierung und 24 Stunden nach Dekanülierung bestimmt. Wenn zu diesem Zeitpunkt keine Daten vorlagen, wurde der nächste ermittelbare Wert vor ECMO-Kanülierung bzw. -Dekanülierung bestimmt (maximal 24 Stunden Zeitdifferenz).

d: Die angegebenen Laborwerte entstammen der nächtlichen Blutentnahme und lagen zwischen 4-6 Uhr morgens vor Kanülierung bzw. Dekanülierung. Wenn keine Daten vorlagen, wurden die nächstfrüheren Werte (maximal 24 Stunden Zeitdifferenz, mit Ausnahme des NT-pro-BNP-Werts, hier 48 Stunden) verwendet.

e: Formel zur Berechnung des Horovitz-Quotienten:

$$\text{Horovitz Quotient} = \frac{\text{arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO2)}}{\text{inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO2)}}$$

Tabelle 6 Übersicht über erhobene Substanzklassen und Wirkstoffe

Medikation	Wirkstoff
Immunsuppressiva	Tacrolimus, Prednisolon, Ciclosporin, Methylprednisolon
Sedativa	Propofol, Midazolam, Clonidin
Vasopressoren	Noradrenalin, Vasopressin
Ionotropika	Dobutamin, Epinephrin

Tabelle 7: Übersicht über erhobene Beatmungsformen und Beatnungsmodi

Beatmungsform	Beatnungsmodi
Keine Beatmung	Keine Beatmung, O ₂ -Brillen, High-flow O ₂ -Therapie
Nicht-invasive Beatmung (NIV)	BIPAP S/T, CPAP
Invasive Beatmung	Bennett Spontan, CPAP ASB, BIPAP, BIPAP ASB, Bilevel

Abkürzungen: BIPAP (Biphasic Positive Airway Pressure); S/T (Spontaneous/Timed); CPAP (Continuous Positive Airway Pressure); ASB (Assisted Spontaneous Breathing)

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse fand mittels SPSS (Version 25.0.0.1 64-Bit, IBM, Armonk, NY, USA) für iOS statt. Es wurden zunächst alle Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt.

Zur Testung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnow-Test benutzt, der Levene-Test diente anschließend der Ermittlung der Varianzgleichheit.

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung der Werte und der unterschiedlichen Verteilung der Patienten in den einzelnen Kategorien wurde von der Verwendung des T-Testes abgesehen. Stattdessen erfolgte der qualitative Vergleich (nominale oder ordinale Variablen) zweier unverbundener Gruppen durch den Chi-Quadrat-Test, der quantitative Vergleich (metrische Variablen) durch den Mann-Whitney-U-Test. Bei kleinen Gruppengrößen ≤ 20 Patienten wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Korrelationsanalysen wurden nach Pearson (quantitative Merkmale) oder Spearman (qualitative Merkmale) durchgeführt. Cut-off-Werte wurden mittels ROC-Analysen in oben genannter SPSS-Version ermittelt. Fallzahlrechnungen beziehen sich im Folgenden immer auf eine Power von 80% und einem Standardfehler von 5%.

Ablehnungen der Null-Hypothese erfolgten auf einem 5%-Signifikanzniveau (p-Wert).

Grafische Darstellungen wurden mit oben genannter SPSS-Version 25, Apple Pages (Version 10.3.9, Apple Inc, Cupertino, CA, USA), Microsoft Word (Version 2008 und 2019, Redmond, WA, USA), Procreate (Version 5.2.8, Savage Interactive Pty Ltd., Hobart, Tasmania, Australia) oder mit GraphPad Prism (Version 5, Graphpad Holdings LLC, San Diego, CA, USA) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

4.1.1 Demografie der Studienpopulation

Insgesamt wurden 217 Patienten, die eine Therapie mit einem extrakorporalen Membranoxygenator am Universitätsklinikum des Saarlandes erhielten, für diese Studie gescreent. Davon erfüllten 130 Patienten die Auswahlkriterien, um in das Studienkollektiv aufgenommen zu werden. 87 wurden wegen einer oder mehrerer der oben genannten Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen (Abb. 3). Das Alter der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 18 und 79 Jahren (Mittelwert und Standardabweichung bei $48,5 \pm 15,6$ Jahre), 57,7% waren männlich, 42,3% weiblich. Der Body-Mass-Index betrug durchschnittlich $24,4 \pm 7,8$ kg/m². Diese Baseline-Daten sind Tabelle 8 zu entnehmen.

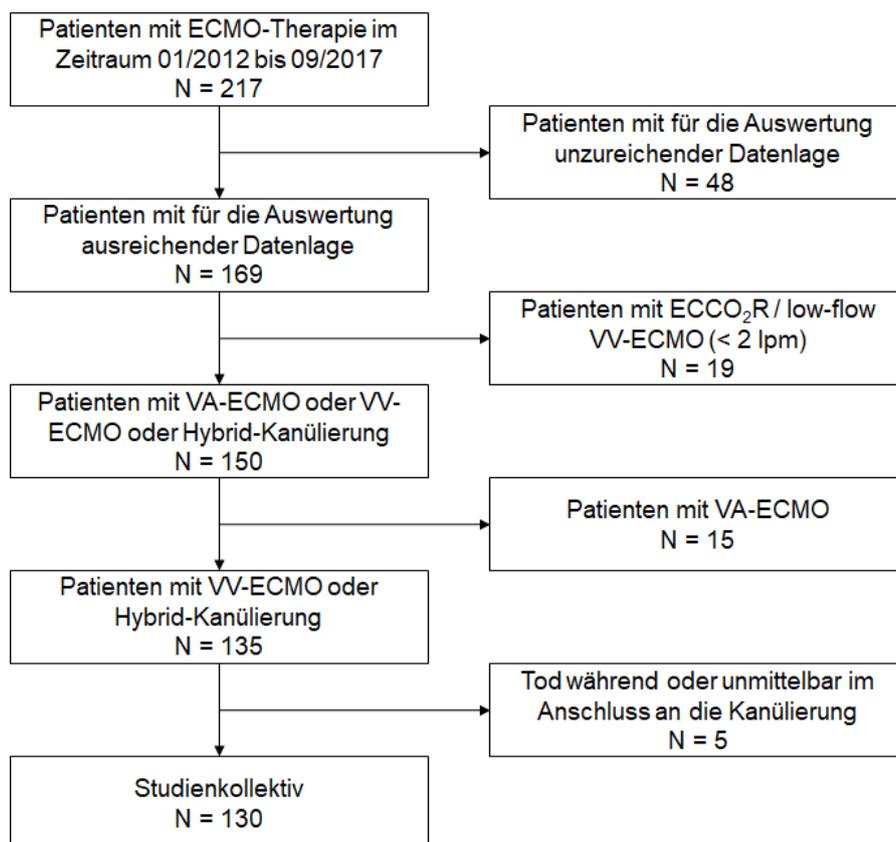


Abb. 3: Flussdiagramm zur Verteilung der Ein- und Ausschlusskriterien

Abkürzungen: VA-ECMO (venös-arterielle ECMO); VV-ECMO (veno-venöse ECMO); lpm (Liter pro Minute), ECCO₂R (extrakorporale CO₂-Elimination)

Tabelle 8:Baselinedaten zu Beginn der ECMO-Therapie des Patientenkollektives

Stammdaten	Einheit	Anzahl	Mittelwert	Minimum	Maximum	Fehlend
Alter	a	130	48,5 ± 15,6	18	79	0
Größe	kg	116	1,68 ± 0,1	1,38	1,99	14
Gewicht	m	118	70,5 ± 26,2	25,5	170	12
BMI	kg/m ²	116	24,5 ± 7,7	13,4	55,4	14
Männlich		75	57,7 %			0

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (%).

Abkürzungen: BMI (body-mass-index)

Tabelle 9: Mortalitäts-, Lungentransplantations-, Dialysetherapie-, Beatmungs- und Weaningrate im Patientenkollektiv

	Ja	Fehlend
Mortalität nach 28 Tagen	59/130 (45,4%)	0
Mortalität nach 60 Tagen	63/124 (48,5%)	6
Mortalität auf ICU	62/130 (47,7%)	0
Mortalität im Krankenhaus	76/128 (58,5%)	2
Lungentransplantation jemals	46/130 (35,4%)	0
Lungentransplantation unter ECMO	33/130 (25,4%)	0
Erneute ECMO-Therapie innerhalb 28 Tage	11/130 (8,5%)	0
Erneute ECMO-Therapie innerhalb 60 Tage	12/124 (9,2%)	6
Dialyse (CRRT)	68/128 (53,1%)	2
Ununterbrochene Dialyse während ECMO	24/128 (18,5%)	2
Kanülierung außerhalb vom UKS	24/130 (18,5%)	0
Invasive Beatmung vor ECMO-Therapiebeginn	69/113 (53,1%)	17
Invasive Beatmung unter laufender ECMO-Therapie	124/129 (95,4%)	1
Ununterbrochene invasive Beatmung unter laufender ECMO-Therapie	94/129 (72,3%)	1
IMV-Weaning unter laufender ECMO	11/130 (8,5%)	0
IMV-Weaning innerhalb 28 Tage nach ECMO-Weaning	49/71 (37,7%)	59
IMV-Weaning innerhalb 60 Tage nach ECMO-Weaning	59/70 (45,4%)	60
IMV-Weaning im Krankenhaus	62/70 (47,7%)	60

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtanzahl (%).

Abkürzungen: VA-ECMO (venös-arterielle ECMO); VV-ECMO (veno-venöse ECMO); lpm (Liter pro Minute), ECCO₂R (extrakorporale CO₂-Elimination)

4.1.2 Outcomes der Studienpopulation

Mittlere Behandlungsdauer und Mortalität des Patientenkollektivs

47 Patienten (36,2%) verstarben unter laufender ECMO-Therapie. Das Gesamtüberleben 28 Tage nach Beendigung der ECMO-Therapie betrug 54,6% (n=71). 60 Tage nach ECMO-Therapieende betrug das Gesamtüberleben 46,9% (n=61). Ein Follow-up über 60 Tage war bei 124 Patienten (95,4%) möglich. Bei 6 weiteren Patienten (4,6%) war eine weitere Nachverfolgung aufgrund einer Verlegung in externe Krankenhäuser nicht möglich. Eine Übersicht über die Mortalität, Lungentransplantationsrate, Dialysetherapie, invasive Beatmung und Weaning von invasiver Beatmungstherapie gibt Tabelle 9.

Die mittlere ECMO-Behandlungsdauer lag bei $25,5 \pm 23,5$ Tagen (Tabelle 10). Die kürzeste Behandlung dauerte einen Tag, die längste Behandlung 129 Tage. Fünf Patienten verstarben im Verlauf der ersten 24 Stunden nach ECMO-Implantation. Die mittlere Überlebenszeit nach ECMO-Therapieende betrug zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups $399,6 \pm 610,2$ Tage, der Median lag bei 47 Tagen.

Tabelle 10: Mittlere Behandlungsdauer an ECMO, mit invasiver Beatmungs- und Dialysetherapie sowie Überlebenszeit bis zum letzten Follow-up

Mittlere Behandlungsdauer	Einheit	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	Fehlend
ECMO	Tage	130	$25,5 \pm 23,5$	18,0	1	129	0
Überlebenszeit nach ECMO*	Tage	130	$399,6 \pm 610,2$	47,0	0	2386	0
IMV vor ECMO	Tage	113	$11,2 \pm 27,9$	1,0	0	189	17
IMV an ECMO	Tage	129	$22,6 \pm 22,3$	15,0	0	130	1
CRRT gesamt	Tage	118	$19,9 \pm 29,5$	3,0	0	118	12
CRRT an ECMO	Tage	127	$10,5 \pm 17,6$	2,0	0	97	3

*Bis zum Zeitpunkt der letztmöglichen Nachverfolgung des Patienten (last Follow-up).

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); CRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie)

4.1.3 Pulmonale Vorerkrankungen der Studienpopulation

Zu Therapiebeginn waren bei 86 Patienten (66,2%) pulmonale Vorerkrankungen bekannt. Bei 44 Patienten (33,8%) war bis zum ECMO-Kanülierungszeitpunkt keine Lungenvorerkrankung in den vorhandenen Vorunterlagen dokumentiert worden (Abb. 4).

Unter den Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen fanden sich 39 Patienten (30,0%) mit interstitieller Lungenerkrankung. Hierzu wurden chronische Lungenschäden gezählt, die unter anderem durch Kollagenosen, Vaskulitiden, Sarkoidose, exogen allergische Alveolitis oder Strahlenschäden verursacht wurden.

Bei 22 weiteren Patienten (16,9%) bestand eine zystische Fibrose, bei 12 Patienten (9,2%) eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“; COPD). Bei insgesamt 14 Patienten waren andere Vorerkrankungen der Lunge bekannt: chronische Transplantatabstoßungen der Lunge (n = 4, 3,1%), Goodpasture-Syndrom (n = 2, 1,5%), chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (n = 3, 2,3%), pulmonale arterielle Hypertonie (n = 3, 2,3%) und Asthma bronchiale (n = 1, 0,8%).

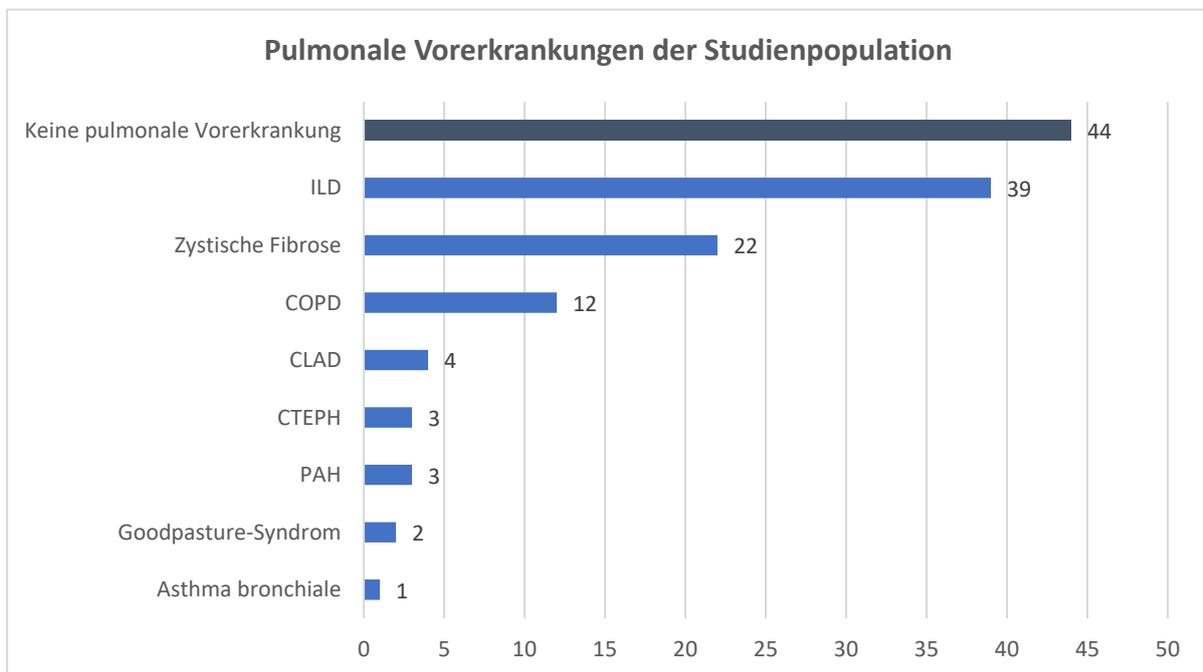


Abb. 4: Übersicht über Krankheitsverteilung pulmonaler Vorerkrankungen im Patientenkollektiv

Abkürzungen: COPD („chronic obstructive pulmonary disease, dt.: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ILD („Interstitial Lung Disease“, dt.: Interstitielle Lungenerkrankung); CTEPH (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie); CLAD („chronic lung allograft dysfunction“, dt.: Chronische Transplantatabstoßung der Lunge); PAH (Pulmonal arterielle Hypertonie); EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

4.1.4 Externe/interne ECMO-Anlage

Bei 24 der 130 Patienten (18,5%) wurde die ECMO-Therapie außerhalb des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) begonnen, eine Verlegung auf die pneumologische Intensivstation des UKS fand im Behandlungsverlauf statt. Die Dauer der externen ECMO-Behandlung bis zur Übernahme durch das UKS dieser Patienten betrug im Mittel $7,6 \pm 7,9$ Tage ($n = 23$, 95,8%). Die ECMO-Anlage der restlichen 106 Patienten (81,5%) erfolgte im Universitätsklinikum des Saarlandes bzw. durch das ECMO-Kanülierungsteam des UKS in externen Krankenhäusern mit anschließendem Transport in das Universitätsklinikum des Saarlandes.

Anstelle der Daten, die aufgrund externer ECMO-Anlage zum Kanülierungszeitpunkt nicht vorlagen, wurden stattdessen die Werte erhoben, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns am UKS vorlagen.

4.1.5 Art der Kanülierung

Der Hauptanteil der Untersuchten ($n = 120$, 92,3%) wurde mittels veno-venöser Kanülierung an das ECMO-System angeschlossen.

10 Patienten wurden mit veno-veno-arterieller Kanülierung im „hybrid mode“ versorgt. Patienten, die eine veno-arterielle ECMO-Kanülierung erhielten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

4.1.6 Beatmung

Insgesamt waren 53,1% der Patienten ($n = 69$) bereits an dem Tag vor ECMO-Kanülierung invasiv beatmet. Zum Kanülierungszeitpunkt waren 84,6% ($n = 110$) der Patienten invasiv beatmet. Zu diesem Zeitpunkt lag die mittlere Beatmungszeit mit bereits vorher bestehender invasiver Beatmung bei $11,2 \pm 27,9$ Tagen. Die meisten Patienten ($n = 124$, 95,4%) erhielten während der ECMO-Behandlung zusätzlich eine invasive Beatmungstherapie (IMV), 94 Patienten (72,3%) ohne Unterbrechung.

Ein Weaning der IMV unter laufender ECMO-Therapie erfolgte bei 11 Patienten (8,5%). Nach Beendigung der ECMO-Therapie konnten 49 von überlebenden 71 Patienten (69,0%) innerhalb von 28 Tagen von einer invasiven Beatmung entwöhnt werden. Nach 60 Tagen waren es 59 von 70 Patienten (84,3%), die von der invasiven Beatmungstherapie entwöhnt werden konnten. Eine Übersicht über die Daten zur Beatmungstherapie geben Tabelle 11 und Abbildung 5.

Tabelle 11: Beatmungsformen zu Therapiebeginn, -ende und einen Tag nach Therapieende im Patientenkollektiv

Beatmungsform	Keine Beatmung	Nicht-invasive Beatmung (NIV)	Invasive Beatmung (IMV)	Gesamtanzahl (Fehlend)
d0	17 (13,1%)	3 (2,3%)	110 (84,6%)	130 (0)
dx	15 (11,5%)	2 (1,5%)	113 (86,9%)	130 (0)
dx+1	9 (6,9%)	2 (1,5%)	70 (53,8%)	83 (2)

Die Daten sind gezeigt als absolute Werte oder als prozentuale Anzahl (%).

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

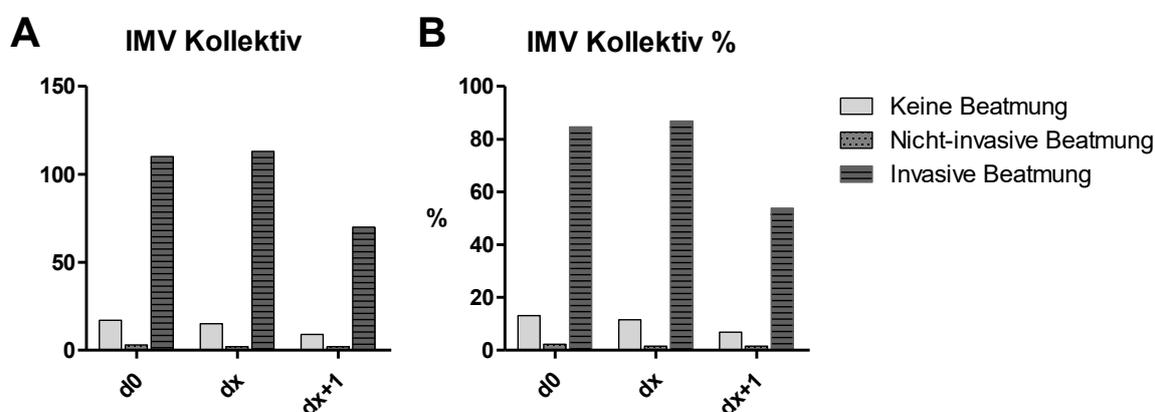


Abb. 5 (A/B): Absoluter (A) und prozentualer (B) Anteil der Patienten, welche zu den erhobenen Zeitpunkten keine Beatmungstherapien erhielten bzw. nicht-invasiv oder invasiv beatmet wurden

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.1.7 Kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT)

Neben invasiver Beatmungsunterstützung erhielten 68 Patienten (52,3%) im Verlauf der ECMO-Behandlung ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren (Abb. 6). Zu ECMO-Therapiebeginn waren es 28 Patienten (21,5%), am Tag der ECMO-Dekanülierung 63 (48,5%). Im Mittel lag die Dauer der Dialysetherapie bei allen Patienten des Kollektives bei $10,5 \pm 17,6$ Tagen unter laufender ECMO-Therapie. Über den gesamten dokumentierten Behandlungszeitraum lag die Dialysedauer im Mittel bei $19,9 \pm 29,5$ Tagen mit einem Maximum von 188 Tagen.

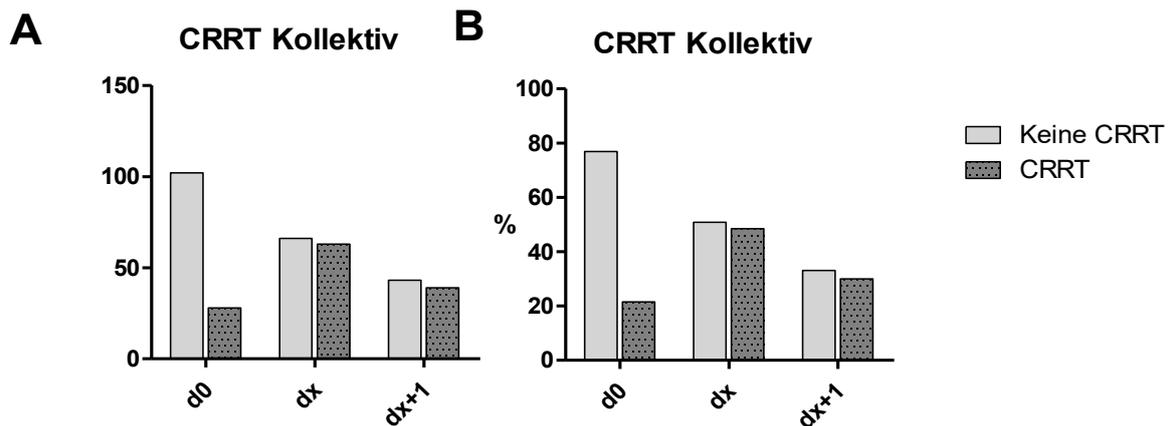


Abb. 6: (A/B): Absoluter (A) und prozentualer (B) Anteil der Patienten, die zu den erhobenen Zeitpunkten eine Dialysetherapie erhielten

Abkürzungen: CCRT (kontinuierliche Nierenersatztherapie); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.2 Definition der ECMO-Weaningkategorien

Eine allgemein akzeptierte Definition von ECMO-Weaning-Kategorien existiert bislang nicht. Für die vorliegende Studie wurden daher folgende Weaning-Kategorien definiert:

Kategorie 1: Erfolgreiches ECMO-Weaning:

Patienten, die von ECMO entwöhnt werden konnten und nach Entwöhnung mindestens 28 Tage überlebten, ohne die Notwendigkeit einer erneuten ECMO-Therapie oder Lungentransplantation.

Kategorie 2: ECMO-Weaning-Versagen:

Patienten, die unter ECMO-Therapie oder innerhalb von 28 Tagen nach ECMO-Therapie verstarben oder lungentransplantiert wurden oder eine erneute ECMO-Therapie erhielten.

Zur weiteren Spezifizierung der Kategorien fand eine Unterteilung der Kategorie 2 „ECMO-Weaning-Versagen“ in „primäres“ und „sekundäres“ Weaning-Versagen statt.

Kategorie 2.1: Primäres ECMO-Weaning-Versagen:

Patienten, die unter ECMO-Therapie verstarben oder lungentransplantiert wurden.

Kategorie 2.2: Sekundäres ECMO-Weaning-Versagen:

Patienten, die primär von ECMO entwöhnt werden konnten, jedoch im Verlauf der nächsten 28 Tage verstarben oder erneut eine ECMO-Behandlung benötigten.

Bei Patienten in Kategorie 2.2. erfolgte weder während noch im Zeitraum von 28 Tagen nach der ECMO-Behandlung eine Lungentransplantation.

Die Verteilung der Studienpopulation auf die Weaningkategorien ist in Abb. 7 gezeigt. 40 Patienten (30,8%) konnten erfolgreich von ECMO entwöhnt werden. Bei 90 Patienten (69,2%) kam es zum ECMO-Weaningversagen. Ein primäres ECMO-Weaningversagen lag bei 80 Patienten (61,6%) vor, von denen 33 (25,4%) im Verlauf der ECMO-Therapie lungentransplantiert wurden und 47 (36,2%) verstarben. Ein sekundäres ECMO-Weaningversagen lag bei 10 Patienten (7,7%) vor, von denen 4 (3,1%) innerhalb von 28 Tagen nach ECMO-Weaning verstarben und 6 (4,6%) eine erneute ECMO-Therapie erhielten; bei keinem Patienten dieser Kategorie erfolgte eine Lungentransplantation im Behandlungszeitraum.

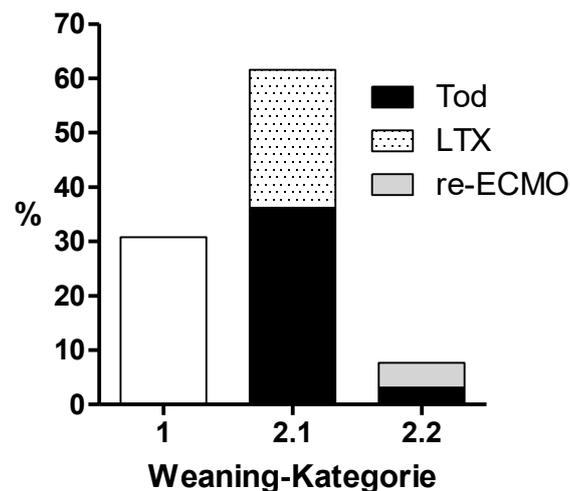


Abb. 7: Einteilung der Patienten in die Weaningkategorien „Erfolgreiches Weaning“ (Kat. 1), und „primäres Weaningversagen“ (Kat. 2.1) bzw. „sekundäres Weaningversagen“ (Kat. 2.2)

Die Daten sind gezeigt als prozentuale Werte.

Abkürzungen: LTX (Lungentransplantation)

4.3 Vergleich der Gruppen „erfolgreiches ECMO-Weaning“ (Kategorie 1) und „ECMO-Weaning-Versagen“ (Kategorie 2)

In der folgenden Auswertung werden Patienten der Kategorien „erfolgreiches ECMO-Weaning“ (1) und „ECMO-Weaning-Versagen“ (2) verglichen. Der Vergleich dieser Kategorien zielt primär darauf ab, Prädiktoren für ein erfolgreiches ECMO-Weaning zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zu identifizieren. Dabei wurden klinische Parameter am Tag des Beginns (d0), am Tag der Beendigung der ECMO-Therapie (dx) und am Folgetag nach ECMO-Therapieende (dx+1) sowie die Veränderung dieser Werte im Verlauf ausgewertet.

Wenn kein gesonderter Vermerk angegeben, sind für alle Patienten Datenwerte vorhanden (n = 130, Kat. 1 = 40, Kat. 2 = 90). Die in den Klammern „()“ als erste genannten Werte beziehen sich immer auf Kategorie 1, im Anschluss werden die Werte für Kategorie 2 genannt. Der p-Wert bezieht sich im folgenden Abschnitt immer auf den Vergleich der Kategorien 1 und 2.

4.3.1 Stammdaten

Patienten mit erfolgreichen ECMO-Weaning hatten gegenüber Patienten mit ECMO-Weaningversagen ein signifikant höheres Körpergewicht ($81,4 \pm 33,0$ kg vs. $65,9 \pm 21,3$ kg, n = 118, p = 0,021) und einen signifikant höheren Body-Mass-Index (BMI) ($27,6 \pm 9,6$ kg/m² vs. $23,2 \pm 6,4$ kg/m², n = 116, p = 0,026). Hinsichtlich Alter, Größe und Geschlechterverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse des Stammdatenvergleichs sind in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 12: Stammdaten in den Weaningkategorien

Stammdaten	Einheit	Anzahl	alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
Alter	a	130	48,5 ± 15,6	45,0 ± 16,4	50,0 ± 15,0	0,064
Größe	m	116	1,68 ± 0,1	1,70 ± 0,12	1,68 ± 0,12	0,289
Gewicht	kg	118	70,5 ± 26,2	81,4 ± 33,0	65,9 ± 21,3	0,021
BMI	kg/m ²	116	24,5 ± 7,7	27,6 ± 9,6	23,2 ± 6,4	0,026
Männlich		130	75/130 (57%)	25/40 (62%)	50/90 (56%)	0,459

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (%).

Abkürzungen: BMI (body mass index).

4.3.2 Überlebensrate und Behandlungszeit

In Kategorie 1 lag die Überlebensrate in den ersten 28 Tagen nach ECMO-Therapieende definitionsgemäß bei 100% (n = 40). In Kategorie 2 lag sie bei 34,4% (n = 31). 47 Patienten verstarben (36,2%) unter laufender ECMO-Therapie. Der Anteil der verstorbenen Patienten ist in Abbildung 7 grafisch dargestellt. 60 Tage nach Therapieende lag die Überlebensrate in Kategorie 1 bei 91,2% (n = 31), in Kategorie 2 bei 30% (n = 30). 6 Patienten wurden nach primär erfolgreichem ECMO-Weaning in externe Krankenhäuser verlegt.

Im 1-Jahres-Follow-up lagen Daten von 45 Patienten vor. In Kategorie 1 waren noch 84,2% (n = 16) der 19 nachverfolgbaren Patienten am Leben, während es in Kategorie 2 80,8% (n = 21) der 26 nachverfolgbaren Patienten waren. Von diesen Patienten der Kategorie 2 erhielten 24 (92,3%) während der ECMO-Behandlung eine Salvage-Transplantation und 2 Patienten (7,7%) eine erneute ECMO-Behandlung innerhalb der ersten 28 Tage nach ECMO-Therapieende. Im 3-Jahres-Follow-up konnten Daten von 19 Patienten erhoben werden. Tabelle 13 bietet eine Übersicht über die Überlebensraten in den beiden Kategorien. Die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 8 veranschaulichen die Überlebensraten bis zu 60 Tage (A) und bis zu 1.095 Tage nach Beendigung der ECMO-Therapie.

Betrachtet man die Behandlungsdauer mit ECMO in den Kategorien 1 und 2, fällt kein signifikanter Unterschied auf ($20,7 \pm 19,4$ vs. $27,6 \pm 24,9$ Tage, $p = 0,127$) (Tabelle 14).

Tabelle 13: Überlebensrate und ECMO-Therapiedauer in den Weaningkategorien

Überlebensrate	alle Patienten	Kat.1	Kat.2	Fehlend	p-Werte
Überleben nach 28 Tagen	71/130 (54,6%)	40/40 (100%)	31/90 (34,4%)	0 (0,0%)	<0,001
Überleben nach 60 Tagen	61/124 (46,9%)	31/34 (77,5%)	30/90 (33,3%)	6 (4,6%)	<0,001
Überleben auf ICU	68/130 (52,3%)	38/40 (95,0%)	30/90 (33,3%)	0 (0,0%)	<0,001
Überleben im Krankenhaus	52/128 (40,0%)	29/38 (72,5%)	23/90 (25,6%)	2 (0,15%)	<0,001
Überleben nach 1 Jahr	37/45 (28,5%)	16/19 (40,0%)	21/26 (23,3%)	85 (65,4%)	0,395

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

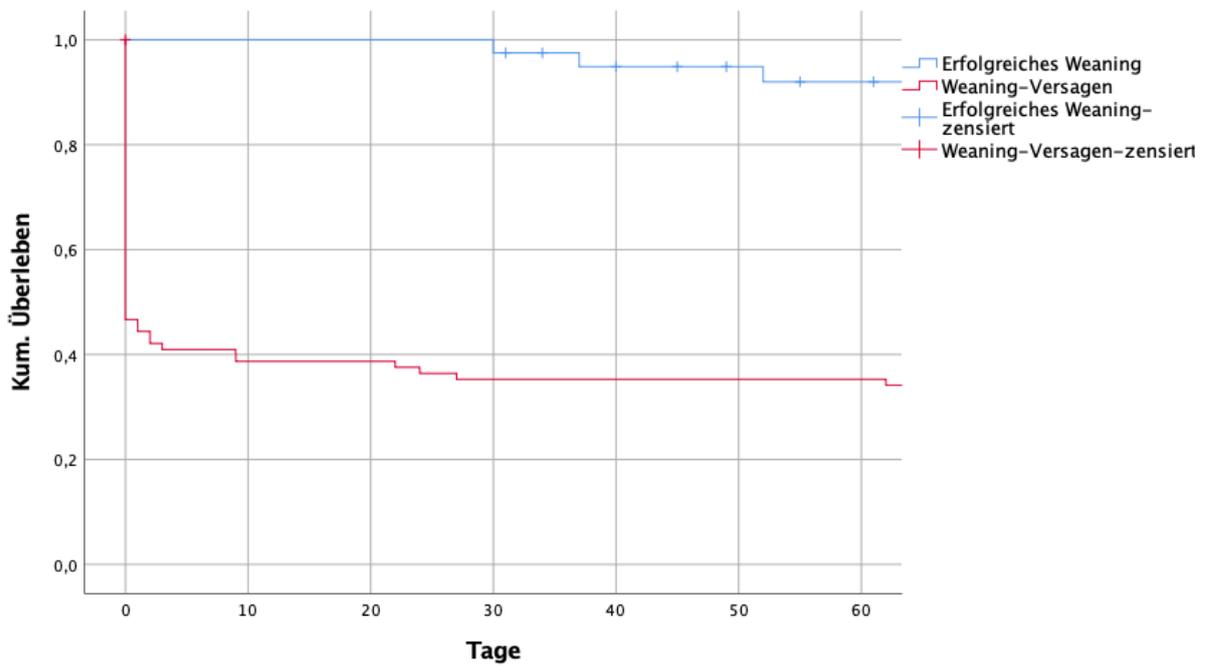
Abkürzungen: ICU (Intensive Care Unit/Intensivstation)

Tabelle 14: Behandlungszeit an ECMO in Tagen

Mittlere Behandlungsdauer	Einheit	Anzahl (n)	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
ECMO-Dauer	Tage	130	$25,5 \pm 23,5$	$20,7 \pm 19,4$	$27,6 \pm 24,9$	0,127

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

A



B

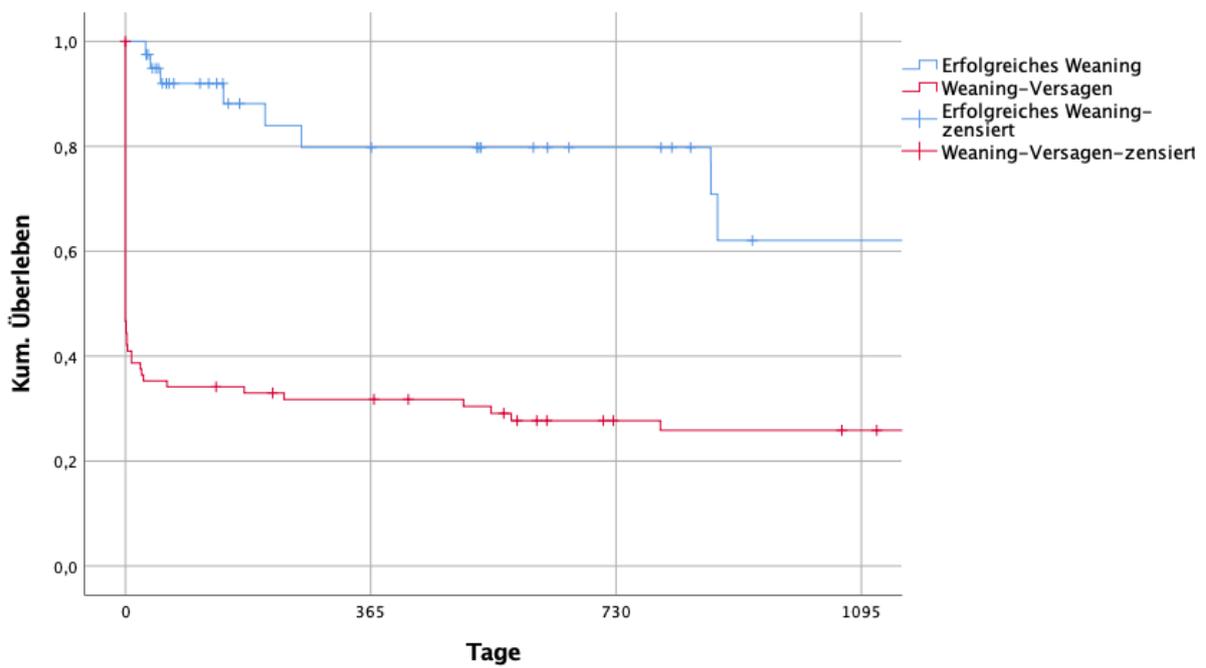


Abb. 8 (A/B): Kaplan-Meier-Graph: Übersicht über das kumulative Überleben im Zeitraum 0-60 Tage (A) und 0-1095 Tage (B) nach ECMO-Therapieende in den Weaningkategorien 1 und 2

4.3.3 Grunderkrankungen

Zur Untersuchung der Fragestellung, ob das Vorliegen einer pulmonalen Vorerkrankung mit einem erhöhten Auftreten von ECMO-Weaningversagen assoziiert ist, erfolgte ein Vergleich der Kategorien 1 und 2 hinsichtlich der Häufigkeit definierter Vordiagnosen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 gezeigt. Patienten der Kategorien 1 und 2 wiesen zum Zeitpunkt der Datenerhebung signifikant unterschiedliche Grunderkrankungen auf.

50% der Patienten in Kategorie 1 hatten keine bekannten pulmonalen Vorerkrankungen, in Kategorie 2 waren es 26,7%. Beispielsweise war eine zystische Fibrose in Kategorie 2 bei 21,1% der Patienten (n = 19) bekannt, in der Vergleichskategorie bei 7,5% (n = 3). Eine weitere Tendenz zeigte sich bei der Verteilung der Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen. Hier fanden sich prozentual mehr Patienten in Kategorie 2 (33,3%, n = 30) als in Kategorie 1 (20,0%, n = 8).

Tabelle 15: Übersicht über die dokumentierten pulmonalen Vorerkrankungen in den Weaningkategorien

	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2
Keine pulmonale Vorerkrankung	44/130 (33,9%)	20/40 (50,0%)	24/90 (26,7%)
CF	22/130 (16,9%)	3/40 (7,5%)	19/90 (21,1%)
COPD	12/130 (9,2%)	3/40 (7,5%)	9/90 (10,0%)
ILD	39/130 (30,0%)	9/40 (22,5%)	30/90 (33,3%)
Goodpasture-Syndrom/EGPA	2/130 (1,5%)	2/40 (5,0%)	0/90 (0,0%)
CLAD	4/130 (3,1%)	1/40 (2,5%)	3/90 (3,3%)
CETPH	3/130 (2,3%)	1/40 (2,5%)	2/90 (2,2%)
PAH	3/130 (2,3%)	0/40 (0,0%)	3/90 (3,3%)
Asthma bronchiale	1/130 (0,1%)	1/40 (2,5%)	0/90 (0,0%)

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: COPD („chronic obstructive pulmonary disease“, dt.: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ILD („Interstitial Lung Disease“, dt.: Interstitielle Lungenerkrankung); CTEPH (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) CLAD („chronic lung allograft dysfunction“, dt.: Chronische Transplantatabstoßung der Lunge); PAH (Pulmonal arterielle Hypertonie); EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

4.3.4 Beatmung

Patienten der Kategorien 1 und 2 wiesen hinsichtlich der invasiven Beatmung während der ECMO-Therapie einen reziproken Verlauf auf. Patienten, die erfolgreich von ECMO entwöhnt werden konnten, waren zu Beginn der Therapie signifikant häufiger invasiv beatmet ($p = 0,029$). Im Verlauf der Therapie sinkt der Anteil invasiv beatmeter Patienten der Kategorie 1 ab, während er bei Kategorie 2 ansteigt (Tabelle 16, Abb. 9 A). Einen Tag nach Beendigung der Therapie waren erfolgreich entwöhnte Patienten signifikant seltener invasiv beatmet ($p = 0,018$). Hinsichtlich der Beatmungsdauer mit invasiver Beatmungsunterstützung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kategorien festgestellt werden, weder bezogen auf die Beatmungszeit vor ECMO-Therapiebeginn noch während der Behandlung (Tabelle 19). Die in Tabelle 17 dargestellten Cut-Off-Werte erbachten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien 1 und 2.

Tabelle 16: Invasive Beatmungstherapie zum jeweiligen ECMO-Therapiezeitpunkt

Therapie	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
IMV	d0	130	110/130 (84,6%)	38/40 (95,0%)	72/90 (80,0%)	0,029
	dx	130	113/130 (86,9%)	32/40 (80,0%)	81/90 (90,0%)	0,119
	dx+1	82	71/82 (86,6%)	31/40 (77,5%)	40/42 (95,2%)	0,018

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

Tabelle 17: Cut-Offs zur Beatmungsdauer vor ECMO-Anlage

Beatmungsdauer Cut-Off	Alle Patienten	Kat. 1	Kat. 2	p-Wert
≤ 4 Tage IMV vor ECMO	76/113 (67,3%)	26/33 (78,8%)	50/80 (62,5%)	0,070
≤ 7 Tage IMV vor ECMO	85/113 (75,2%)	28/33 (84,9%)	57/80 (71,3%)	0,128

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie)

4.3.5 Nierenersatzverfahren

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Kategorien in Hinblick auf die Dialysetherapie zu den untersuchten Zeitpunkten d0, dx und dx+1 gefunden (Tabelle 18, Abb. 9 B). Auch die Betrachtung der Behandlungsdauer mit einem Nierenersatzverfahren ergab kein signifikantes Ergebnis (Tabelle 19).

Tabelle 18: Dialysetherapie zum jeweiligen ECMO-Therapiezeitpunkt

Therapie	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
CRRT	d0	128	28/128 (21,9%)	9/39 (23,1%)	19/89 (21,3%)	0,828
	dx	129	63/129 (48,8%)	19/40 (47,5%)	44/89 (49,4%)	0,839
	dx+1	82	39/82 (47,6%)	18/40 (45,0%)	21/42 (50,0%)	0,650

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: CRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

Tabelle 19: Behandlungszeit mit invasiver Beatmung und Dialyse in Tagen

Mittlere Behandlungsdauer	Einheit	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
IMV total	Tage	109	47,4 ± 54,5	52,7 ± 79,1	45,3 ± 42,1	0,309
IMV vor ECMO	Tage	113	11,2 ± 27,9	7,1 ± 17,9	12,9 ± 31,0	0,717
IMV an ECMO	Tage	129	22,6 ± 22,3	18,1 ± 19,7	24,7 ± 23,1	0,094
CRRT total	Tage	118	19,9 ± 29,5	15,7 ± 23,5	21,8 ± 31,8	0,696
CRRT an ECMO	Tage	127	10,5 ± 17,6	7,7 ± 11,8	11,7 ± 19,5	0,735

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); CRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie)

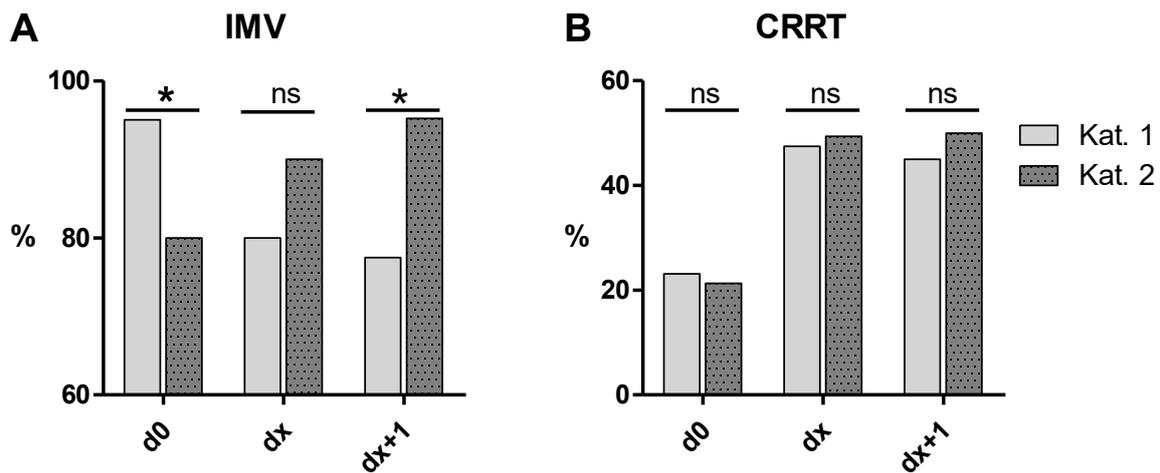


Abb. 9 (A/B): Prozentualer Anteil der Patienten, die zu den erhobenen Zeitpunkten eine invasive Beatmungstherapie (A) oder Dialysetherapie (B) erhielten

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); CRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie); ns (nicht signifikant); * (signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.3.6 Medikation

In dem Patientenkollektiv wurde die Einnahme bzw. Gabe folgender Medikamentengruppen zu den drei untersuchten Zeitpunkten (d0, dx und dx+1) dokumentiert: Immunsuppressiva, Sedativa, Vasopressoren und Inotropika (Tabelle 20). Die zugehörigen Wirkstoffe sind in Tabelle 6 (Kapitel 3.3) aufgelistet.

Zu Beginn der Therapie konnten keine Unterschiede in Bezug auf die Gabe immunsupprimierender Medikamente festgestellt werden. Am Tag der Beendigung der ECMO-Therapie waren Patienten in Kategorie 1 signifikant weniger häufig immunsupprimiert als Patienten der Kategorie 2 (37,5% vs. 56,7%, $n = 130$, $p = 0,04$), ebenso am Folgetag (37,5% vs. 92,7%, $n = 81$, $p < 0,001$). Auch beim Vergleich der Patienten, die in den Kategorien zu den erhobenen Zeitpunkten sediert waren, wurden signifikante Unterschiede festgestellt. Bei Beendigung der ECMO-Therapie waren in Kategorie 1 77,5% der Patienten sediert, während es in Kategorie 2 91,1% waren ($n = 130$, $p = 0,03$, [$r = 0,19$, $p = 0,02$]). Am Folgetag war der Unterschied in den Kategorien ebenfalls signifikant. Hier waren noch 67,5% der Kategorie 1 zugeordneten Patienten sediert, in Kategorie 2 betrug der Anteil sedierter Patienten 87,8% ($n = 81$, $p = 0,03$ [$r = 0,24$, $p = 0,01$]).

Hinsichtlich der Vasopressortherapie ergaben sich zwischen den Kategorien signifikante Unterschiede. Am Tag des Therapieendes benötigten 10% der Patienten in Kategorie 1 Vasopressoren, in Kategorie 2 waren es 55,6% (n = 130, p <0,001 [r = 0,43, p <0,001]). Am Tag nach der Dekanülierung von ECMO waren es in Kategorie 1 weiterhin 10%, in Kategorie 2 53,7% (n = 81, p <0,001). Die Wahrscheinlichkeit, Weaningkategorie 2 zugeordnet zu werden, war signifikant größer, wenn am Tag des Therapieendes [r = 0,43, p <0,001] oder am Folgetag [r = 0,47, p <0,001] eine Therapie mit Vasopressoren benötigt wurde. Die Gabe von Inotropika unterschied sich zwischen den Kategorien zu keinem der betrachteten Zeitpunkte signifikant.

Zusammenfassend erhielten erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten am Therapieende signifikant weniger häufig eine medikamentöse Sedierung und signifikant seltener Vasopressoren (Abbildung 10 A/B).

Tabelle 20: Übersicht über die Weaningkategorien und die zu den erhobenen Zeitpunkten eingesetzte Medikation mit Immunsuppressiva, Sedativa, Vasopressoren und Inotropika

Medikation	Zeitpunkt	Anzahl	Kollektiv	Kat.1	Kat.2	p-Wert
Immunsuppressiva	d0	130	32/130 (24,6%)	9/40 (22,5%)	23/90 (25,6%)	0,709
	dx	130	66/130 (50,8%)	15/40 (37,5%)	51/90 (56,7%)	0,044
	dx+1	81	53/81 (65,4%)	15/40 (37,5%)	38/41 (92,7%)	<0,001
Sedativa	d0	130	116/130 (89,2%)	38/40 (95,0%)	78/90 (86,7%)	0,157
	dx	130	113/130 (86,9%)	31/40 (77,5%)	82/90 (91,1%)	0,034
	dx+1	81	63/81 (77,8%)	27/40 (67,5%)	36/41 (87,8%)	0,028
Vasopressoren	d0	130	87/130 (66,9%)	31/40 (77,5%)	56/90 (62,2%)	0,087
	dx	130	54/130 (41,5%)	4/40 (10,0%)	50/90 (55,6%)	<0,001
	dx+1	81	26/81 (32,1%)	4/40 (10,0%)	22/41 (53,7%)	<0,001
Inotropika	d0	130	26/130 (20,0%)	7/40 (17,5%)	19/90 (21,1%)	0,704
	dx	130	26/130 (20,0%)	5/40 (12,5%)	21/90 (23,3%)	0,154
	dx+1	80	6/80 (7,5%)	3/40 (7,5%)	3/40 (7,5%)	1,000

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

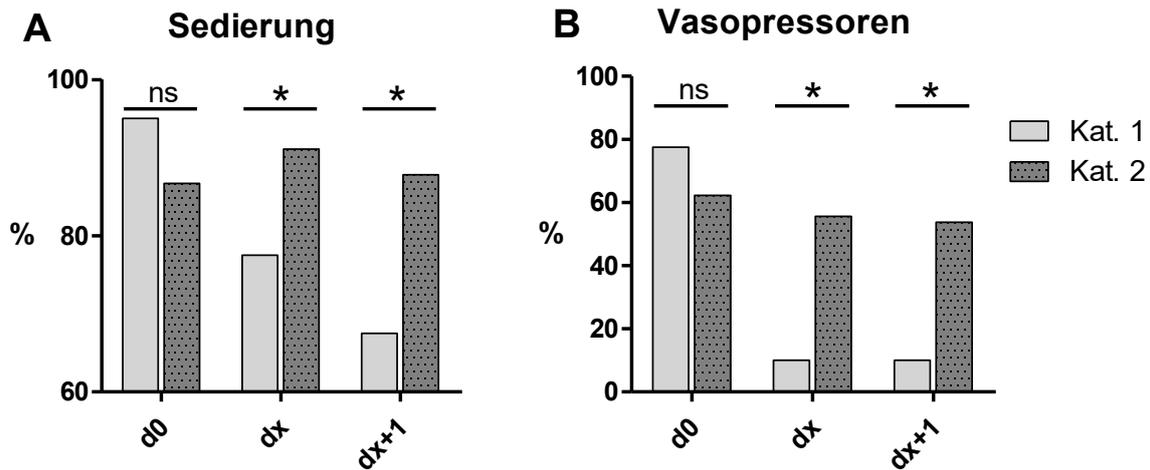


Abb. 10 (A/B): Prozentualer Anteil der Patienten in den Weaningkategorien, die zu den erhobenen Zeitpunkten Sedativa (A) oder Vasopressoren (B) erhielten

Abkürzungen: ns (nicht signifikant); * (signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.3.7 Medikamentendosis

Signifikante Unterschiede fanden sich bei der Analyse der Medikamentendosis von Noradrenalin. Am Tag des Therapieendes erhielten Patienten der Kategorie 1 signifikant niedrigere Noradrenalin Dosen als die Vergleichsgruppe ($0,01 \pm 0,02$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] vs. $0,19 \pm 0,45$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], $n = 124$, $p < 0,001$ [$r = 0,40$, $p < 0,001$]). Auch am Tag nach Therapieende erhielten erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten signifikant geringere Noradrenalin Dosen ($0,02 \pm 0,09$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] vs. $0,11 \pm 0,22$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], $n = 81$, $p < 0,001$ [$r = 0,43$, $p < 0,001$]) (Abb. 11). Der Vergleich der Dosierungen von Dobutamin und Epinephrin ergab keine signifikanten Ergebnisse (Tabelle 21). Darüber hinaus gab es in Kategorie 1 keine Patienten, die zum Zeitpunkt der ECMO-Terminierung Vasopressin erhielten, während es in Kategorie 2 10 Patienten waren. Auf eine Auswertung der Vasopressindosierung wurde verzichtet, da weniger als 10% der Patienten diese zum Zeitpunkt d0 ($n = 11$) und dx ($n = 10$) erhielten.

Tabelle 21: Übersicht der Medikamentendosen zu den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien

Dosis	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
Noradrenalin [µg/kg/min]	d0	127	0,28 ± 0,82	0,47 ± 1,43	0,18 ± 0,29	0,199
	dx	124	0,13 ± 0,38	0,01 ± 0,02	0,19 ± 0,45	<0,001
	dx+1	81	0,07 ± 0,18	0,02 ± 0,09	0,11 ± 0,22	<0,001
Dobutamin [µg/kg/min]	d0	125	0,60 ± 1,75	0,34 ± 1,00	0,72 ± 2,00	0,891
	dx	124	0,66 ± 1,84	0,31 ± 1,35	0,81 ± 2,00	0,068
	dx+1	80	0,43 ± 1,74	0,34 ± 1,56	0,50 ± 1,91	0,688
Epinephrin [µg/kg/min]	d0	127	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,02	0,138
	dx	130	0,01 ± 0,05	0,00 ± 0,00	0,01 ± 0,06	0,130
	dx+1	81	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,000

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

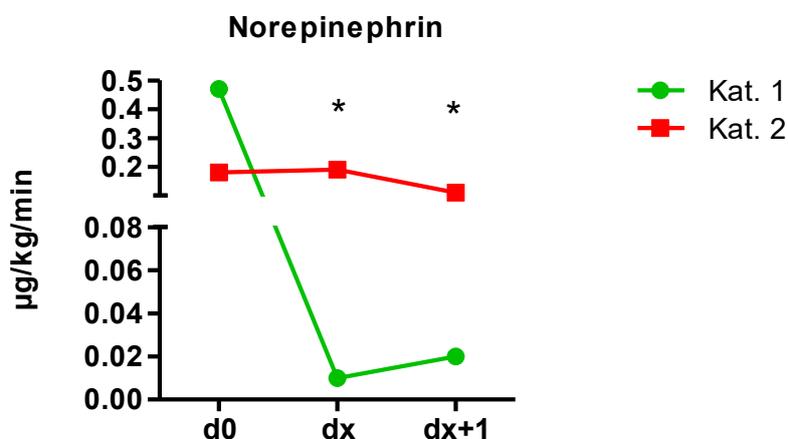


Abb. 11: Verlauf der Norepinephrindosis in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2 (rot)

Abkürzungen: * (signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.3.8 Scores

Durch die erhobenen Score-Werte wird unter anderem versucht, klinische Aspekte, die Erkrankungsschwere, den pflegerischen Aufwand am Patienten und den Bewusstseinszustand des Patienten quantitativ darzustellen. Eine tabellarische Darstellung der einzelnen, hier verwendeten Scores SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score), Core-10-TISS (Therapeutic Intervention

Scoring System), SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment) und RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) befindet sich im Anhang dieser Arbeit (Tabelle 55-58).

Am Tag des ECMO-Therapiebeginns gab es hinsichtlich der Verteilung der Score-Punkte in den Weaning-Kategorien 1 und 2 keine signifikanten Unterschiede. Alle erhobenen Scores unterschieden sich jedoch signifikant zum Zeitpunkt des ECMO-Therapieendes. Der SAPS-II, Core-10-TISS und der SOFA-Score waren in Kategorie 1 signifikant niedriger, die Werte der RASS signifikant höher (SAPS-II: $(34,4 \pm 12,9$ vs. $44,3 \pm 15,0$, $n = 123$, $p < 0,001$); Core-10-TISS ($16,1 \pm 4,0$ vs. $21,7 \pm 6,5$, $n = 122$, $p < 0,001$); SOFA-Score ($5,4 \pm 2,6$ vs. $8,4 \pm 3,5$, $n = 126$, $p < 0,001$); RASS ($-0,8 \pm 1,7$ vs. $-2,6 \pm 1,8$, $n = 63$, $p < 0,001$). Am Folgetag waren diese Tendenzen weiterhin in allen Score-Erhebungen zu beobachten, signifikant unterschieden sich weiterhin der Core-10-TISS und der RASS. Während die Werte des Core-10-TISS in Kategorie 1 signifikant niedriger waren ($14,2 \pm 4,7$ vs. $22,7 \pm 6,6$, $n = 79$, $p < 0,001$), waren die RASS-Punktwerte in dieser Kategorie signifikant höher ($-0,3 \pm 1,7$ vs. $-2,0 \pm 1,9$, $n = 36$, $p = 0,02$). Die absoluten Punktwerte sowie die Wertentwicklung im Behandlungsverlauf sind in Tabelle 22 und Abb. 12 A-D dargestellt.

Tabelle 22: Verteilung der Score-Punkte zu den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien

Score	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
SAPS-II	d0	128	$39,7 \pm 12,3$	$39,8 \pm 12,8$	$39,7 \pm 12,2$	0,857
	dx	123	$41,1 \pm 15,1$	$34,4 \pm 12,9$	$44,3 \pm 15,0$	0,001
	dx+1	79	$37,0 \pm 13,2$	$34,5 \pm 13,5$	$39,4 \pm 12,6$	0,089
Core-10-TISS	d0	128	$19,2 \pm 5,9$	$19,3 \pm 5,5$	$19,1 \pm 6,1$	0,704
	dx	122	$19,8 \pm 6,3$	$16,1 \pm 4,0$	$21,7 \pm 6,5$	<0,001
	dx+1	79	$18,5 \pm 7,1$	$14,2 \pm 4,7$	$22,7 \pm 6,6$	<0,001
SOFA	d0	129	$7,4 \pm 2,6$	$8,1 \pm 2,5$	$7,0 \pm 2,5$	0,045
	dx	126	$7,4 \pm 3,5$	$5,4 \pm 2,6$	$8,4 \pm 3,5$	<0,001
	dx+1	79	$5,9 \pm 2,9$	$5,5 \pm 3,0$	$6,3 \pm 2,7$	0,074
RASS	d0	66	$-2,8 \pm 2,1$	$-3,2 \pm 1,8$	$-2,5 \pm 2,3$	0,330
	dx	63	$-2,0 \pm 2,0$	$-0,8 \pm 1,7$	$-2,6 \pm 1,8$	0,001
	dx+1	36	$-1,2 \pm 1,9$	$-0,3 \pm 1,7$	$-2,0 \pm 1,9$	0,019

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen: SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score), Core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment (ohne Berücksichtigung der Glasgow-Coma Scale), RASS (Richmond Agitation Sedation Scale); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

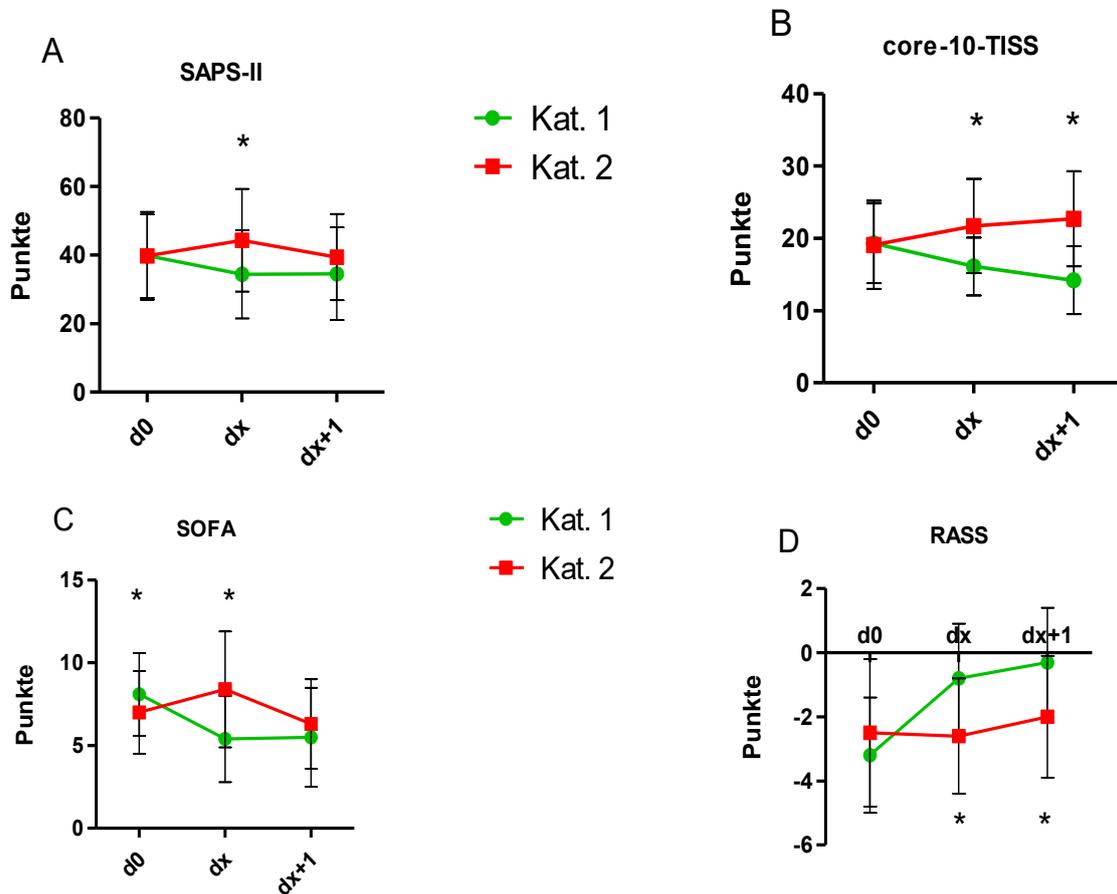


Abb. 12: Verlauf der SAPS-II (A), Core-10-TISS (B), SOFA (C) und RASS-Punktwerte (D) in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2 (rot) über den Behandlungszeitraum

Abkürzungen: * (signifikant); SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score), Core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment (ohne Berücksichtigung der Glasgow-Coma Scale), RASS (Richmond Agitation Sedation Scale); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.3.9 Vitalparameter

Eine Übersicht über die erfassten Vitalparameter systolisch- und diastolisch-arterieller Blutdruck (SAP, DAP), mittlerer arterieller Blutdruck (MAP), Puls und Körpertemperatur in den Patientenkategorien 1 und 2 ist in Tabelle 23 dargestellt. Folgende Ergebnisse waren signifikant: Erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten hatten zum Zeitpunkt des Therapieendes (dx) einen signifikant höheren arteriellen Mitteldruck ($80,7 \pm 14,7$ mmHg vs. $64,1 \pm 21,4$ mmHg, n

= 130, $p < 0,001$) sowie systolisch- und diastolisch-arteriellen Blutdruck (Abb. 13). Patienten, die zum Zeitpunkt dx einen mittleren arteriellen Blutdruck von über 70 mmHg aufwiesen, konnten signifikant häufiger erfolgreich von ECMO entwöhnt werden (Abb. 14 und 15). In Kategorie 1 hatten zum Zeitpunkt dx 85% der Patienten ($n = 34$) einen mittleren arteriellen Blutdruck über 70 mmHg. In Kategorie 2 waren es 36,7% ($n = 33$) der Patienten ($r = 0,446$, $p < 0,001$).

Bei der Betrachtung der Körpertemperatur ergaben sich zum Zeitpunkt dx+1 bei Patienten der Kategorie 1 signifikant höhere Werte ($37,4 \pm 0,9$ °C vs. $36,8 \pm 1,4$ °C, $p = 0,02$) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Vergleich der Vitalparameter in den Weaningkategorien

Vitalwert	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
SAP (mmHg)	d0	130	112,9 ± 26,2	114,6 ± 24,6	112,1 ± 27,0	0,494
	dx	130	103,6 ± 29,1	121,0 ± 21,1	95,8 ± 28,9	<0,001
	dx+1	81	117,7 ± 23,5	123,0 ± 23,7	112,4 ± 22,4	0,071
DAP (mmHg)	d0	130	58,0 ± 13,9	60,9 ± 12,5	56,8 ± 14,4	0,063
	dx	130	52,0 ± 18,0	60,6 ± 13,1	48,2 ± 18,7	<0,001
	dx+1	81	61,5 ± 13,4	63,5 ± 14,8	59,5 ± 11,8	0,232
MAP (mmHg)	d0	130	76,3 ± 17,1	78,8 ± 15,6	75,2 ± 17,6	0,165
	dx	130	69,2 ± 21,0	80,7 ± 14,7	64,1 ± 21,4	<0,001
	dx+1	85	76,4 ± 23,0	83,3 ± 16,9	77,2 ± 14,2	0,139
Puls (/min)	d0	130	104,8 ± 22,8	102,9 ± 25,1	105,7 ± 21,9	0,363
	dx	130	95,6 ± 21,0	97,5 ± 21,4	94,7 ± 20,9	0,593
	dx+1	81	97,4 ± 18,5	99,4 ± 18,9	95,5 ± 18,1	0,393
Körpertemperatur (°C)	d0	129	37,0 ± 1,2	37,0 ± 1,4	37,0 ± 1,0	0,535
	dx	129	37,0 ± 0,7	37,2 ± 0,6	37,0 ± 0,8	0,057
	dx+1	80	37,1 ± 1,2	37,4 ± 0,9	36,8 ± 1,4	0,018

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: SAP (systolisch-arterieller Blutdruck), DAP (diastolisch-arterieller Blutdruck), MAP (mittlerer arterieller Blutdruck); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

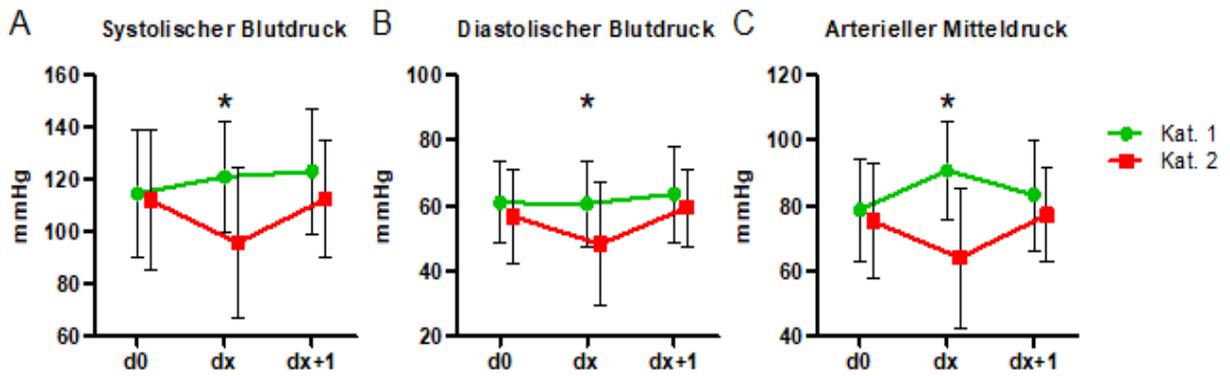


Abb. 13: Verlauf des systolischen (SAP), diastolischen (DAP) und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2 (rot) über den Behandlungsverlauf

Abkürzungen: * (signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

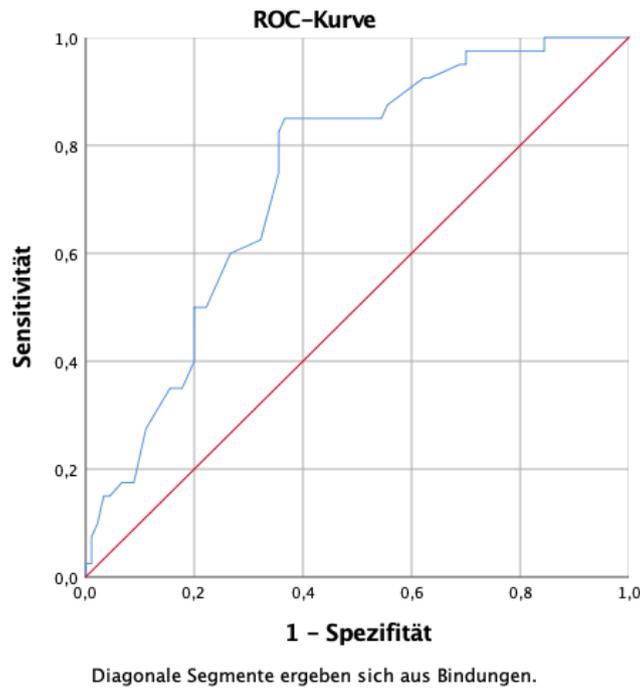


Abb. 14: ROC-Kurve (blau) und Diagonale (rot): Cut-Off-Wert des mittleren arteriellen Blutdrucks bei 70 mmHg, Bezugsvariable erfolgreiches ECMO-Weaning

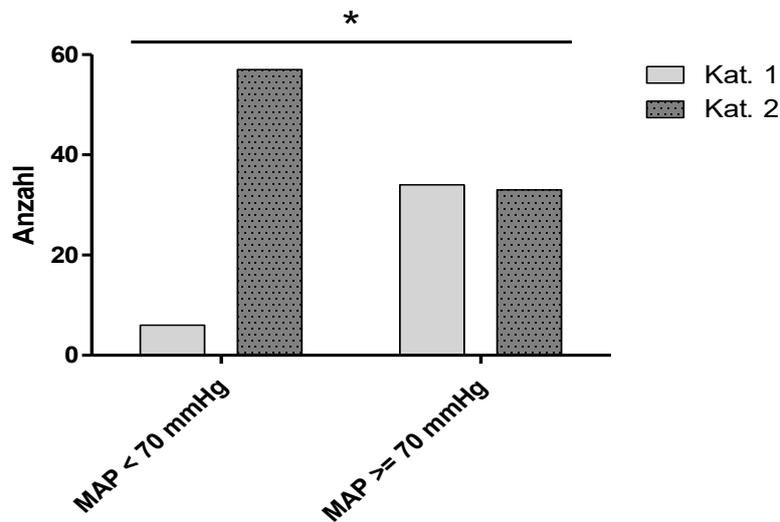


Abb. 15: Verteilung der Weaningkategorien 1 und 2 bei einem MAP-Cut-Off-Wert von 70 mmHg zum Zeitpunkt des Therapieendes (dx)

Abkürzungen: * (signifikant); MAP (mittlerer arterieller Blutdruck)

4.3.10 Laborwerte

Am Tag des Therapiebeginns hatten später erfolgreich geweante Patienten signifikant höhere CRP-Werte ($194,9 \pm 126,5$ mg/l vs. $137,0 \pm 92,9$ mg/l, $n = 128$, $p = 0,02$) als die Vergleichsgruppe. Am Tag der ECMO-Dekanülierung lag der mittlere CRP-Wert signifikant unter dem der Vergleichsgruppe ($74,4 \pm 68,8$ mg/l vs. $125,4 \pm 96,9$ mg/l, $n = 130$, $p < 0,001$). Ebenso signifikant war der Verlauf des CRP-Werts während der Behandlungsdauer: In Kategorie 1 sanken die CRP-Werte signifikant stärker ab in der Vergleichsgruppe Kategorie 2 ($-120,5 \pm 126,9$ mg/l vs. $-10,4 \pm 122,9$ mg/l, $n = 128$, $p < 0,001$) (Abb. 16 A). Die Bilirubin-Werte waren sowohl am Anfang der Behandlung ($0,9 \pm 0,7$ mg/dl vs. $1,0 \pm 2,0$ mg/dl, $n = 129$, $p = 0,01$) als auch am Tag des Therapieendes ($1,9 \pm 3,6$ vs. $4,6 \pm 8,0$ mg/dl, $n = 127$, $p = 0,01$) in Kategorie 1 signifikant niedriger als in Kategorie 2. In beiden Kategorien stieg dieser Wert jedoch im Behandlungsverlauf an. Weitere signifikanten Ergebnisse fanden sich zu Therapiebeginn beim Kreatinin ($2,0 \pm 2,4$ mg/dl vs. $0,9 \pm 0,7$ mg/dl, $n = 129$, $p < 0,001$) und am Folgetag nach Dekanülierung beim Hämoglobinwert ($9,1 \pm 1,1$ g/dl vs. $9,9 \pm 1,4$ g/dl, $n = 81$, $p < 0,001$).

Im Behandlungsverlauf konnte bei Patienten der Kategorie 1 der NT-pro-BNP-Wert deutlich gesenkt werden, Patienten der Kategorie 2 zeigten dagegen einen Anstieg dieses Wertes ($-13216,7 \pm 17362,9$ pg/ml vs. $1137,0 \pm 16714,3$ pg/ml, $n = 52$, $p = 0,004$) (Abb. 16 B). Dieses Ergebnis ließ sich ebenfalls beim Verlauf des Laktatwertes während der Behandlung beobachten (Abb. 17). In Kategorie 1 konnten die Laktatwerte gesenkt werden, in Kategorie 2 stiegen

diese an $(-1,5 \pm 2,2 \text{ mmol/l vs. } 2,2 \pm 6,2 \text{ mmol/l, } n = 129, p < 0,001)$. Die Laborwerte und die Differenzen zwischen den erhobenen Zeitpunkten sind in Tabelle 24 und Tabelle 25 gezeigt.

Tabelle 24: Laborwerte zu den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien

Laborwert	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
CRP (mg/l)	d0	128	155,1 ± 107,4	194,9 ± 126,5	137,0 ± 92,9	0,020
	dx	130	109,7 ± 92,0	74,4 ± 68,8	125,4 ± 96,9	0,003
	dx+1	81	79,0 ± 73,0	69,7 ± 67,2	88,1 ± 78,0	0,129
NT-pro-BNP (pg/ml)	d0	97	8941,2 ± 14526,0	10726,5 ± 15112,3	8020,7 ± 14247,7	0,493
	dx	61	8306,4 ± 14901,2	3035,5 ± 4332,4	11073,7 ± 17583,2	0,029
	dx+1	30	5746,0 ± 11453,8	3210,1 ± 4400,5	8281,9 ± 15446,8	0,412
Leukozyten (10⁹/l)	d0	129	14,7 ± 11,3	15,5 ± 7,1	14,4 ± 12,7	0,073
	dx	130	13,3 ± 8,4	12,6 ± 5,1	13,6 ± 9,5	0,824
	dx+1	81	13,4 ± 6,0	12,6 ± 5,0	14,1 ± 6,8	0,395
Thrombozyten (10⁹/l)	d0	128	189,5 ± 128,6	220,9 ± 156,3	175,2 ± 111,9	0,105
	dx	125	108,6 ± 61,7	122,0 ± 60,2	102,4 ± 61,7	0,058
	dx+1	80	133,1 ± 61,4	138,2 ± 65,7	128,0 ± 57,1	0,780
Hb (g/dl)	d0	129	9,9 ± 1,8	10,3 ± 2,2	9,7 ± 1,5	0,207
	dx	130	8,9 ± 1,4	8,8 ± 1,0	8,9 ± 1,5	0,601
	dx+1	81	9,5 ± 1,3	9,1 ± 1,1	9,9 ± 1,4	0,003
Bilirubin (mg/dl)	d0	129	1,0 ± 1,7	0,9 ± 0,7	1,0 ± 2,0	0,007
	dx	127	3,8 ± 7,0	1,9 ± 3,6	4,6 ± 8,0	0,010
	dx+1	81	2,0 ± 3,3	2,0 ± 3,8	2,0 ± 2,7	0,113
Kreatinin (mg/dl)	d0	129	1,2 ± 1,5	2,0 ± 2,4	0,9 ± 0,7	0,002
	dx	130	0,9 ± 0,6	1,1 ± 0,9	0,9 ± 0,5	0,369
	dx+1	81	1,0 ± 0,8	1,2 ± 1,1	0,9 ± 0,4	0,824

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: CRP (C-reaktives Protein); NT-pro-BNP (NT-pro-Brain Natriuretic Peptide); Hb (Hämoglobin); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

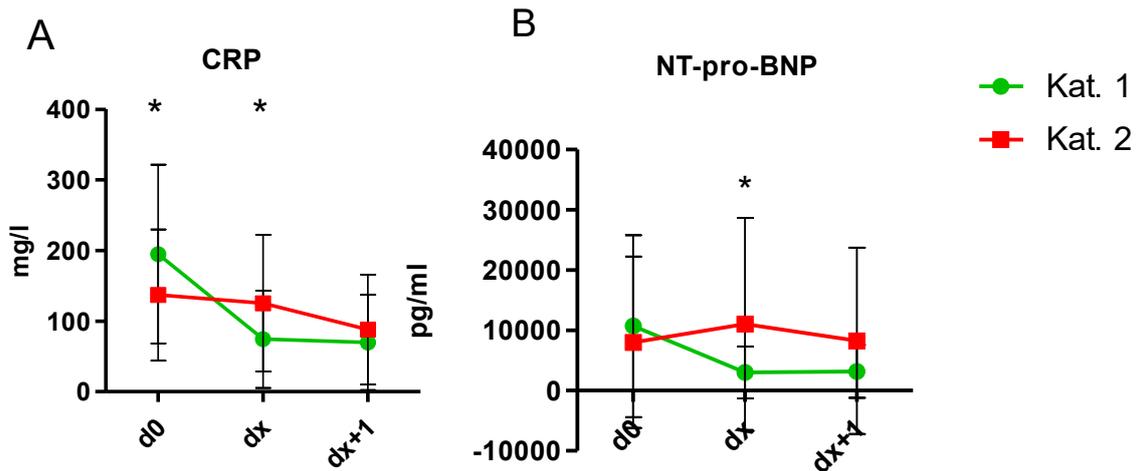


Abb. 16: C-reaktive Protein-Werte (A) und NT-pro-BNP-Werte (B) im Verlauf der Behandlung in den Kategorien 1 (grün) und 2 (rot)

Abkürzungen: * (signifikant), CRP (C-reaktives Protein in mg/l); NT-pro-BNP (N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide pg/ml); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

Tabelle 25: Differenzen der Laborwerte zwischen den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien 1 und 2

Δ -Laborwerte	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
Δ -CRP (mg/l)	Δ -1: d0-dx	128	-44,8 \pm 133,9	-120,5 \pm 126,9	-10,4 \pm 122,9	<0,001
	Δ -2: dx-dx+1	81	-2,2 \pm 41,3	-4,7 \pm 21,0	0,3 \pm 54,5	0,347
Δ -Leukozyten ($10^9/l$)	Δ -1: d0-dx	129	-9,1 \pm 97,0	-2,9 \pm 8,5	-11,9 \pm 116,7	0,047
	Δ -2: dx-dx+1	81	1,2 \pm 5,5	0,0 \pm 3,2	2,3 \pm 7,0	0,099
Δ -Thrombozyten ($10^9/l$)	Δ -1: d0-dx	123	-83,8 \pm 123,9	-98,9 \pm 152,8	-76,5 \pm 113,8	0,703
	Δ -2: dx-dx+1	80	9,1 \pm 44,7	16,2 \pm 38,8	2,0 \pm 49,4	0,124
Δ -Hb (g/dl)	Δ -1: d0-dx	129	-1,0 \pm 2,2	-1,5 \pm 2,3	-0,8 \pm 2,1	0,099
	Δ -2: dx-dx+1	81	0,4 \pm 1,3	0,3 \pm 1,1	0,5 \pm 1,4	0,850
Δ -Laktat (mmol/l)	Δ -1: d0-dx	129	1,1 \pm 5,5	-1,5 \pm 2,2	2,2 \pm 6,2	<0,001
	Δ -2: dx-dx+1	81	0,4 \pm 1,6	-0,1 \pm 0,4	0,9 \pm 2,1	0,003

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen: CRP (C-reaktives Protein); NT-pro-BNP (NT-pro-Brain Natriuretic Peptide); Hb (Hämoglobin)

4.3.11 Blutgasanalyse

Der pH-Wert von erfolgreich geweantenen Patienten war zum Zeitpunkt dx und dx+1 signifikant höher (dx: $7,41 \pm 0,1$ vs. $7,37 \pm 0,1$, $n = 129$, $p = 0,03$; dx+1: $7,43 \pm 0,1$ vs. $7,39 \pm 0,1$, $n = 81$, $p = 0,02$). Die Bikarbonat- und Base Excess-Werte lagen zu diesen Zeitpunkten in Kategorie 1 ebenfalls signifikant über den Werten der Vergleichsgruppe (Bikarbonat dx: $28,5 \pm 4,8$ mmol/l vs. $23,9 \pm 6,9$ mmol/l, $n = 129$, $p < 0,001$); Bikarbonat dx+1: $28,2 \pm 5,5$ mmol/l vs. $25,5 \pm 3,5$ mmol/l, $n = 81$, $p = 0,01$); (Base-Excess dx: $4,3 \pm 5,1$ mmol/l vs. $0,1 \pm 7,4$ mmol/l, $n = 129$, $p = 0,02$; Base-Excess dx+1: $4,7 \pm 5,0$ mmol/l vs. $1,1 \pm 4,1$ mmol/l, $n = 81$, $p < 0,001$). Der Laktatwert war zu allen erhobenen Zeitpunkten in Kategorie 1 niedriger, signifikant zu den Zeitpunkten dx ($1,1 \pm 0,5$ mg/dl vs. $5,0 \pm 6,6$ mg/dl, $n = 129$ $p < 0,001$) und dx+1 ($1,0 \pm 0,4$ mg/dl vs. $2,2 \pm 2,5$ mg/dl, $n = 81$, $p < 0,001$). Tabelle 26 gibt eine Übersicht über alle erhobenen Blutgasanalysewerte mit Signifikanzwert in den Kategorien 1 und 2. Eine grafische Darstellung des Laktatwerts im Behandlungsverlauf der Kategorien 1 und 2 ist in Abb. 17 dargestellt.

Tabelle 26: Blutgasanalysewerte (BGA) der Weaningkategorien

BGA	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
O ₂ -Partialdruck (mmHg)	d0	130	$101,1 \pm 77,7$	$94,2 \pm 65,8$	$104,2 \pm 82,7$	0,560
	dx	129	$87,8 \pm 32,3$	$96,9 \pm 29,5$	$83,7 \pm 32,8$	0,002
	dx+1	81	$91,9 \pm 35,5$	$82,3 \pm 19,5$	$101,1 \pm 44,3$	0,103
CO ₂ -Partialdruck (mmHg)	d0	130	$59,6 \pm 29,4$	$54,2 \pm 25,5$	$62,0 \pm 30,8$	0,164
	dx	129	$43,4 \pm 9,3$	$45,9 \pm 8,1$	$42,3 \pm 9,6$	0,022
	dx+1	81	$43,5 \pm 8,9$	$44,8 \pm 8,8$	$42,3 \pm 9,0$	0,225
pH-Wert	d0	130	$7,33 \pm 0,1$	$7,36 \pm 0,1$	$7,32 \pm 0,1$	0,156
	dx	129	$7,38 \pm 0,1$	$7,41 \pm 0,1$	$7,37 \pm 0,1$	0,030
	dx+1	81	$7,41 \pm 0,1$	$7,43 \pm 0,1$	$7,39 \pm 0,1$	0,017
Bikarbonat (mmol/l)	d0	130	$27,7 \pm 6,9$	$27,5 \pm 6,4$	$27,8 \pm 7,2$	0,581
	dx	129	$25,3 \pm 6,7$	$28,5 \pm 4,8$	$23,9 \pm 6,9$	0,004
	dx+1	81	$26,9 \pm 4,7$	$28,2 \pm 5,5$	$25,5 \pm 3,5$	0,009
Base Excess (mmol/l)	d0	130	$3,2 \pm 7,6$	$3,0 \pm 6,8$	$3,3 \pm 8,0$	0,655
	dx	129	$1,4 \pm 6,9$	$4,3 \pm 5,1$	$0,1 \pm 7,4$	0,020
	dx+1	81	$2,9 \pm 4,9$	$4,7 \pm 5,0$	$1,1 \pm 4,1$	0,002

Laktat (mmol/l)	d0	130	2,7 ± 3,2	2,6 ± 2,2	2,7 ± 3,6	0,254
	dx	129	3,8 ± 5,8	1,1 ± 0,5	5,0 ± 6,6	<0,001
	dx+1	81	1,6 ± 1,9	1,0 ± 0,4	2,2 ± 2,5	<0,001

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen. d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

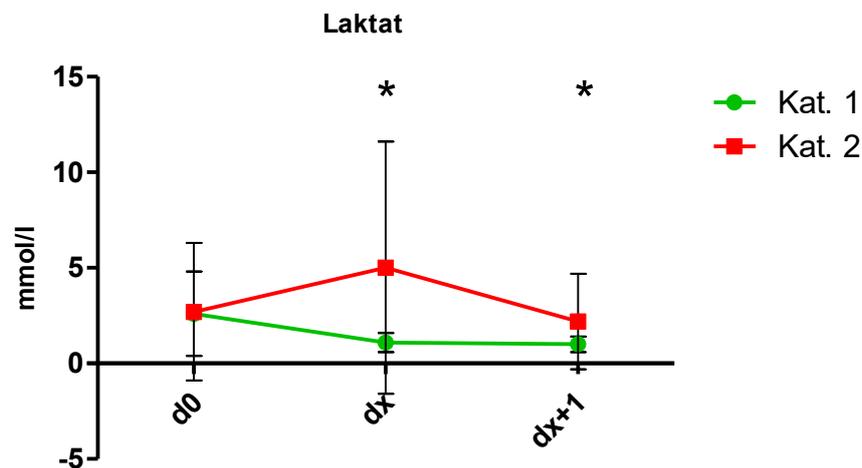


Abb. 17: Verlauf des Laktatwerts in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2 (rot)

Abkürzungen: * (signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.3.12 Beatmungseinstellungen

Der Hauptanteil der Patienten war zu den Zeitpunkten d0 (95% in Kategorie 1 vs. 80% in Kategorie 2) und dx (80% in Kategorie 1 vs. 90% in Kategorie 2) invasiv beatmet worden. Ein Vergleich der Beatmungseinstellungen zeigte signifikante Unterschiede in den Kategorien 1 und 2 (Tabelle 27). Zu Beginn der ECMO-Therapie war der positive endexpiratorische Beatmungsdruck (PEEP) bei Patienten der Kategorie 1 signifikant größer ($11,5 \pm 3,7$ cm H₂O vs. $9,0 \pm 3,2$ cm H₂O, $p < 0,001$). Die reale Atemfrequenz war bei Kategorie 2 dagegen signifikant höher ($17,3 \pm 7,1$ /min vs. $20,7 \pm 9,4$ /min, $p = 0,03$). Am Dekanülierungstag waren die Höhe der inspiratorische Sauerstofffraktion ($49,2 \pm 16,3$ % vs. $72,2 \pm 25,2$ %, $p < 0,001$), der inspiratorische Beatmungsdruck ($19,5 \pm 5,4$ cm H₂O vs. $22,5 \pm 4,6$ cm H₂O, $p = 0,01$) und der Driving-pressure ($9,4 \pm 6,3$ cm H₂O vs. $12,2 \pm 5,6$ cm H₂O, $p = 0,03$) bei Kategorie 1 signifikant niedriger, während der Horowitz-Quotient ($215,3 \pm 91,4$ vs. $140,1 \pm 85,8$, $p < 0,001$), das Tidalvolumen ($524,1 \pm 178,9$ ml vs. $233,2 \pm 217,0$, $p < 0,001$) und die Lungencompliance ($63,8 \pm 74,4$ ml/cm H₂O vs. $21,8 \pm 35,9$ ml/cm H₂O, $p < 0,001$) in Kategorie 1 signifikant größer waren.

Tabelle 27: Beatmungswerte und -einstellungen zu den erhobenen Zeitpunkten

Beatmungseinstellung	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
FiO ₂ (%)	d0	130	84,4 ± 19,5	83,9 ± 21,3	84,6 ± 18,7	0,779
	dx	130	65,2 ± 25,2	49,2 ± 16,3	72,2 ± 25,2	<0,001
	dx+1	81	50,2 ± 17,7	46,2 ± 14,9	54,0 ± 19,5	0,080
Horovitz- Quotient (P/F-Ratio)	d0	130	132,9 ± 113,0	127,1 ± 99,1	135,4 ± 119,1	0,600
	dx	129	163,4 ± 93,9	215,3 ± 91,4	140,1 ± 85,8	<0,001
	dx+1	81	198,8 ± 79,4	192,6 ± 68,6	204,9 ± 89,1	0,312
P _{insp} (cm H ₂ O)	d0	114	26,5 ± 5,4	26,9 ± 5,8	26,2 ± 5,3	0,940
	dx	115	21,7 ± 5,0	19,5 ± 5,4	22,5 ± 4,6	0,006
	dx+1	74	19,6 ± 5,3	18,5 ± 5,3	20,4 ± 5,1	0,096
PEEP (cm H ₂ O)	d0	113	9,8 ± 3,6	11,5 ± 3,7	9,0 ± 3,2	<0,001
	dx	115	9,0 ± 3,1	8,1 ± 2,6	9,3 ± 3,3	0,117
	dx+1	72	7,1 ± 2,3	7,6 ± 2,5	6,8 ± 2,1	0,203
Atemfrequenz (resp.) (/min)	d0	116	24,1 ± 12,2	21,1 ± 10,1	25,7 ± 12,9	0,081
	dx	118	22,1 ± 10,4	25,4 ± 10,6	20,9 ± 10,2	0,019
	dx+1	74	23,6 ± 10,3	26,5 ± 11,6	21,2 ± 8,5	0,033
Atemfrequenz (real) (/min)	d0	129	19,6 ± 8,8	17,3 ± 7,1	20,7 ± 9,4	0,033
	dx	125	16,5 ± 6,3	17,6 ± 6,0	16,1 ± 6,4	0,054
	dx+1	75	17,9 ± 6,2	18,3 ± 6,4	17,5 ± 6,0	0,391
Tidalvolumen (ml)	d0	108	336,2 ± 196,7	338,5 ± 209,8	334,9 ± 190,7	0,887
	dx	113	315,6 ± 244,6	524,1 ± 178,9	233,2 ± 217,0	<0,001
	dx+1	72	509,4 ± 209,3	549,7 ± 233,5	477,1 ± 184,5	0,255
Compliance (ml/cm H ₂ O)	d0	114	22,6 ± 21,9	25,1 ± 19,7	21,2 ± 23,0	0,144
	dx	115	33,5 ± 52,8	63,8 ± 74,4	21,8 ± 35,9	<0,001
	dx+1	73	40,9 ± 70,2	41,9 ± 101,4	40,2 ± 30,2	0,088
Driving pressure (cm H ₂ O)	d0	130	14,7 ± 7,7	14,6 ± 6,3	14,6 ± 8,2	0,613
	dx	130	11,3 ± 5,9	9,4 ± 6,3	12,2 ± 5,6	0,025
	dx+1	81	11,5 ± 6,0	9,2 ± 6,7	13,8 ± 4,2	0,003

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: FiO₂ (Inspiratorische Sauerstofffraktion); P_{insp} (Inspirationsdruck); PEEP (Expirationsdruck); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

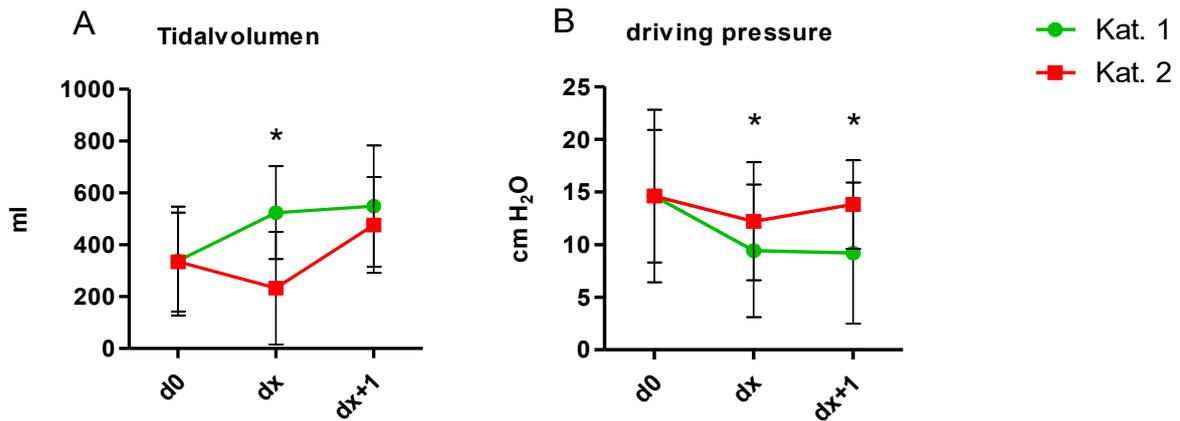


Abb. 18: Verlauf der Tidalvolumenwerte (A) und Werte des driving pressures (B) in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2 (rot)

Abkürzungen: * (signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.3.13 ECMO-Flussparameter

Zu Beginn der Behandlung waren die Gasflüsse in Kategorie 1 signifikant höher ($4,0 \pm 2,6$ l/min vs. $3,5 \pm 2,1$ l/min, $p < 0,001$), am Ende der ECMO-Behandlung waren sie dagegen signifikant niedriger ($0,5 \pm 1,6$ l/min vs. $5,0 \pm 3,8$ l/min, $p < 0,001$). Die Analyseergebnisse sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Höhe der ECMO-Blut- bzw. Gasflüsse zu Beginn und Ende der ECMO-Therapie in den Weaning-Kategorien

Flusszeiten an ECMO	Zeitpunkt	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2	p-Wert
Absoluter Blutfluss (l/min)	d0	130	$3,6 \pm 1,0$	$3,8 \pm 1,2$	$3,6 \pm 0,9$	0,146
	dx	130	$3,1 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,6$	$3,7 \pm 1,6$	0,303
Absoluter Gasfluss (l/min)	d0	130	$3,6 \pm 2,3$	$4,0 \pm 2,6$	$3,5 \pm 2,1$	<0,001
	dx	130	$3,6 \pm 3,9$	$0,5 \pm 1,6$	$5,0 \pm 3,8$	<0,001

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4 Vergleich der Gruppen „erfolgreiches ECMO-Weaning“ (Kategorie 1) und „sekundäres ECMO-Weaning-Versagen“ (Kategorie 2.2)

Patienten der Kategorien 1 und 2.2 konnten primär erfolgreich von ECMO entwöhnt werden, ohne dass eine Lungentransplantation unter bestehender ECMO-Behandlung notwendig war. Nach zunächst erfolgreicher Entwöhnung von ECMO gab es allerdings Patienten, die im Zeitraum der nächsten 28 Tage verstarben oder die respiratorische Situation eine erneute ECMO-Kanülierung erforderte („sekundäres Weaning-Versagen“). Den beiden Weaning-Definitionen „erfolgreiches Weaning“ und „sekundärem Weaning-Versagen“ konnten insgesamt 50 Patienten zugeordnet werden, wobei 40 Patienten unter Kategorie 1 fielen, 10 unter Kategorie 2.2. Der Vergleich dieser Gruppen ist von besonderer Bedeutung für die Identifikation modifizierbarer Faktoren, die den Weaningerfolg beeinflussen, da hier der Zeitpunkt der Beendigung der ECMO-Therapie intentional bestimmt und nicht durch den Zeitpunkt des Todes oder der Transplantation vorgegeben wurde.

Wenn kein gesonderter Vermerk angegeben, sind für alle Patienten Datenwerte vorhanden (n=50, Kat. 1=40, Kat. 2=10). Die in den Klammern „(,)“ als erste genannten Werte beziehen sich immer auf Kategorie 1, im Anschluss werden die Werte für Kategorie 2.2 genannt. Der p-Wert bezieht sich im folgenden Abschnitt immer auf den Vergleich der Kategorien 1 und 2.2.

4.4.1 Stammdaten

Hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht, BMI und Geschlechterverteilung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse des Vergleichs der Stammdaten sind in Tabelle 29 gezeigt.

Tabelle 29: Stammdaten der Weaningkategorien 1 und 2.2

Stammdaten	Einheit	Anzahl	Kat.1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Alter	a	50	46,7 ± 16,2	45,0 ± 16,4	53,3 ± 14,2	0,074
Größe	m	44	1,70 ± 0,11	1,70 ± 0,12	1,69 ± 0,09	0,731
Gewicht	kg	44	79,7 ± 31,4	81,4 ± 33,0	72,8 ± 24,3	0,586
BMI	kg/m ²	44	27,1 ± 9,1	27,6 ± 9,6	25,1 ± 7,0	0,586
Männlich		50	62 %	25/40 (62%)	6/10 (60%)	0,884

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Anzahl (%).

Abkürzungen: BMI (body mass index)

4.4.2 Überlebensrate, Therapiedauer und Langzeitüberleben

In Kategorie 1 lag die Überlebensrate in den ersten 28 Tagen nach ECMO-Therapieende definitionsgemäß bei 100% (n = 40). In Kategorie 2.2 lag sie dagegen bei 30,0% (n = 3), 70% der Patienten (n = 7) verstarben innerhalb der nächsten 28 Tage, ein Patient während einer erneuten ECMO-Anlage. 7 Patienten erhielten im Zeitraum von 28 Tagen erneut eine ECMO-Behandlung. Es dauerte im Mittel $5 \pm 5,4$ Tage, bis zur erneuten ECMO-Anlage der 7 Patienten in Kategorie 2.2. Diese wiederholte ECMO-Therapie überlebten 3 Patienten (42,9%). Im 1-Jahres-Follow-up lebten noch 2 dieser 3 Patienten, im 3-Jahres-Follow-up noch 1 Patient. Die Überlebensrate, die Therapiedauer und das Langzeitüberleben werden in den Tabellen 30, 31 und 32 veranschaulicht.

Tabelle 30: Überlebensrate und ECMO-Therapiedauer in den Weaningkategorien 1 und 2.2

Überlebensrate	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	Fehlend	p-Wert
Überleben nach 28 Tagen	43/50 (86,0%)	40/40 (100%)	3/10 (30,0%)	0	<0,001
Überleben nach 60 Tagen	34/44 (77,3%)	31/34 (91,1%)	3/10 (30,0%)	6	<0,001
Überleben auf ICU	41/50 (82,0%)	38/40 (95,0%)	3/10 (30,0%)	0	<0,001
Überleben im Krankenhaus	32/48 (66,7%)	29/38 (76,3%)	3/10 (30,0%)	2	<0,001
Überleben nach 1 Jahr	18/29 (62,1%)	16/19 (84,2%)	2/10 (20,0%)	21	0,115
Überleben nach 3 Jahren	6/10 (60,0%)	5/6 (83,3%)	1/10 (10,0%)	33	0,684

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: ICU (Intensive care unit/Intensivstation)

Tabelle 31: Behandlungszeit an ECMO und Überlebenszeit bis zum letzten Follow-up in Tagen

Mittlere Behandlungsdauer	Einheit	Anzahl	Alle Patienten	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
ECMO-Dauer	Tage	50	$20,5 \pm 18,6$	$20,7 \pm 19,4$	$19,6 \pm 15,8$	0,990
Überlebenszeit bis zum last Follow-up	Tage	50	$450,9 \pm 543,4$	$505,8 \pm 549,4$	$231,3 \pm 482,1$	0,003

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen: last follow-up (Zeitpunkt des letzten dokumentierten Patientenkontaktes)

Tabelle 32: Langzeit-Follow-up der Kategorien 1 und 2.2

Follow-up-Zeitpunkt		Kat. 1&2.2	Kat.1	Kat.2.2
1-Jahres-Follow-up	Überlebend	18	16	2
	Verstorben	17	9	8
	Keine Follow-up-Informationen	15	15	0
3-Jahres-Follow-up	Überlebend	6	5	1
	Verstorben	19	10	9
	Keine Follow-up-Informationen	25	25	0

Die Daten sind gezeigt als absolute Werte.

4.4.3 Grunderkrankungen

Bei 40% (n = 4) der Patienten, die Weaning-Kategorie 2.2 zugeordnet wurden, war zum Zeitpunkt der ECMO-Therapie keine pulmonale Vorerkrankung bekannt. Der restliche Anteil der Patienten dieser Kategorie setzte sich wie folgt zusammen: Bei einem Patienten war eine zystische Fibrose bekannt und drei litten an einer interstitiellen Lungenerkrankung. Ein weiterer Patient wies eine chronische Transplantatabstoßung der Lunge auf, ein anderer eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Zusammenfassend besteht anhand der vorliegenden Daten kein Hinweis auf eine vermehrte Häufigkeit pulmonaler Vorerkrankungen bei Patienten mit sekundärem ECMO-Weaningversagen. Die Beurteilbarkeit ist durch die niedrige Patientenzahl in Kategorie 2.2 eingeschränkt.

Tabelle 33: Dokumentierte pulmonale Vorerkrankungen in den Weaningkategorien 1 und 2.2

Vorerkrankung	Kat.1 & 2.2	Kat. 1	Kat. 2.2
Keine pulmonale Vorerkrankung	24/50 (48,0%)	20/40 (50,0%)	4/10 (40,0%)
CF	4/50 (8,0%)	3/40 (7,5%)	1/10 (10,0%)
COPD	3/50 (6,0%)	3/40 (7,5%)	0/10 (0%)
ILD	12/50 (24,0%)	9/40 (22,5%)	3/10 (30,0%)
Goodpasture-Syndrom/EGPA	2/50 (4,0%)	2/40 (5,0%)	0/10 (0%)

CLAD	2/50 (4,0%)	1/40 (2,5%)	1/10 (10,0%)
CTEPH	2/50 (4,0%)	1/40 (2,5%)	1/10 (10,0%)
Asthma bronchiale	1/50 (2,0%)	1/40 (2,5%)	0/10 (0%)

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: COPD („chronic obstructive pulmonary disease“, dt.: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ILD („Interstitial Lung Disease“, dt.: Interstitielle Lungenerkrankung); CTEPH (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie); CLAD („chronic lung allograft dysfunction“, dt.: Chronische Transplantatabstoßung der Lunge); PAH (Pulmonal arterielle Hypertonie); EGPA (Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)

4.4.4 Beatmung

Beim Vergleich der Kategorie 1 und 2.2 zeigte sich, dass der Hauptanteil der Patienten in beiden Kategorien zu den erhobenen Zeitpunkten invasiv beatmet war (Tabelle 34). Signifikante Unterschiede fanden sich beim Vergleich dieser Kategorien nicht. Tendenziell zu erkennen war, dass Patienten der Kategorie 1 im Behandlungsverlauf eher von einer bestehenden Beatmung entwöhnt werden konnten, während die Anzahl der Patienten in Kategorie 2.2, die invasiv beatmet worden war, gleichblieb (Abb. 19 A). Weiterhin zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Gegenüberstellung der Beatmungsdauer (Tabelle 37). Auch die Beatmungsdauer vor ECMO-Anlage unterschied sich in den hierzu festgelegten zwei Cut-off-Werten ≤ 4 Tage und ≤ 7 Tage vor ECMO-Anlage nicht signifikant (Tabelle 35).

Tabelle 34: Invasive Beatmungstherapie in den Kategorien 1 und 2.2

Therapie	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
IMV	d0	50	47/50 (94,0%)	38/40 (95,0%)	9/10 (90,0%)	0,552
	dx	50	41/50 (82,0%)	32/40 (80,0%)	9/10 (90,0%)	0,462
	dx+1	50	40/50 (80,0%)	31/40 (77,5%)	9/10 (90,0%)	0,377

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

Tabelle 35: Cut-Offs zur Beatmungsdauer vor ECMO-Anlage

Beatmungsdauer Cut-Off	Kat.1 & 2.2	Kat. 1	Kat. 2.2	p-Wert
≤ 4 Tage IMV vor ECMO	33/43 (76,7%)	26/33 (78,8%)	7/10 (70,0%)	0,425
≤ 7 Tage IMV vor ECMO	36/43 (83,7%)	28/33 (84,9%)	8/10 (80,0%)	0,524

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: IMV (invasive Beatmungstherapie)

4.4.5 Nierenersatzverfahren

Beim Einsatz von Nierenersatzverfahren in den verglichenen Kategorien waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar. In beiden Kategorien stieg die Anzahl an Patienten, die ein Nierenersatzverfahren benötigten, im Behandlungsverlauf an (Tabelle 36, Abb. 19 B).

Tabelle 36: Dialysetherapie zum jeweiligen ECMO-Therapiezeitpunkt

Therapie	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
CRRT	d0	49	10/49 (20,4%)	9/39 (23,1%)	1/10 (10,0%)	0,360
	dx	50	25/50 (50,0%)	19/40 (47,5%)	6/10 (60,0%)	0,480
	dx+1	50	24/50 (48,0%)	18/40 (45,0%)	6/10 (60,0%)	0,396

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: CRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

Tabelle 37: Behandlungszeit mit invasiver Beatmung und Dialyse in Tagen

Mittlere Behandlungsdauer	Einheit	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
IMV total	Tage	40	50,9 ± 70,7	52,7 ± 79,1	45,3 ± 37,7	0,414
IMV vor ECMO	Tage	43	8,3 ± 21,6	7,1 ± 17,9	12,4 ± 31,6	0,261
IMV an ECMO	Tage	50	18,4 ± 18,9	18,1 ± 19,7	19,6 ± 15,9	0,526
CRRT total	Tage	46	17,1 ± 24,6	15,7 ± 23,5	22,3 ± 29,2	0,555
CRRT an ECMO	Tage	49	7,9 ± 11,8	7,7 ± 11,8	8,9 ± 12,3	0,742

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); CRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie)

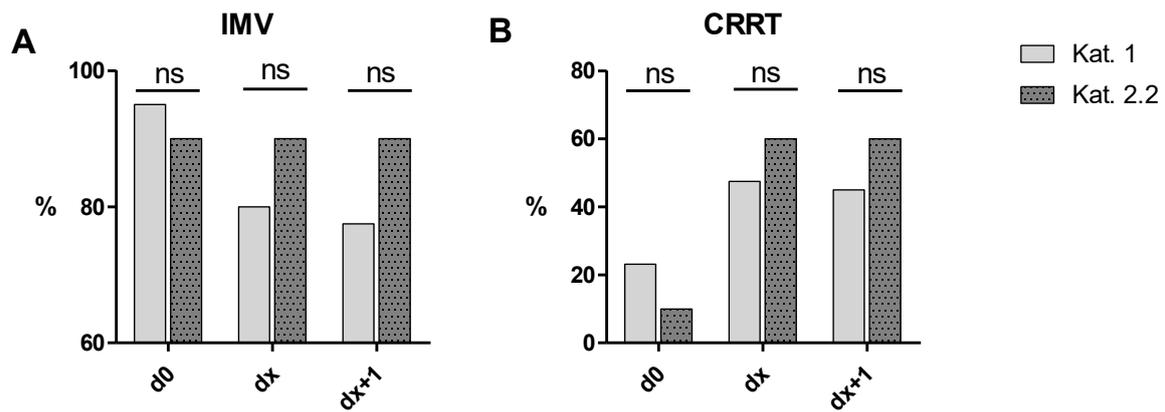


Abb. 19: Prozentualer Anteil der Patienten in den Kategorien 1 und 2.2, die zu den erhobenen Zeitpunkten eine invasive Beatmungstherapie (A) oder Dialysetherapie (B) erhielten

Abkürzungen: IMV (Invasive Beatmungstherapie); CRRT (Kontinuierliche Nierenersatztherapie); ns (nicht signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4.6 Medikation

Es konnten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Kategorien 1 und 2.2 in Bezug auf die zu den erhobenen Zeitpunkten erhaltene Medikation gefunden werden (Tabelle 38). Tendenziell erhielten erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zum Zeitpunkt dx weniger Immunsuppressiva (37,5% vs. 70%, n = 50, p = 0,064), Sedativa (77,5% vs. 100%, n = 50, p = 0,098) und Inotropika (12,5% vs. 30%, n = 50, p = 0,177). Der Einsatz sedierender und vasopressierender Medikation ist in Abb. 20 prozentual abgebildet. Im Hinblick auf Immunsuppressiva wurde eine tendenzielle Korrelation hinsichtlich der Verteilung über die Kategorien festgestellt: der Korrelationskoeffizient lag hier bei $r = 0,262$ (p = 0,066). Gemäß der Fallzahlanalyse müssten mindestens 36 Patientendaten pro Gruppe vorliegen, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Tabelle 38: Übersicht in den Kategorien 1 und 2.2, ob zu den erhobenen Zeitpunkten unten genannte Medikation bestand

Medikation	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Immun-suppressiva	d0	50	13/50 (26,0%)	9/40 (22,5%)	4/10 (40,0%)	0,259
	dx	50	22/50 (44,0%)	15/40 (37,5%)	7/10 (70,0%)	0,064
	dx+1	50	22/50 (44,0%)	15/40 (37,5%)	7/10 (70,0%)	0,064
Sedativa	d0	50	48/50 (96,0%)	38/40 (95,0%)	10/10 (100,0%)	0,470
	dx	50	41/50 (82,0%)	31/40 (77,5%)	10/10 (100,0%)	0,098
	dx+1	50	35/50 (70,0%)	27/40 (67,5%)	8/10 (80,0%)	0,440
Vasopressoren	d0	50	39/50 (78,0%)	31/40 (77,5%)	8/10 (80,0%)	0,864
	dx	50	6/50 (12,0%)	4/40 (10,0%)	2/10 (20,0%)	0,384
	dx+1	50	7/50 (14,0%)	4/40 (10,0%)	3/10 (30,0%)	0,103
Inotropika	d0	50	8/50 (16,0%)	7/40 (17,5%)	1/10 (10,0%)	0,563
	dx	50	8/50 (16,0%)	5/40 (12,5%)	3/10 (30,0%)	0,177
	dx+1	50	4/50 (8,0%)	3/40 (7,5%)	1/10 (10,0%)	0,794

Die Daten sind gezeigt als Anzahl/Gesamtzahl (%).

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

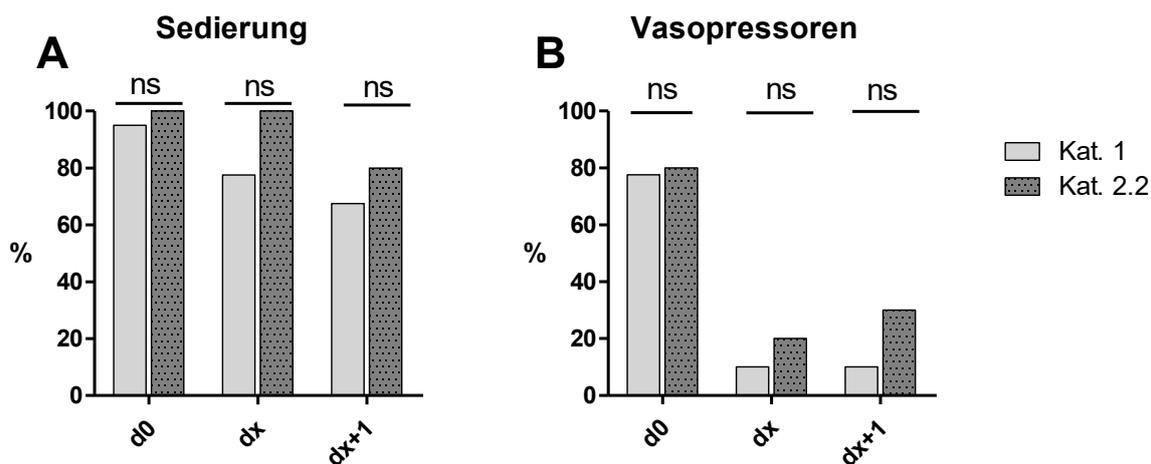


Abb. 20: Prozentualer Anteil der Patienten in den Kategorien 1 und 2.2, die zu den erhobenen Zeitpunkten Sedativa (A) oder Vasopressoren (B) erhielten

Abkürzungen: ns (nicht signifikant); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4.7 Medikamentendosis

Hinsichtlich der Dosis der verabreichten Medikamente konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden (Tabelle 39). Jedoch zeigten sich auch hier divergierende Tendenzen: In Abb. 21 ist ersichtlich, dass die Höhe der Noradrenalinosis zum Behandlungsbeginn in Kategorie 1 höher war als in Kategorie 2.2 ($0,47 \pm 1,43$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] vs. $0,21 \pm 0,31$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], $n = 48$, $p = 0,930$). Am Tag der ECMO-Terminierung lag dieser Wert in Kategorie 1 dagegen unter dem Wert in Kategorie 2.2 ($0,01 \pm 0,02$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] vs. $0,03 \pm 0,08$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], $n = 50$, $p = 0,591$). Diese Tendenz zeichnet sich zum Zeitpunkt dx+1 weiter ab ($0,02 \pm 0,09$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] vs. $0,06 \pm 0,13$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$], $n = 50$, $p = 0,331$). Ein signifikanter Unterschied bei gleichgerichteter Verteilung wäre gemäß Fallzahlrechnung bei einem Patientenkollektiv ab 250 Patienten zu erwarten.

Tabelle 39: Medikamentendosen in den Weaningkategorien 1 und 2.2

Dosis	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Noradrenalin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	d0	48	$0,42 \pm 1,3$	$0,47 \pm 1,43$	$0,21 \pm 0,31$	0,930
	dx	50	$0,01 \pm 0,04$	$0,01 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,08$	0,591
	dx+1	50	$0,03 \pm 0,10$	$0,02 \pm 0,09$	$0,06 \pm 0,13$	0,331
Dobutamin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	d0	49	$0,27 \pm 0,91$	$0,34 \pm 1,00$	$0,00 \pm 0,00$	0,470
	dx	47	$0,41 \pm 1,38$	$0,31 \pm 1,35$	$0,78 \pm 1,47$	0,274
	dx+1	49	$0,35 \pm 1,48$	$0,34 \pm 1,56$	$0,38 \pm 1,20$	0,836
Epinephrin [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$]	d0	49	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	1,000
	dx	50	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	1,000
	dx+1	50	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	1,000

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen. d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

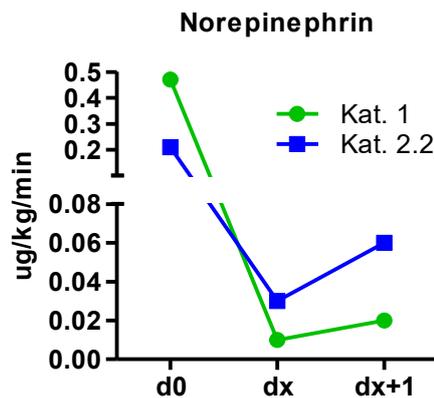


Abb. 21: Höhe der Norepinehrindosis zu den Zeitpunkten d0, dx und dx+1 in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau)

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4.8 Scores

Die zu den drei definierten Zeitpunkten erhobenen Score-Punkte in den Kategorien 1 und 2.2 sind in Tabelle 40 dargestellt. Signifikante Unterschiede fanden sich am Tag der ECMO-Terminierung beim SAPS-II und beim Core-10-TISS. Patienten der Kategorie 1 wiesen niedrigere Score-Punkte auf als die Vergleichskategorie 2.2. So lag der Mittelwert des SAPS-II in Kategorie 1 zehn Score-Punkte unter dem Mittelwert der Kategorie 2.2 ($34,4 \pm 12,9$ vs. $44,6 \pm 16,8$, $n = 50$, $p = 0,03$) und sank im Vergleich zum Behandlungsbeginn um 5,4 Punkte ab. In Kategorie 2.2 dagegen stieg der Score-Punktwert um 5,2 Punkte. Bei einem SAPS-II-Punktwert von 40,5 konnte zum Zeitpunkt dx ein Youden-Index von 0,475 hinsichtlich der Kategorisierung der Patienten identifiziert werden (Sensitivität: 80%; Spezifität: 67,5%). Der Korrelationskoeffizient „r“ lag in diesem Fall bei 0,302 ($p = 0,033$) (Abb. 22 A).

Dieses Ergebnis entsprach auch der Beobachtung des Core-10-TISS. Am Tag der ECMO-Entfernung waren die Score-Punkte in Kategorie 1 im Vergleich zum Behandlungsbeginn gesunken, in Kategorie 2.2 gestiegen ($16,1 \pm 4,0$ vs. $18,7 \pm 4,4$, $n = 50$, $p = 0,019$). Der Youden-Index lag in diesem Fall bei 0,475 bei 16,5 Core-10-TISS-Punkten (Sensitivität: 80%; Spezifität: 67,5%). Weiterhin bestand eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Core-10-TISS-Punktwerte und der Kategorisierung der Patienten in Gruppe 1 und 2.2 ($r = 0,348$, $p = 0,013$) (Abb. 22 B).

Zudem war auffällig, dass die Werte des RASS am Tag nach ECMO-Therapieende in Kategorie 1 im Verhältnis zum Vortag anstiegen, in Kategorie 2.2 weiter abfielen ($-0,3 \pm 1,7$ vs. $-2,5 \pm 1,6$, $n = 24$, $p = 0,018$). Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen RASS

und Patientenkategorisierung. Der Korrelationskoeffizient betrug -0,505 bei einem signifikanten p-Wert von 0,012. Der Verlauf der Score-Werte von SAPS-II (A), core-10-TISS (B), SOFA (C) und RASS (D) über die drei definierten Zeitpunkte d0, dx und dx+1 ist in Abb. 23 dargestellt.

Tabelle 40: Verteilung der Score-Punkte

Score	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
SAPS-II	d0	50	39,7 ± 12,4	39,8 ± 12,8	39,4 ± 11,4	0,765
	dx	50	36,4 ± 14,2	34,4 ± 12,9	44,6 ± 16,8	0,034
	dx+1	49	36,4 ± 15,0	34,5 ± 13,5	44,0 ± 18,7	0,100
core-10-TISS	d0	50	19,0 ± 5,6	19,3 ± 5,5	17,9 ± 6,1	0,356
	dx	50	16,6 ± 4,1	16,1 ± 4,0	18,7 ± 4,4	0,019
	dx+1	49	14,7 ± 4,9	14,2 ± 4,7	16,7 ± 5,4	0,274
SOFA	d0	50	7,9 ± 2,5	8,1 ± 2,5	7,3 ± 2,5	0,607
	dx	49	5,5 ± 2,7	5,4 ± 2,6	6,1 ± 3,0	0,567
	dx+1	50	5,7 ± 2,9	5,5 ± 3,0	6,5 ± 2,5	0,198
RASS	d0	28	- 3,0 ± 1,7	-3,2 ± 1,8	-2,2 ± 1,3	0,082
	dx	26	-1,1 ± 1,8	-0,8 ± 1,7	-2,2 ± 1,7	0,157
	dx+1	24	-0,9 ± 1,8	-0,3 ± 1,7	-2,5 ± 1,6	0,018

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score); core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System); SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment (ohne Berücksichtigung der Glasgow-Coma Scale)); RASS (Richmond Agitation Sedation Scale); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

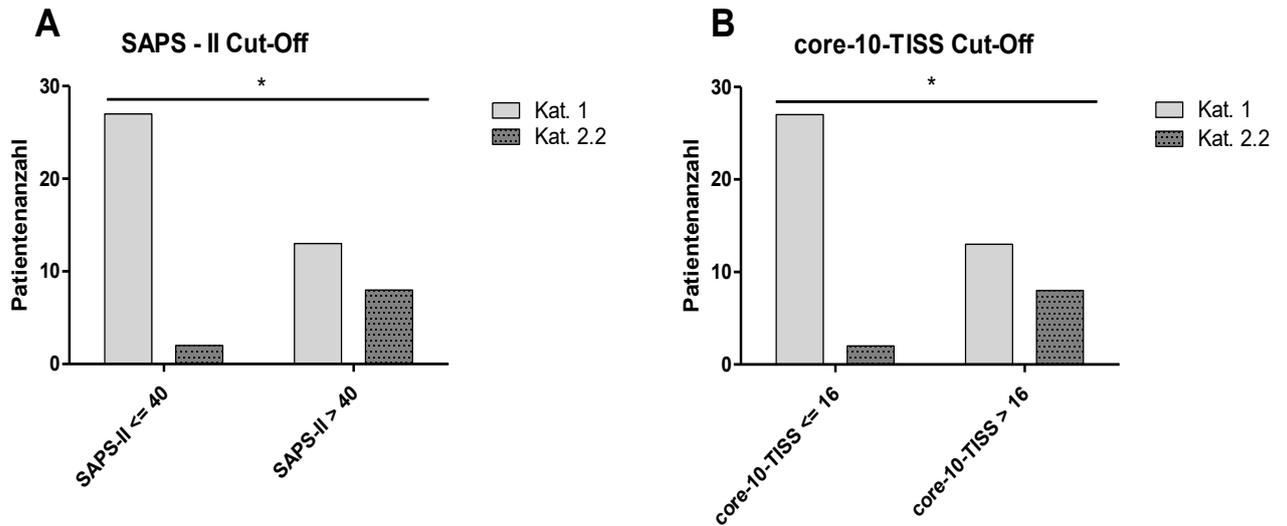


Abb. 22 (A/B): Verteilung der Patienten nach mittels Youden-Index identifizierten SAPS-II (A) und core-10-TISS (B) Cut-off-Werten zum Zeitpunkt dx

Abkürzungen: * (signifikant); SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score); core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)

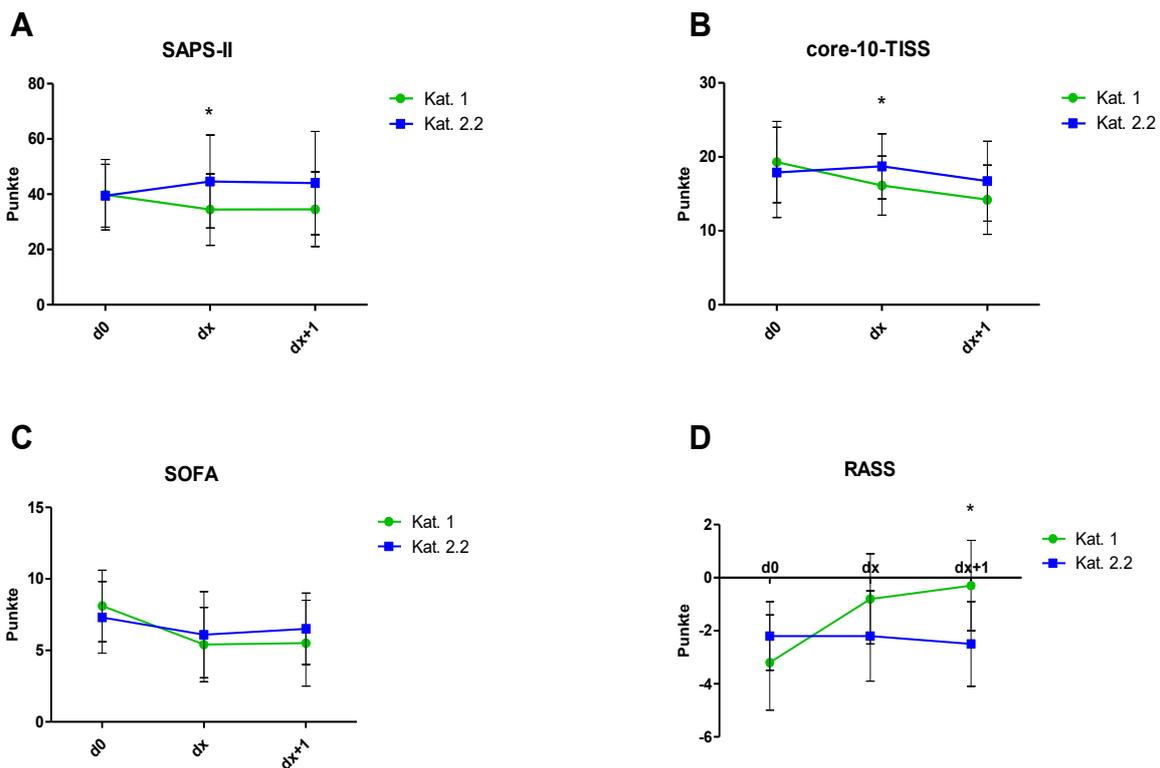


Abb. 23: Verlauf der SAPS-II (A), core-10-Tiss (B), SOFA (C) und RASS-Punktwerte (D) in den Weaning-kategorien 1 (grün) und 2.2 (blau) über den Behandlungszeitraum

Abkürzungen: SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score); core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System); SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment (ohne Berücksichtigung der Glasgow-Coma Scale)); RASS (Richmond Agitation Sedation Scale); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4.9 Vitalwerte

Die Vitalparameter in den Kategorien 1 und 2.2 zeigten keine signifikanten Unterschiede zum Zeitpunkt d0 und dx (Tabelle 41). Am Folgetag nach Beendigung der ECMO-Therapie (dx+1) konnten signifikante Unterschiede beim systolisch-arteriellen Blutdruck (SAP) und beim mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) festgestellt werden (Abb. 24). Es zeigte sich, dass der systolische und der mittlere arterielle Blutdruck in Kategorie 1 signifikant höher waren als in Kategorie 2.2 (SAP: $123,0 \pm 23,7$ mmHg vs. $106,0 \pm 25,1$, n = 50, p = 0,042); MAP: $83,3 \pm 16,9$ mmHg vs. $72,0 \pm 16,5$ mmHg, n = 50, p = 0,039). Der Korrelationskoeffizient war am Tag dx mit r = -0,293 signifikant (p = 0,039). Bei beiden Kategorien stieg der mittlere arterielle Blutdruck im Behandlungsverlauf an. Hier wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Zudem konnte eine nicht signifikante Tendenz der Entwicklung des mittleren arteriellen Blutdrucks von dx zu dx+1 beobachtet werden. Während erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten im Verlauf des Tages nach Dekanülierung einen Anstieg des MAP verzeichneten, fiel dieser bei der Vergleichskategorie ab ($2,6 \pm 13,6$ mmHg vs. $-4,3 \pm 18,1$ mmHg, n = 50, p = 0,181) (Tabelle 42). Ein signifikantes Ergebnis dieser Beobachtung wäre nach Fallzahlrechnung bei einer Fallzahl von 38 Patienten pro Gruppe zu erwarten.

Tabelle 41: Vitalparameter der Weaningkategorien 1 und 2.2

Vitalwert	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
SAP (mmHg)	d0	50	$113,4 \pm 24,5$	$114,6 \pm 24,6$	$109,0 \pm 25,2$	0,319
	dx	50	$119,6 \pm 20,7$	$121,0 \pm 21,1$	$114,0 \pm 18,8$	0,382
	dx+1	50	$119,6 \pm 24,7$	$123,0 \pm 23,7$	$106,0 \pm 25,1$	0,042
DAP (mmHg)	d0	50	$60,1 \pm 12,0$	$60,9 \pm 12,5$	$57,0 \pm 9,8$	0,422
	dx	50	$59,9 \pm 12,9$	$60,6 \pm 13,1$	$57,5 \pm 12,1$	0,658
	dx+1	50	$61,8 \pm 14,8$	$63,5 \pm 14,8$	$55,0 \pm 13,5$	0,083
MAP (mmHg)	d0	50	$77,9 \pm 15,2$	$78,8 \pm 15,6$	$74,3 \pm 14,0$	0,285
	dx	50	$79,8 \pm 14,4$	$80,7 \pm 14,7$	$76,3 \pm 13,6$	0,591
	dx+1	50	$81,1 \pm 17,3$	$83,3 \pm 16,9$	$72,0 \pm 16,5$	0,039
Puls (/min)	d0	50	$103,0 \pm 24,3$	$102,9 \pm 25,1$	$103,5 \pm 21,7$	0,821
	dx	50	$96,1 \pm 20,1$	$97,5 \pm 21,4$	$90,5 \pm 12,8$	0,344
	dx+1	50	$97,8 \pm 18,8$	$99,4 \pm 18,9$	$91,5 \pm 18,1$	0,344

Körper- temperatur (°C)	d0	49	37,0 ± 1,3	37,0 ± 1,4	37,2 ± 0,8	0,582
	dx	49	37,1 ± 0,6	37,2 ± 0,6	36,8 ± 0,4	0,025
	dx+1	49	37,3 ± 0,8	37,4 ± 0,9	37,2 ± 0,6	0,742

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: SAP (systolisch-arterieller Blutdruck), DAP (diastolisch-arterieller Blutdruck), MAP (mittlerer arterieller Blutdruck); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

Tabelle 42: Δ-Werte des mittleren arteriellen Blutdrucks der Weaningkategorien 1 und 2.2

Vitalwert	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Δ-MAP (mmHg)	Δ-1: d0-dx	50	2,0 ± 19,1	1,9 ± 20,2	2,0 ± 14,5	0,952
	Δ-2: dx-dx+1	50	1,2 ± 14,7	2,6 ± 13,6	-4,3 ± 18,1	0,181

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzung: MAP (mittlerer arterieller Blutdruck); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

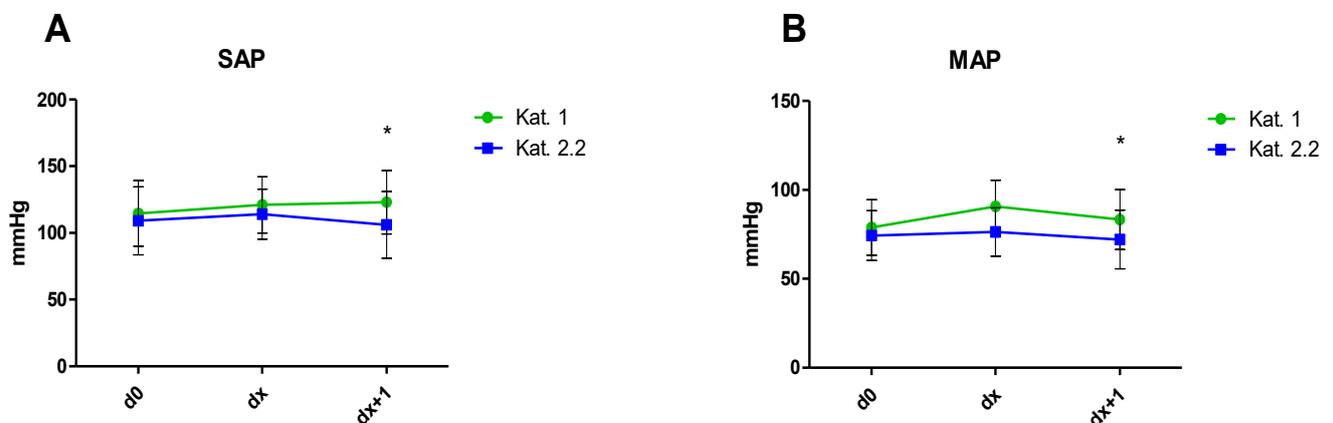


Abb. 24: Verlauf des systolischen (SAP) (A) und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) (B) in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2.2 (blau)

Abkürzungen: SAP (systolisch-arterieller Blutdruck); MAP (mittlerer arterieller Blutdruck); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

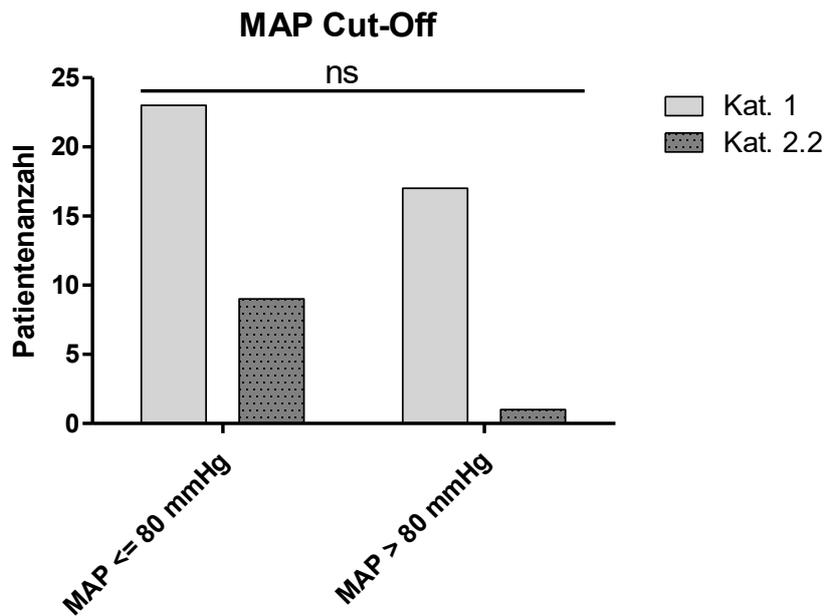


Abb. 25: Verteilung der Patienten nach mittels Youden-Index indentifizierten MAP-Cut-off-Werten zum Zeitpunkt dx+1

Abkürzung: MAP (mittlerer arterieller Blutdruck); ns (nicht signifikant)

4.4.10 Laborwerte

Erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zeigten zum Zeitpunkt d0 höhere Inflammationsparameter als Patienten der Kategorie 2.2. Statistische Unterschiede fanden sich bei der Leukozytenzahl zu Behandlungsbeginn. Kategorie 1 zeigte signifikant höhere Leukozytenwerte als Kategorie 2.2 ($15,5 \pm 7,1 \cdot 10^9/l$ vs. $10,3 \pm 5,0 \cdot 10^9/l$, $n = 50$, $p = 0,047$). Zum nächsten Erhebungszeitpunkt dx glichen sich die Werte der Leukozyten an. In Kategorie 1 sanken sie ab, in Kategorie 2.2 stiegen sie dagegen an (Tabelle 44). Der Hämoglobinwert in Kategorie 1 fiel im Verlauf ab und unterschied sich zum ECMO-Terminierungszeitpunkt signifikant von den Hämoglobinwerten der Vergleichskategorie ($8,8 \pm 1,0 \text{ g/dl}$ vs. $10,0 \pm 1,7 \text{ g/dl}$, $n = 50$, $p = 0,05$). In Kategorie 2.2 zeigte sich ein nahezu gleichbleibender Hämoglobinwert. Die Inflammationsparameter fielen in Kategorie 2.2 gar nicht (Leukozytenzahl) bzw. nur gering (CRP) ab (Abb. 26 A). Am Folgetag kam es zum Anstieg des CRP- und Leukozytenwertes in Kategorie 2.2. In Kategorie 1 sanken die Werte im Mittel ab (CRP: $-4,7 \pm 21,0 \text{ mg/dl}$) oder blieben nahezu unverändert (Leukozyten: $0,0 \pm 3,2 \cdot 10^9/l$). Der NT-pro-BNP-Wert verhielt sich in den Kategorien 1 und 2.2 ähnlich und fiel nach Therapieinitiierung ab (Abb. 26 B). Tabelle 43 gibt eine Übersicht über die erhobenen Laborwerte mit Signifikanzwert zu den definierten Zeitpunkten, Tabelle 44 stellt die Entwicklung der Werte im Behandlungsverlauf dar.

Tabelle 43: Laborwerte der Kategorien 1 und 2.2

Laborwert	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
CRP (mg/l)	d0	50	184,3 ± 122,8	194,9 ± 126,5	142,1 ± 101,4	0,274
	dx	50	75,1 ± 74,2	74,4 ± 68,8	77,5 ± 97,2	0,658
	dx+1	50	73,4 ± 79,5	69,7 ± 67,2	88,1 ± 120,6	0,914
NT-pro-BNP (pg/ml)	d0	40	10454,6 ± 15077,1	10726,5 ± 15112,3	9173,1 ± 16038,0	0,972
	dx	29	3250,7 ± 4037,4	3035,5 ± 4332,4	3815,5 ± 3327,5	0,349
	dx+1	20	3306,8 ± 3999,6	3210,1 ± 4400,5	3596,8 ± 2840,2	0,445
Leukozyten (10⁹/l)	d0	50	14,4 ± 7,0	15,5 ± 7,1	10,3 ± 5,0	0,047
	dx	50	12,6 ± 5,1	12,6 ± 5,1	12,6 ± 5,6	0,914
	dx+1	50	12,8 ± 5,2	12,6 ± 5,0	13,7 ± 5,9	0,624
Thrombo- zyten (10⁹/l)	d0	50	205,9 ± 146,2	220,9 ± 156,3	146,1 ± 74,1	0,151
	dx	50	119,7 ± 58,9	122,0 ± 60,2	110,6 ± 55,1	0,747
	dx+1	50	132,7 ± 63,8	138,2 ± 65,7	110,6 ± 53,1	0,331
Hb (g/dl)	d0	50	10,3 ± 2,0	10,3 ± 2,2	10,2 ± 1,2	0,914
	dx	50	9,0 ± 1,3	8,8 ± 1,0	10,0 ± 1,7	0,047
	dx+1	50	9,3 ± 1,2	9,1 ± 1,1	10,0 ± 1,4	0,092
Bilirubin (mg/dl)	d0	50	1,0 ± 0,8	1,0 ± 0,7	0,9 ± 1,1	0,144
	dx	48	2,1 ± 3,9	1,9 ± 3,6	3,0 ± 5,5	0,839
	dx+1	50	2,2 ± 4,1	2,0 ± 3,8	2,7 ± 5,0	0,591
Kreatinin (mg/dl)	d0	50	1,8 ± 2,2	2,0 ± 2,4	1,0 ± 0,3	0,480
	dx	50	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,9	1,1 ± 0,6	0,480
	dx+1	50	1,2 ± 1,1	1,2 ± 1,1	1,0 ± 0,5	0,821

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: CRP (C-reaktives Protein); NT-pro-BNP (NT-pro-Brain Natriuretic Peptide); Hb (Hämoglobin); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

Tabelle 44: Entwicklung der Laborwerte im Behandlungsverlauf der Weaningkategorien 1 und 2.2

Δ-Laborwerte	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Δ-CRP (mg/l)	Δ-1: d0-dx	50	-109,3 ± 130,3	-120,5 ± 126,9	-64,5 ± 140,6	0,264
	Δ-2: dx-dx+1	50	-1,7 ± 23,0	-4,7 ± 21,0	10,5 ± 27,7	0,125
Δ-Leukozyten (10 ⁹ /l)	Δ-1: d0-dx	50	-1,8 ± 8,4	-2,9 ± 8,5	2,3 ± 7,3	0,144
	Δ-2: dx-dx+1	50	0,2 ± 3,2	0,0 ± 3,2	1,1 ± 3,2	0,215
Δ-Thrombozyten (10 ⁹ /l)	Δ-1: d0-dx	50	-86,2 ± 134,6	-98,9 ± 152,8	-35,5 ± 81,9	0,356
	Δ-2: dx-dx+1	50	13,0 ± 37,7	16,2 ± 38,8	0,0 ± 31,0	0,074
Δ-Hb (g/dl)	Δ-1: d0-dx	50	-1,3 ± 2,3	-1,5 ± 2,3	-0,3 ± 1,6	0,138
	Δ-2: dx-dx+1	50	0,3 ± 1,1	0,3 ± 1,1	0,0 ± 1,0	0,274
Δ-Laktat (mmol/l)	Δ-1: d0-dx	50	-1,4 ± 2,7	-1,5 ± 2,2	-0,9 ± 4,3	0,591
	Δ-2: dx-dx+1	50	0,0 ± 0,7	-0,1 ± 0,4	0,3 ± 1,4	0,409

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: CRP (C-reaktives Protein); NT-pro-BNP (NT-pro-Brain Natriuretic Peptide); Hb (Hämoglobin); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

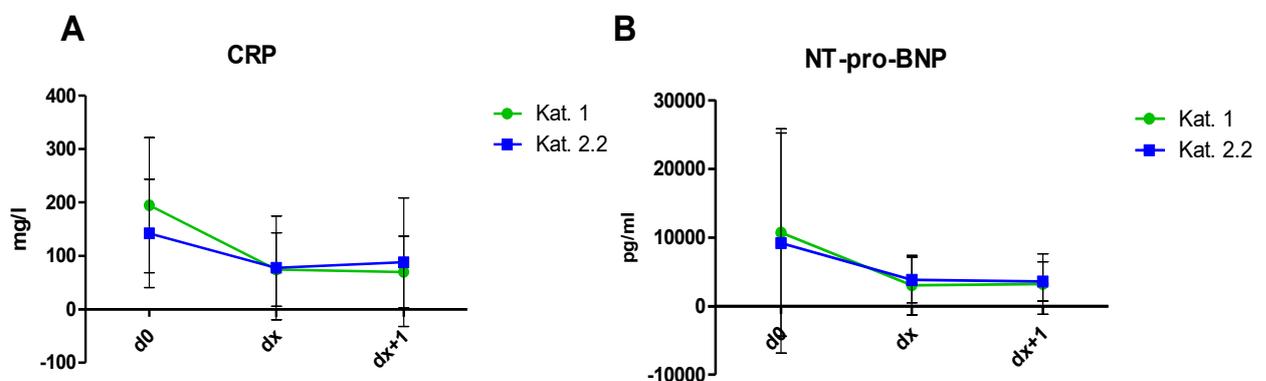


Abb. 26: C-reaktive Protein-Werte (A) und NT-pro-BNP-Werte (B) im Verlauf der Behandlung in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau)

Abkürzungen: CRP (C-reaktives Protein in mg/l); NT-pro-BNP (N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide in pg/ml); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4.11 Blutgasanalyse (BGA)

Die Ergebnisse der Blutgasanalyse sind in Tabelle 45 dargestellt. Signifikant unterschieden sich zwischen den Kategorien 1 und 2.2 zu Therapiebeginn die Bikarbonat- und Base-Excess-Werte. In beiden Fällen waren die Werte in Kategorie 1 signifikant höher (Bikarbonat: $27,5 \pm 6,4$ mmol/l vs. $23,6 \pm 2,6$ mmol/l, $n = 50$, $p = 0,02$; Base-Excess: $3,0 \pm 6,8$ mmol/l vs. $-0,9 \pm 3,0$ mmol/l, $n = 50$, $p = 0,03$). Ein weiterer signifikanter Unterschied fand sich beim pH-Wert am Tag nach ECMO-Terminierung. Hier lagen die Werte von Kategorie 1 über denen von Kategorie 2.2 ($7,430 \pm 0,1$ vs. $7,380 \pm 0,1$, $n = 50$, $p = 0,02$). Der Laktatwert fiel in beiden Kategorien von d0 auf dx zunächst ab, stieg in Kategorie 2.2 am Folgetag nach ECMO-Dekanülierung allerdings wieder an. Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant (Abb. 27).

Tabelle 45: Blutgasanalysewerte der Kategorien 1 und 2.2

BGA	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
O2-Partialdruck (mmHg)	d0	50	$100,5 \pm 81,7$	$94,2 \pm 65,8$	$125,6 \pm 129,4$	0,896
	dx	50	$99,2 \pm 32,7$	$96,9 \pm 29,5$	$108,2 \pm 44,1$	0,511
	dx+1	50	$84,8 \pm 22,1$	$82,3 \pm 19,5$	$94,7 \pm 29,3$	0,224
CO2-Partialdruck (mmHg)	d0	50	$54,1 \pm 26,3$	$54,2 \pm 25,5$	$53,7 \pm 30,4$	0,436
	dx	50	$45,5 \pm 8,4$	$45,9 \pm 8,1$	$43,8 \pm 9,4$	0,495
	dx+1	50	$45,3 \pm 8,9$	$44,8 \pm 8,8$	$46,9 \pm 9,5$	0,422
pH-Wert	d0	50	$7,362 \pm 0,1$	$7,369 \pm 0,1$	$7,335 \pm 0,2$	0,839
	dx	50	$7,416 \pm 0,1$	$7,415 \pm 0,1$	$7,420 \pm 0,1$	0,821
	dx+1	50	$7,420 \pm 0,1$	$7,430 \pm 0,1$	$7,380 \pm 0,1$	0,018
Bikarbonat (mmol/l)	d0	50	$26,7 \pm 6,0$	$27,5 \pm 6,4$	$23,6 \pm 2,6$	0,018
	dx	50	$28,3 \pm 4,6$	$28,5 \pm 4,8$	$27,4 \pm 3,6$	0,914
	dx+1	50	$28,0 \pm 5,3$	$28,2 \pm 5,5$	$27,0 \pm 4,6$	0,729
Base Excess (mmol/l)	d0	50	$2,3 \pm 6,5$	$3,0 \pm 6,8$	$-0,9 \pm 3,0$	0,028
	dx	50	$4,1 \pm 4,9$	$4,3 \pm 5,1$	$3,2 \pm 4,0$	0,971
	dx+1	50	$4,3 \pm 5,2$	$4,7 \pm 5,0$	$2,4 \pm 5,7$	0,422
Laktat (mmol/l)	d0	50	$2,6 \pm 2,5$	$2,6 \pm 2,2$	$2,9 \pm 3,3$	0,914
	dx	50	$1,3 \pm 1,1$	$1,1 \pm 0,5$	$2,0 \pm 2,2$	0,181
	dx+1	50	$1,3 \pm 1,6$	$1,0 \pm 0,4$	$2,3 \pm 3,4$	0,113

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

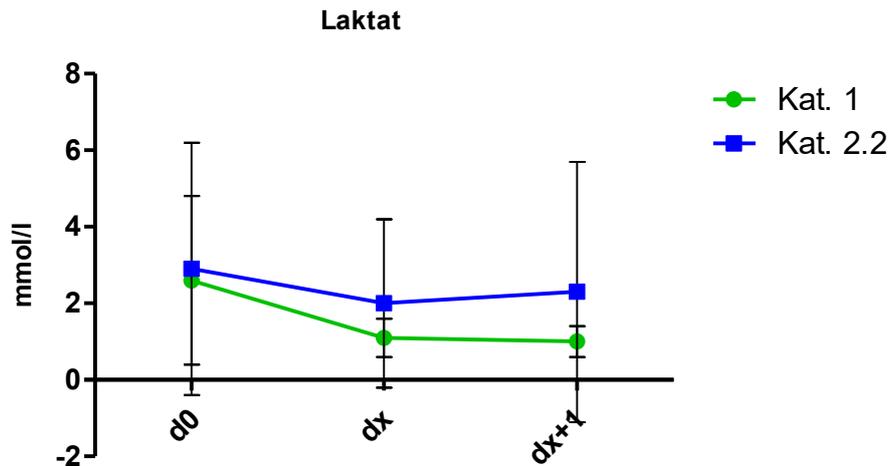


Abb. 27: Verlauf des Laktatwerts in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau)

Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4.12 Beatmung

Signifikante Unterschiede hinsichtlich der erhobenen Beatmungsparameter wurden beim Vergleich der Kategorien 1 und 2.2 nicht gefunden. Tendenziell zeigte sich, dass erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zum Zeitpunkt dx eher niedrigere Beatmungsdrücke erhielten als sekundäre Weaningversager. Beispielhaft zeigte sich diese Beobachtung bei dem inspiratorischen Beatmungsdruck P_{insp} ($19,5 \pm 5,4$ cm H₂O vs. $21,3 \pm 1,9$ cm H₂O, n = 41, p = 0,283; hier sind signifikante Werte ab einer Fallzahl von 60 Patienten pro Gruppe zu erwarten) und beim Driving-pressure ($9,4 \pm 6,3$ vs. $12,3 \pm 5,2$ cm H₂O). Eine Übersicht über die Beatmungsparameter gibt Tabelle 46.

Tabelle 46: Beatmungseinstellungen der Weaningkategorien 1 und 2.2

Beatmungseinstellungen	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 &2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
FiO₂ (%)	d0	50	83,9 ± 20,7	83,9 ± 21,3	84,2 ± 19,0	0,933
	dx	50	50,6 ± 17,5	49,2 ± 16,3	56,3 ± 21,8	0,382
	dx+1	50	48,3 ± 16,7	46,2 ± 14,9	56,5 ± 21,2	0,244
Horovitz-Quotient (P/F-Ratio)	d0	50	129,6 ± 102,9	127,1 ± 99,1	139,6 ± 122,5	0,765
	dx	50	214,6 ± 90,5	215,3 ± 91,4	211,9 ± 91,8	1,000
	dx+1	50	192,3 ± 70,3	192,6 ± 68,6	191,1 ± 80,7	0,711
P_{insp} (cm H₂O)	d0	47	27,0 ± 5,5	26,9 ± 5,8	27,2 ± 4,5	0,514
	dx	41	19,9 ± 4,9	19,5 ± 5,4	21,3 ± 1,9	0,283
	dx+1	43	19,0 ± 5,3	18,5 ± 5,3	20,7 ± 5,0	0,175
PEEP (cm H₂O)	d0	47	11,3 ± 3,5	11,5 ± 3,7	10,1 ± 2,3	0,158
	dx	41	8,0 ± 2,5	8,1 ± 2,6	7,7 ± 2,2	0,745
	dx+1	41	7,8 ± 2,4	7,6 ± 2,5	8,6 ± 2,1	0,218
Atemfrequenz (resp.) (/min)	d0	48	22,2 ± 10,8	21,1 ± 10,1	27,1 ± 13,0	0,209
	dx	43	24,6 ± 10,2	25,4 ± 10,6	22,0 ± 8,6	0,470
	dx+1	44	26,4 ± 11,3	26,5 ± 11,6	26,2 ± 10,6	1,000
Atemfrequenz (real) (/min)	d0	50	17,5 ± 6,9	17,3 ± 7,1	18,6 ± 6,0	0,409
	dx	46	18,2 ± 6,4	17,6 ± 6,0	20,3 ± 7,9	0,378
	dx+1	46	18,8 ± 6,8	18,3 ± 6,4	20,6 ± 8,0	0,423
Tidalvolumen (ml)	d0	47	341,0 ± 203,9	338,5 ± 209,8	351,6 ± 188,1	0,780
	dx	41	515,4 ± 198,3	524,1 ± 178,9	484,6 ± 266,8	0,566
	dx+1	41	545,5 ± 238,5	549,7 ± 233,5	530,3 ± 270,0	1,000
Compliance (ml/cm H₂O)	d0	47	24,5 ± 18,4	25,1 ± 19,7	21,9 ± 12,3	0,926
	dx	41	58,2 ± 67,6	63,8 ± 74,4	38,3 ± 28,5	0,164
	dx+1	42	40,9 ± 89,3	41,9 ± 101,4	37,9 ± 30,2	0,273
Driving pressure (cm H₂O)	d0	50	14,8 ± 6,3	14,6 ± 6,3	15,4 ± 6,6	0,542
	dx	50	10,0 ± 6,2	9,4 ± 6,3	12,3 ± 5,2	0,173
	dx+1	50	10,0 ± 6,3	9,2 ± 6,7	13,0 ± 3,4	0,144

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: FiO₂ (Inspiratorische Sauerstofffraktion); P_{insp} (Inspirationsdruck); PEEP (Expirationsdruck);
Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)

4.4.13 ECMO-Flussparameter

Dieses Kapitel behandelt die Auswertung der beiden ECMO-Parameter „ECMO-Blutfluss“ und „ECMO-Gasfluss“. Betrachtet wurden sowohl die absoluten Flusswerte zu den definierten Zeitpunkten (Tabelle 47) als auch die Differenz der Flusswerte über den ECMO-Therapiezeitraum (Tabelle 48). Eine Auflistung der absoluten Stunden mit niedrigen Flussparametern (Blutfluss $\leq 2,5$ bzw. 3 l/min, Gasfluss ≤ 1 bzw. 2 l/min) während der ECMO-Therapie und deren prozentualer Anteil an der Gesamtdauer der Therapie sind in Tabelle 49 und Tabelle 50 beispielhaft dargestellt.

Der Vergleich dieser Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede. Folgende tendenzielle Unterschiede waren zu erkennen: Erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zeigten eine stärkere Absenkung des absoluten Gasflusses von Therapiebeginn zu Therapieende ($-3,58 \pm 2,86$ l/min vs. $-1,45 \pm 3,48$ l/min, $n = 50$, $p = 0,173$) (Abb. 28). Fallzahlrechnungen ergaben ein signifikant zu erwartendes Ergebnis bei 18 Patienten pro Gruppe. Weiterhin zeigte sich tendenziell, dass Kategorie 1 zugeordnete Patienten im Zeitraum von sieben Tagen vor Therapieende mit insgesamt niedrigeren Flusszeiten behandelt wurden als Kategorie 2.2 zugeordneten Patienten (Tabelle 52). Die absolute Stundenanzahl ohne Gasfluss in den letzten 24 Stunden vor ECMO-Weaning sowie der Anteil an Patienten, die unmittelbar vor Weaning keinen Gasfluss hatten, unterschied sich zwischen den Kategorien nicht signifikant (Tabelle 52-53).

Tabelle 47: Blut- und Gasflusshöhe zu Beginn und Ende der ECMO-Therapie in den Weaningkategorien 1 und 2.2

Flusszeiten an ECMO	Zeitpunkt	Anzahl	Kat.1 &2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Absoluter Blutfluss (l/min)	d0	50	$3,8 \pm 1,1$	$3,8 \pm 1,2$	$4,0 \pm 1,0$	0,971
	dx	50	$2,0 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,9$	0,395
Absoluter Gasfluss (l/min)	d0	50	$3,8 \pm 2,5$	$4,0 \pm 2,6$	$3,0 \pm 1,7$	0,285
	dx	50	$0,7 \pm 2,0$	$0,5 \pm 1,6$	$1,5 \pm 3,1$	0,607

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Abkürzungen: Abkürzungen: d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie)

Tabelle 48: Differenz der Blut- und Gasflüssen vom Beginn und Ende der ECMO-Therapie

Δ-Werte	Anzahl	Kat. 1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Δ-Blutfluss (l/min)	50	-1,85 ± 1,25	-1,89 ± 1,27	-1,67 ± 1,22	0,542
Δ-Gasfluss (l/min)	50	-3,15 ± 3,08	-3,58 ± 2,86	-1,45 ± 3,48	0,173

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 49: Gesamtzeit mit niedrigen Flussraten während der ECMO-Therapie in den Weaningkategorien 1 und 2.2

Flusszeiten an ECMO	Einheit	Anzahl	Kat.1 & 2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
ECMO-Therapiedauer	Stunden	50	492,0 ± 447,0	497,4 ± 466,6	470,4 ± 379,3	0,990
LPM ≤ 2,5 l/min	Stunden	50	154,0 ± 244,3	157,5 ± 262,4	141,8 ± 162,2	0,839
LPM ≤ 3,0 l/min	Stunden	50	227,2 ± 369,1	236,7 ± 401,0	190,9 ± 206,9	0,877
Sweep flow = 0 l/min	Stunden	50	21,6 ± 28,0	21,3 ± 29,1	22,6 ± 24,4	0,839
Sweep flow ≤ 1 l/min	Stunden	50	113,2 ± 158,8	122,0 ± 173,7	78,3 ± 69,6	0,952
Sweep flow ≤ 2 l/min	Stunden	50	189,9 ± 234,1	198,6 ± 252,7	156,3 ± 141,6	0,676

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Abkürzungen: LPM (Blutfluss [Liter/Minute])

Tabelle 50: Prozentualer Anteil von niedrigen Blut- und Gasfluss über gesamte Therapiedauer

Blut- und Gasfluss	Zeit- raum	Anzahl	Kat.1 & 2.2 in %	Kat.1 in %	Kat.2.2 in %	p-Wert
LPM ≤ 2,5 l/min	Anteil der Gesamt- flusszeit in %	50	31,3 ± 28,9	31,1 ± 29,7	31,9 ± 26,6	0,877
LPM ≤ 3,0 l/min		50	44,1 ± 30,9	44,9 ± 31,6	40,8 ± 29,2	0,676
Sweep flow = 0 l/min		50	5,6 ± 6,8	5,6 ± 7,3	5,5 ± 4,9	0,821
Sweep flow ≤ 1 l/min		50	26,7 ± 25,6	27,7 ± 26,3	22,4 ± 23,2	0,574
Sweep flow ≤ 2 l/min		50	46,0 ± 33,2	48,0 ± 33,7	37,8 ± 31,2	0,409

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung in Prozent.

Abkürzungen: LPM (Blutfluss [Liter/Minute])

Tabelle 51: Absolute Stundenanzahl ohne Gasfluss in den letzten 24 Stunden vor ECMO-Weaning

Gasfluss	Zeitraum	Anzahl	Kat.1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Sweep flow = 0 l/min	In letzten 24 Stunden	41	9,3 ± 8,0	8,5 ± 7,6	12,6 ± 9,1	0,235

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 52: Absolute Flusszeiten in den letzten 7 Tagen vor Therapieende

Blut- und Gasfluss	Zeitraum	Anzahl	Kat.1&2.2	MW Kat.1	MW Kat.2.2	p-Wert
LPM <2,5 l/min	In letzten 7 Tagen (168 h)	50	61,3 ± 57,8	58,3 ± 57,8	73,7 ± 58,9	0,344
LPM <3,0 l/min		50	82,3 ± 61,6	84,2 ± 61,9	74,8 ± 63,1	0,693
Sweep flow = 0 l/min		50	11,0 ± 16,9	10,7 ± 17,3	12,1 ± 15,7	0,914
Sweep flow ≤ 1 l/min		50	50,1 ± 54,8	55,1 ± 59,1	30,4 ± 25,8	0,409
Sweep flow ≤ 2 l/min		50	82,9 ± 66,1	88,0 ± 66,4	62,7 ± 64,0	0,296

Die Daten sind gezeigt als Mittelwert ± Standardabweichung.
Abkürzungen: LPM (Blutfluss [Liter/Minute])

Tabelle 53: Prozentualer Anteil der Patienten, die unmittelbar vor ECMO-Weaning bzw. in den letzten 24 Stunden vor ECMO-Weaning keinen Gasfluss hatten

Gasfluss	Zeitraum	Anzahl	Kat.1&2.2	Kat.1	Kat.2.2	p-Wert
Sweep flow = 0 l/min vor ECMO-Weaning	Unmittelbar vor ECMO-Weaning	50	82,0%	85,0%	70,0%	0,665
	In den letzten 24 Stunden vor ECMO-Weaning	41	14,6%	12,1%	25,0%	0,785

Die Daten sind gezeigt als Prozentangabe.

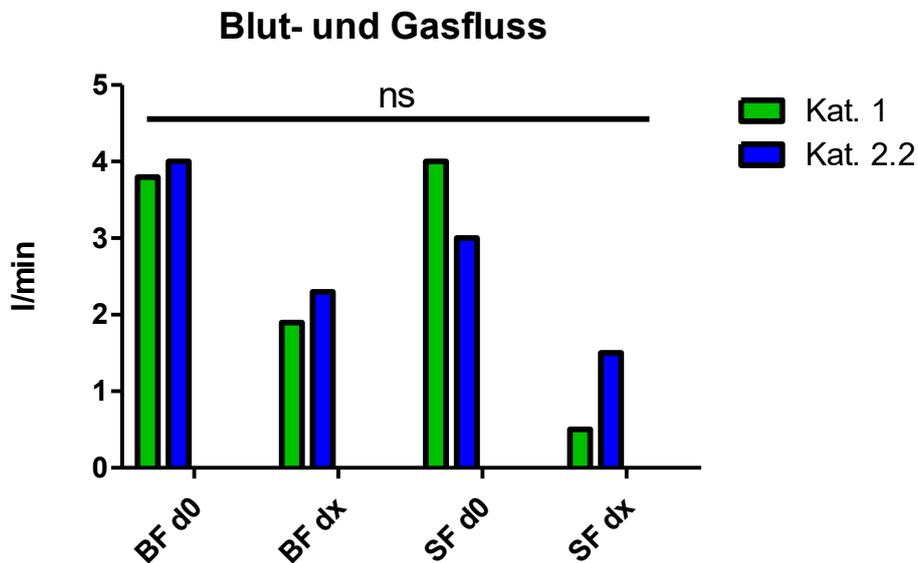


Abb. 28: Blut- und Gasflusswerte zum Zeitpunkt d0 und dx in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau)

Abkürzungen: ns (nicht signifikant); BF (Blutfluss [l/min]); SF (Sweepflow/Gasfluss [l/min]); d0 (Zeitpunkt zu Beginn der ECMO-Therapie); dx (Zeitpunkt zu Beendigung der ECMO-Therapie)

5 Diskussion

Die Mortalitätsrate von Patienten im schweren respiratorischen Versagen ist auch unter maximaler intensivmedizinischer Therapie hoch. In einer aktuellen Metaanalyse lag die 90-Tages-Mortalität von ARDS-Patienten, die mittels ECMO behandelt wurden, bei 36% [16]. Innerhalb der letzten Jahrzehnte hat der Einsatz von extrakorporalen Membranoxygenatoren national [40] und international signifikant zugenommen [59,78]. In der Covid-19-Pandemie gewann die Verwendung extrakorporaler Membranoxygenatoren als „rescue therapy“ zusätzlich an Bedeutung [57,74,88]. Die Behandlung mit einem extrakorporalen Membranoxygenator birgt relevante Risiken, zu denen Blutungen, Hämolyse und Thrombosen gehören [67]. Zudem ist die Entwöhnung vom Membranoxygenator ein kompliziertes Vorgehen und von der individuellen Gesundheitssituation des Patienten abhängig. Die Verwendung dieser Therapie sollte daher stets durch erfahrene Experten und nach einer patientenspezifischen Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Bislang wurden vor allem Studien publiziert, die Prädiktoren untersuchten, mit denen die Prognose von Patienten unter ECMO-Therapie vor Initiierung der Therapie und damit in der Akutphase des respiratorischen Versagens beurteilt werden kann [14], [22], [51], [70]. Prädiktoren dieser Art sind hilfreich bei der individuellen Indikationsstellung zur ECMO-Therapie. Wenig wissenschaftliche Evidenz existiert allerdings bisher bezüglich der Frage, welche Faktoren nach Abschluss der Akutphase des respiratorischen Versagens in der Lage sind vorherzusagen, wann eine laufende ECMO-Therapie nachhaltig sicher wieder beendet werden kann.

Diese Arbeit hatte daher primär das Ziel, mögliche Prädiktoren für ein erfolgreiches ECMO-Weaning zu identifizieren. Sekundär wurde auch geprüft, welche Faktoren im vorliegenden Patientenkollektiv zum Zeitpunkt des Therapiebeginns für Weaningerfolg und -versagen prädiktiv sein könnten.

Limitationen:

Bei der vorliegenden Studie handelt sich um eine retrospektive, Single-center-Studie. Die Datenaquirierung erfolgte aus der am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) verwendeten elektronischen Patientenakte sowie aus eingescannten Patientenakten. Die zu untersuchenden Parameter wurden bereits vor Beginn der Datenerhebung festgelegt, eine Anpassung oder Erhebung zusätzlicher Parameter erfolgte nicht. Fehlende Werte wurden als fehlend gekennzeichnet und nicht in die Datenauswertung einbezogen. Nicht immer lagen alle Daten zum gleichen

Zeitpunkt vor, beispielsweise bei außerhalb des UKS kanülierten Patienten (n = 24). Aus diesem Grund wurden Zeiträume definiert, die im akzeptablen chronologischen Zusammenhang mit dem festgelegten Zeitpunkt lagen (siehe Kapitel 3 „Material und Methoden“).

Aus der Studienpopulationszahl von 130 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren resultierten geringe Fallzahlen, insbesondere in der Kategorie „sekundäre Weaningversager“ (Kategorie 2.2). Dennoch erschien die Anzahl der Patienten in Hinblick auf die in nur spezialisierten Zentren durchgeführte Behandlungsmethode ausreichend. Signifikante Ergebnisse sollten durch weitere Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten abgebildet, welche eine Therapie mit einem veno-venösen oder venovenös-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenator erhielten. Ein Vergleich mit anderen Kanülierungsarten erschien aufgrund unterschiedlicher Funktionsweisen und verschiedener Indikationsstellung nicht zielführend.

Weiterhin wurde bei der Kategorisierung der Patienten in erfolgreiches Weaning (Kategorie 1) und Weaningversagen (Kategorie 2) neben der Mortalität der Patienten auch die Durchführung einer Lungentransplantation als Ultima-ratio-Therapie berücksichtigt. Der Großteil anderer Studien, die der Fragestellung nach dem Patientenoutcome unter und nach ECMO-Einsatz nachgingen, bezog ausschließlich die Mortalität der Patienten als Kategorisierungsvariable mit ein. Dadurch ist der Vergleich mit anderen Studien erschwert. Eine einheitliche Kategorisierung von Weaningversagen und erfolgreichem Weaning könnte eine bessere Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Daten erbringen.

5.1 Betrachtung der Ergebnisse in den Weaningkategorien 1 und 2

Beim Vergleich der Weaningkategorien 1 und 2 wurden primär zwei Patientengruppen gegenübergestellt. Zum einen Patienten, die eine ECMO-Behandlung überlebten und nicht auf eine Lungentransplantation angewiesen waren. Bei diesen Patienten war unter der ECMO-Therapie eine Regeneration der Lungenfunktion sowie eine Verbesserung des Allgemeinzustandes möglich (Kategorie 1). Dem gegenübergestellt waren Patienten, die entweder unter oder unmittelbar nach ECMO-Therapie verstarben, eine Lungentransplantation oder eine erneute ECMO-Therapie benötigten (Kategorie 2).

Der Vergleich dieser Gruppen dient in erster Linie der Identifikation von Prädiktoren für einen ECMO-Weaning-Erfolg bzw. -Versagen im Allgemeinen ab Therapiebeginn (d0). Die Betrachtung des Zeitpunktes des Therapieendes (dx) ist in der übergeordneten Kategorie 2 von begrenzter Aussagekraft, da zu diesem Zeitpunkt erhobene Parameter bei einem erheblichen Teil der Patienten den Ist-Zustand unmittelbar vor dem Eintritt des Todes oder vor Durchführung einer Salvage-Lungentransplantation repräsentieren. Somit spiegeln diese Parameter eher die allgemeine Krankheitsschwere dieser terminal erkrankten Patienten wider und können nur bedingt als potenziell modulierbare Faktoren betrachtet werden, anhand derer eine Bestimmung des optimalen Weaning-Zeitpunkts möglich ist. Auf einen Vergleich der Ergebnisse zum Zeitpunkt des Folgetags nach Therapieende bzw. Dekanülierung (dx+1) wurde verzichtet, da dieser Zeitpunkt für die große Subgruppe der verstorbenen Patienten entfällt. Wenn im Folgenden Werte angegeben werden, bezieht sich der erstgenannte Wert auf Kategorie 1 und der zweitgenannte Wert auf Kategorie 2.

Baseline

Faktoren, die Einfluss auf das Outcome der Patienten unter ECMO-Therapie haben, wurden bereits in mehreren Studien veröffentlicht. In der hier untersuchten Studienpopulation lag das durchschnittliche Lebensalter der 130 Patienten zu Beginn der ECMO-Therapie bei $48,5 \pm 15,6$ Jahren. Mehrere Studien konnten [4,22,55] zeigen, dass ein höheres Alter zum Zeitpunkt der ECMO-Therapie mit einer gesteigerten Mortalität einhergeht. Deatrck et al. [19] bestätigten diese Beobachtung in einer weiteren Studie. Zusätzlich demonstrierten Deatrck et al. [19], dass unter ECMO-Therapie die Überlebensrate mit steigender Altersgruppe (< 45-55 Jahre, 55-65 Jahre und >65Jahre) abnimmt. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Studie gab es keine Restriktionen hinsichtlich erhöhten Patientenalters als absolute Kontraindikation gegen die Nutzung eines extrakorporalen Membranoxygenators. In den hier definierten Subgruppen Ka-

tegorie 1 und Kategorie 2 konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Patientenalters ($45,0 \pm 16,4$ vs. $50,0 \pm 15,0$ Jahre) festgestellt werden, wobei die Aussagekraft diesbezüglich durch die geringe Fallzahl sowie durch das gegenüber anderen ECMO-Kollektiven relativ geringe Vorkommen höher betagter Patienten eingeschränkt ist. Karagiannidis et al. zeigten 2014 in einer deutschen Studie, dass von einem Kollektiv von 1.944 Patienten mit venovenöser-ECMO 47% über 60 Jahre alt waren [40]. Zusätzlich zeigten sie, dass mit zunehmendem Patientenalter die Krankenhausmortalität stieg.

Neben dem Alter der behandelten Patienten gab es wiederholte Untersuchungen, die den Body-Mass-Index (BMI) bei ECMO-Patienten hinsichtlich des Outcomes analysierten. In der vorliegenden Studie hatten erfolgreich entwöhnte Patienten einen signifikant höheren BMI als Weaningversager (Kategorie 2). Eine große, multizentrische Vergleichsstudie von 2023 zeigte anhand von 18.529 Datensätzen einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und reduzierter Krankenhaussterblichkeit sowie -verweildauer [69]. Patienten, welche einen $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen und mit ECMO behandelt wurden, zeigten niedrigere Mortalitätsraten und kürzere Krankenhausaufenthalte als Patienten mit niedrigerem BMI. Diese wiesen erhöhte herzkreislauf-, nieren- und gerätebezogene Komplikationen auf [69]. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits 2008 hinsichtlich einer positiven Korrelation zwischen erhöhtem BMI und verringerter Mortalitätsrate bei COPD-erkrankten Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil gemacht [23]. Al-Soufi et al. [2] untersuchten 2013 in einem über 1.300 Patienten großen Kollektiv ebenfalls den Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Mortalitätsrate im Krankenhaus unter und nach veno-venöser ECMO Therapie. Sie konnten keinen negativen Einfluss von höheren BMI-Werten auf die Mortalitätsrate feststellen. Diese Beobachtung wurde in weiteren Studien bestätigt [26,61].

In der vorliegenden Studie wurden weiterhin überprüft, ob eine externe ECMO-Anlage den Weaningserfolg beeinflusst. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurden 24 Patienten in externen Krankenhäusern ECMO-kanüliert und innerhalb von $7,6 \pm 7,9$ Tagen an das Universitätsklinikum des Saarlandes verlegt. In diesem Studienkollektiv zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Kategorisierung der Patienten in Abhängigkeit einer externen Kanülierung ($n = 24$; davon $n = 12$ in Kategorie 1 und $n = 12$ in Kategorie 2). Bréchet et al. und Burell et al. [10,13] analysierten das Outcome der Patienten, die in externen Häusern ECMO-kanüliert wurden und anschließend unter laufender ECMO-Therapie in ein anderes Krankenhaus transportiert wurden. Auch in diesen beiden Studien fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des Patientenoutcomes zwischen extern und intern kanülierten Patienten.

Ein weiterer in dieser Studie berücksichtigter Faktor, welcher sich auf ein erfolgreiches Weaning der Patienten auswirken könnte, waren pulmonale Vorerkrankungen der Patienten. Patienten der Kategorie 1 waren in der Hälfte der Fälle pulmonal vorerkrankt, Patienten in Kategorie 2 dagegen in nahezu 75% der Fälle. Ein akutes, nicht aus einer chronischen Lungenvorerkrankung hervorgegangenes Lungenversagen war in dieser Studie mit einem besseren Outcome assoziiert. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Liu et al. [55]. In dieser Studie von 2016 konnten Patienten ohne chronische Lungenerkrankung signifikant häufiger erfolgreich von ECMO entwöhnt werden als Patienten mit bekannten pulmonalen Vorerkrankungen. Auch Trudzinski et al. [81] machten die Beobachtung einer hohen Mortalitätsrate (93,3%) bei ECMO-Patienten mit chronischer, interstitieller Lungenerkrankung, bei denen keine Lungen-transplantation erfolgte.

Das Patientenoutcome bei ECMO-Therapie ist nicht allein von der pulmonalen Regeneration abhängig. Häufig tritt bei kritisch kranken Patienten ein Multiorganversagen auf. Neben der ECMO-Therapie spielen Nierenersatzverfahren eine entscheidende Rolle. Eine Assoziation zwischen schlechterem Outcome und akutem Nierenversagen, welches mit einem Nierenersatzverfahren behandelt wurde, zeigten Devasagayaraj et al. [20] in einer 2018 veröffentlichten Publikation. Sie wiesen einen signifikanten Einfluss der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens unter ECMO-Therapie auf das Patientenoutcome nach. Antonucci et al. [3] untersuchten 2016 insgesamt 135 mit veno-arterieller und veno-venöser ECMO-Therapie behandelte Patienten auf das Vorliegen eines akuten Nierenversagens und der Erfordernis eines Nierenersatzverfahrens. Sie dokumentierten, dass ca. 75% der Patienten im Verlauf der ECMO-Behandlung ein akutes Nierenversagen entwickelten und etwa die Hälfte dieser Patienten auf ein Nierenersatzverfahren angewiesen war. Eine Beeinflussung des Outcomes durch den Einsatz eines Nierenersatzverfahrens konnten sie allerdings nicht nachweisen. Bei den hier analysierten, am UKS behandelten, Patienten spiegelte sich ein vergleichbares Ergebnis wider. Etwa die Hälfte der 130 Patienten (52,3%) wurde im Verlauf der ECMO-Behandlung zusätzlich mit einem Nierenersatzverfahren behandelt. Eine Auswirkung auf die Kategorisierung der Patienten in die definierten Weaningkategorien (erfolgreiches Weaning und Weaningversagen) wurde nicht festgestellt. Erwähnenswert erscheint jedoch der signifikante Unterschied des Kreatininwertes zwischen Kategorie 1 und 2 zum Zeitpunkt der Kanülierung: dieser Wert lag in Kategorie 1 deutlich über dem Wert der Vergleichsgruppe ($2,0 \pm 2,4$ vs. $0,9 \pm 0,7$ [mg/dl], $p = 0,002$).

Vitalparameter

Studien zu Prognosefaktoren für das Outcome von ECMO-Patienten betrachteten oftmals auch die Vitalparameter der Patienten. Hierbei beschrieben Francischetti et al. [22] einen signifikanten Zusammenhang zwischen systolischem Blutdruck und Überleben der Patienten. In der 2017 veröffentlichten Studie beschrieben sie signifikant höhere systolische Blutdruckwerte in der Gruppe der überlebenden Patienten gegenüber den Werten der im Verlauf verstorbenen Patienten. Auch Qi et al. [70] wiesen 2016 einen signifikanten Einfluss des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und der Herzfrequenz auf das Patientenoutcome nach. Sie beschrieben, dass der MAP bei überlebenden Patienten im Verlauf der ECMO-Behandlung signifikant über dem der später verstorbenen Patienten lag. Diese Beobachtung wurde auch in dem hier untersuchten Studienkollektiv gemacht. Während der MAP von Kategorie 1 Patienten im Behandlungsverlauf anstieg, fiel er bei Kategorie 2 Patienten ab. Ein mittels ROC-Kurve und Youden-Index ermittelter Cut-off-Wert lag in diesem Patientenkollektiv bei 70,83 mmHg ($p < 0,001$, KI [0,652-0,826]). Die Aussagekraft dieses Ergebnisses ist allerdings beschränkt, da sich in Kategorie 2 zu einem hohem Anteil Patienten befinden, bei denen der Zeitpunkt der Therapiebeendigung (dx) definitionsgemäß dem Todeszeitpunkt entspricht.

Labor

Bei Betrachtung der Laborparameter fielen bei Vergleich der Kategorien 1 und 2 signifikante Unterschiede auf. Patienten in Kategorie 1 wiesen zum Behandlungsbeginn signifikant höhere Entzündungsparameter auf. Nachgewiesen wurden signifikant höhere C-reaktive Proteinwerte (CRP-Werte) und tendenziell ($p = 0,07$) höhere Leukozytenzahlen. Im Behandlungsverlauf sanken beide Werte in den Kategorien ab, in Kategorie 1 jedoch stärker als in Kategorie 2. Zum Zeitpunkt der Beendigung der ECMO-Behandlung lag der CRP-Wert in Kategorie 1 signifikant unter dem in Kategorie 2.

In dem untersuchten Patientenkollektiv ließen sich Patienten eher von ECMO entwöhnen, wenn sie mit höheren Inflammationswerten in die Behandlung starteten und diese im Verlauf besser abgesenkt werden konnten. Diese Beobachtung wird auch von Kutnik et al. [45] unterstützt, die unter anderem einen sinkenden Procalcitoninwert im frühen ECMO-Behandlungsverlauf als Indikator für ein besseres Outcome ermittelten. Initial hohe inflammatorische Laborparameter könnten im Rahmen der ECMO-Therapie auf reversible Ursachen des respiratorischen Versagens (beispielsweise eine bakterielle Pneumonie) hinweisen.

Eine weitere Beobachtung hinsichtlich des Vergleichs der Laborwerte war, dass zwischen den Kategorien 1 und 2 eine deutliche Differenz beim NT-pro-BNP-Wert zum Zeitpunkt der Dekanülierung von ECMO (dx) vorlag. Trotz der kleinen Fallzahl lag zum Zeitpunkt dx der NT-pro-BNP-Wert in Kategorie 1 signifikant unter dem der Vergleichskategorie. Dieser Unterschied war zum Behandlungsbeginn nicht zu erkennen. Dieser kardiale Marker wird bei erhöhter Wanddehnung des Myokards ausgeschüttet und gilt sowohl als prognostischer als auch in Akutphasen diagnostischer Parameter zur Beurteilung kardialer Pathologien wie Herzinsuffizienz oder Volumenbelastung [65,71,72]. Bislang existieren wenige Untersuchungen, welche den diagnostischen und prognostischen Wert des NT-pro-BNP und dessen Verlauf während einer ECMO-Therapie berücksichtigen. Kaestner et al. [38] wiesen einen signifikanten Einfluss von NT-pro-BNP im Zusammenhang mit erhöhten Laktat- und Bilirubinwerten auf die Mortalität von Patienten unter ECMO-Therapie nach. In einer 2020 publizierten Studie wiesen Kim et al. [42] ebenfalls einen relevanten Zusammenhang zwischen der Höhe des NT-pro-BNP-Wertes und der 6-Monats-Mortalitätsrate nach, indem sie den Wert zu unterschiedlichen Zeitpunkten (vor, während und nach der ECMO-Therapie) erhoben. Sie demonstrierten, dass hohe Werte nach primär erfolgreichen Weaning von ECMO mit höheren Mortalitätsraten assoziiert waren. Die Bestimmung dieses Markers zur Einschätzung möglicher Volumenbelastung bzw. möglicher Herzinsuffizienz im Zusammenspiel mit einer ECMO-Behandlung sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Ein weiterer mit ECMO-Behandlungen im Zusammenhang stehender, wiederholt untersuchter Laborwert ist das Bilirubin. Das Abbauprodukt des Hämoglobins ist unter anderem bei hämolytischen Geschehen und Leberfunktionsstörungen erhöht. Lazzeri et al. [46] untersuchten 2018 die Höhe des Bilirubinwertes von 112 ECMO-Patienten. Initial zeigten ca. 25% der untersuchten Patienten erhöhte Bilirubinwerte ($> 1,2$ mg/dl). Im Hinblick auf die intensivstationäre Behandlung fanden sie keine Assoziation mit einer erhöhten Sterblichkeit. Sie eruierten jedoch, dass die Höhe des Bilirubinwertes während der ECMO-Behandlung signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten hatte. Patienten, die im Verlauf verstarben, wiesen steigende und signifikant höhere Bilirubinwerte auf als überlebende Patienten. In der vorliegenden Studie zeigten nicht erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten (Kategorie 2) zum Zeitpunkt dx ebenfalls signifikant höhere Bilirubinwerte als Patienten der Kategorie 1. Die Ergebnisse sind allerdings vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass sich in Kategorie 2 zu einem hohen Anteil Patienten befinden, bei denen der Zeitpunkt dx definitionsgemäß dem Todeszeitpunkt entspricht.

Ein Hauptrisikofaktor beim Einsatz von ECMO ist das erhöhte Blutungsrisiko. Neben sinkenden Hämoglobinwerten werden in der Regel auch abfallende Thrombozytenzahlen während der ECMO-Behandlung beobachtet. Mitverantwortlich hierfür ist eine durch den extrakorporalen Kreislauf (insbesondere durch Pumpenkopf und Membran) verursachte Thrombozytendestruktion. Im hier untersuchten Kollektiv wurden keine statistisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Höhe des Hämoglobinwertes und des Weaningerfolgs gefunden. Andere Studien deuteten hingegen auf einen Einfluss des Hämoglobinwertes auf das Outcome der Patienten hin [45].

Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Thrombozytenzahl in Hinblick auf der Patientenoutcome nachweisen konnten [42,47], veröffentlichten Lee et al. [51] 2015 eine Studie, die diesbezüglich signifikante Unterschiede erbrachte. Hier zeigte sich ein positiver Zusammenhang von der Höhe der Thrombozytenzahl vor ECMO-Behandlungsbeginn und erfolgreichem ECMO-Weaning. Francischetti et al. [22] stellten niedrige Thrombozytenzahlen nach Kanülierung als Risikofaktor für eine gesteigerte Mortalität heraus. Im hier betrachteten Patientenkollektiv konnte diese Beobachtung nicht nachvollzogen werden.

Medikamente und Medikamentendosierungen

In vielen Fällen geht einer ECMO-Anlage ein Intervall invasiver Beatmung mit entsprechender Sedierung des Patienten voran. Neben Sedativa spielen im Rahmen der ECMO-Behandlung Immunsuppressiva und kreislaufunterstützende Vasopressoren eine wichtige Rolle. In dieser Untersuchung konnten trotz kleiner Fallzahlen Zusammenhänge zwischen der Gabe bestimmter Medikamente und Weaningversagen festgestellt werden. Zum Zeitpunkt d0 ergaben sich beim Vergleich der erhobenen Medikamente und deren Dosis keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kategorien. Zum Zeitpunkt dx erhielten signifikant mehr Patienten in Kategorie 2 immunsupprimierende Medikamente. Die Wahrscheinlichkeit, Kategorie 2 zugeordnet zu werden, war signifikant höher, wenn Patienten Immunsuppressiva erhielten ($r = 0,177$, $p = 0,04$). Den Einfluss immunsupprimierender Medikation auf das kurz- und langfristige Outcome von ECMO-Patienten untersuchten Na et al. [64]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Immunsuppressiva signifikante Auswirkungen auf das Patientenoutcome haben. Immunsupprimierte Patienten konnten signifikant seltener von ECMO entwöhnt werden und hatten darüber hinaus höhere Mortalitätsraten während des Krankenhausaufenthalts und im 6-Monats-Follow-up. Auch Hsin et al. [35] machten die Beobachtung, dass Immunsuppression bei ECMO-Patienten ein negativer Prädiktor für das Outcome darstellt.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Gabe sedierender und kreislaufunterstützender Medikamente erhoben. Bei Sedativagabe lag der Korrelationskoeffizient zur Kategorisierung der Patienten bei $r = 0,186$ ($p = 0,03$), für Vasopressoren bei $r = 0,427$ ($p < 0,001$). Ein mittels Youden-Index (0,5) ermittelter Cut-off-Wert für Noradrenalin in Höhe von $0,0025$ [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] zeigte eine signifikante Unterscheidung zwischen den Kategorien ($p < 0,001$; KI (0,627-0,803)). Die wechselseitigen Wirkungen von Medikamenten und ECMO-Behandlung demonstrierten Gutsche et al. [31] 2017. Sie zeigten, dass nach Initiierung der ECMO-Therapie der Vasopressorbedarf nahezu aller untersuchten Patienten sank. Liu et al. [54] publizierten 2019, dass Patienten, die vor ECMO-Kanülierung Vasopressoren erhielten, ein schlechteres Outcome hatten, als Patienten, die keine Vasopressoren erhielten. Diese Beobachtung konnte in dem hier untersuchten Kollektiv nicht bestätigt werden.

Dass die Anwendung einer ECMO-Therapie als sogenannte Wach-ECMO auch ohne oder mit deutlich reduzierter Verwendung sedierender Medikation möglich ist, wird im nächsten Abschnitt näher erläutert.

Beatmung

Im akuten oder chronischen Lungenversagen ist die Intubation eines Patienten oftmals unvermeidbar, um eine suffiziente Ventilation der Lunge zu gewährleisten. Durch unterschiedliche Beatmungseinstellungen und -drücke ermöglicht die Intubation einen verbesserten Gasaustausch der Lunge. Die konventionelle Intubation wird üblicherweise der ECMO-Implantation vorgeschaltet und nur bei unzureichender Effektivität auf ECMO umgestellt. Vereinzelt gibt es auch Patienten, die eine ECMO-Therapie ohne Intubation und Sedation erhalten. Fuehner et al. [24] veröffentlichten im Jahr 2012 eine Studie mit 60 Patienten, in denen das Outcome sedierter und intubierter Patienten mit Wach-ECMO Patienten (nicht-intubiert beatmet) verglichen wurde. Bei allen Patienten diente die Therapie als Überbrückungsmaßnahme bis zu einer geplanten Lungentransplantation. Die Ergebnisse deuten an, dass sich Wach-ECMO positiv auf das Outcome der Patienten auswirken könnte. Unter anderem zeigten sie signifikante Unterschiede in Hinblick auf die Überlebensrate der Patienten nach sechs Monaten. Crotti et al. [17] publizierten 2017 eine Studie zu Vor- und Nachteilen von Wach-ECMO. Während nicht intubierte Patienten weniger oder keine Sedativa benötigten, weniger Atelektasen und Pneumonien und eine verbesserte Lungenexpansion durch bessere Muskelaktivität aufwiesen, war die Komplikationsrate unter fehlender Sedierung erhöht. Beispielsweise verkomplizierte ein reduzierter Atemantrieb durch die extrakorporale CO_2 -Entfernung die Behandlung. Weiterhin traten vermehrt Komplikationen durch die Mobilität und Bewegungen des Patienten auf. Crotti et al. [17]

konkludierten, dass Wach-ECMO zwar ein sicheres und auch vielversprechendes Verfahren sei, diese allerdings aufwendig sei und tiefgreifendes Wissen und Expertise erfordere. Weitere Case Reports demonstrierten eine erfolgreiche ECMO-Implantation vor Intubation [32,41,66]. 2022 veröffentlichten Mang et al. [58] eine Kohortenstudie zum Vergleich der Überlebensraten von Covid-19- und ARDS-Patienten, die mit konventioneller ECMO und Wach-ECMO behandelt wurden. 14 von 18 (77,8%) der initial nicht intubierten Patienten (Wach-ECMO-Kohorte) wurden im Behandlungsverlauf intubiert, das Gesamtüberleben war niedriger als das der konventionellen Kontrollgruppe (36% vs. 50%). Daraus schlossen Mang et al., dass die Indikation zur Wach-ECMO zurückhaltend gestellt werden sollte und auf Basis der erhobenen Daten keine Empfehlung zur Behandlung von an Covid-19 und ARDS erkrankten Patienten ausgesprochen werden kann.

Im hier untersuchten Studienkollektiv waren erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zu Therapiebeginn signifikant häufiger beatmet. Im Verlauf der Behandlung konnten sie eher extubiert werden, während in der Vergleichsgruppe mit ECMO-Weaningversagen die Anzahl intubierter Patienten im Behandlungsverlauf zunahm. Eine erfolgreiche Extubation war in der vorliegenden Studie ein Hinweis auf die Regeneration der Lunge und damit Entwöhnbarkeit von ECMO. Erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten waren zum Zeitpunkt d0 prozentual häufiger sediert und zeigten numerische höhere RASS-Werte als Weaningversager. Basierend auf den vorliegenden Daten ist eine primäre Wach-ECMO hinsichtlich der Entwöhnbarkeit von ECMO nicht empfehlenswert. Vielmehr deutet sich an, dass eine intensive Frühtherapie einschließlich Intubation und Sedierung ein ECMO-Weaning begünstigen könnte.

Marhong et al. [60] erfragten in einer Querschnittsstudie das Weaningvorgehen von 141 ECLS (Extracorporeal Life Support)-Zentren. Der Hauptteil der Zentren gab an, ein Weaning von ECMO dem Weaning von der invasiven Beatmung vorzuziehen.

In der Literatur wird wiederholt ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven Beatmung (IMV) vor ECMO-Implantation und Mortalitätsrate der Patienten beschrieben [52,54,55]. Eine zu lange Behandlungsphase mit ausschließlicher IMV-Therapie anstelle einer früheren ECMO-Therapie kombiniert mit protektiver invasiver Beatmung könnte entsprechend der Studienergebnisse anderer Autoren negative Konsequenzen auf das Outcome der Patienten haben. Lee et al. [49] zeigten in ihrer Studie, dass eine frühe ECMO-Initiierung einen positiven Einfluss auf das Patientenoutcome hatte, Kanji et al. [39] demonstrierten den Vorteil früher ECMO-Therapie gegenüber alleiniger konventioneller mechanischer Beatmung. Anhand

des hier vorliegenden Patientenkollektivs konnte eine Korrelation zwischen invasiver Beatmungszeit vor ECMO und Patientenoutcome, wie bei anderer Autoren [14,55,70] beobachtet, nicht statistisch bestätigt werden.

Am Tag nach Beendigung der ECMO-Therapie fand sich in Kategorie 2 ein relativ hoher Anteil intubierter und invasiv beatmeter Patienten. Dieser hohe Anteil ist hauptsächlich der Tatsache geschuldet, dass die überlebenden Patienten in dieser Kategorie im Verlauf eine Salvage-Lungentransplantation erhielten (n = 33). Am ersten postoperativen Tag nach Lungentransplantation waren 87,9% (n = 29; n = 3 missing data) dieser Patienten intubiert beatmet.

In der vorliegenden Studie wurden beatmungsspezifische Parameter in den Kategorien 1 und 2 erhoben. Signifikant unterschieden sich die Kategorien in den erhobenen Beatmungseinstellungen vor allem zum Zeitpunkt dx. Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2), der Horowitz-Quotient, der inspiratorische Druck (P_{insp}), das Tidalvolumen und die Lungencompliance zeigten bei erfolgreich von ECMO gewentenen Patienten signifikant bessere Werte als die Vergleichskategorie. Außerdem wurde festgestellt, dass sich Tidalvolumen und Lungencompliance in Kategorie 1 im Verlauf der erhobenen Zeitpunkte signifikant verbesserten, in Kategorie 2 hingegen verschlechterten oder nicht veränderten. Eine Eskalation der Beatmungseinstellungen bzw. eine ausbleibende Verbesserung der pulmonalen Beatmungssituation ging in diesem Patientenkollektiv mit einem schlechteren Patientenoutcome einher. Bei Betrachtung dieser Daten ist allerdings zu beachten, dass sich in Kategorie 2 zu einem hohem Anteil Patienten befinden, bei denen der Zeitpunkt dx definitionsgemäß dem Todeszeitpunkt entsprach.

Zum Behandlungsbeginn unterschieden sich von den Beatmungsparametern lediglich der positive endexpiratorische Druck (PEEP) und die Atemfrequenz der Patienten der Kategorie 1 und 2 signifikant voneinander.

Blutgasanalyse (BGA)

Einer für das Outcome von ECMO-Patienten am besten untersuchten prognostischen Faktoren ist der Laktatwert. Mehrere Studien konnten einen statistischen Zusammenhang zwischen der Höhe des Laktatwertes und der Mortalitätswahrscheinlichkeit nachweisen. Im klinischen Alltag erlaubt die Bestimmung des Laktatwertes unter anderem Rückschlüsse auf hypermetabolische Situationen, Gewebshypoxie oder septische Ereignisse. In einer über 1.800 Patienten umfassenden Kohortenanalyse untersuchten Liu et al. [56] die Aussagekraft erhöhter Laktatwerte hinsichtlich der Mortalitätsrate septischer Patienten. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die Höhe des Laktatwertes prognostische Relevanz für das Outcome der Patienten hatte. Diese Beobachtung wurde auch unter ECMO-Patienten von mehreren Autoren gemacht

[18,38,45,47,86,89]. Die Höhe des Laktatwertes scheint sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der ECMO-Behandlung als prognostischer Marker Verwendung zu finden. Der Einfluss des Laktatwertes wurde auch in der vorliegenden Studie untersucht. Die Gegenüberstellung der Laktatwerte in den Kategorien 1 und 2 und die Betrachtung des Wertverlaufs ähnelten den Ergebnissen der anderen Autoren. Zu Behandlungsbeginn lag in den Kategorien keine signifikante Differenz des Wertes vor. Im Verlauf der Behandlung sank der Laktatwert in Kategorie 1 ab, in Kategorie 2 stieg er an. Am Tag dx hatte sich der Wert in Kategorie 1 halbiert, in Kategorie 2 etwa verdoppelt. Zum Zeitpunkt dx verstarben 47 der 90 Weaningversager.

ECMO-Parameter

Die Höhe der ECMO-Flüsse richtet sich in der klinischen Behandlung grundsätzlich nach dem individuellen Bedarf des Patienten. Während über den Blutfluss die adäquate Oxygenierung des Patientenblutes gewährleistet wird, reguliert der Gasfluss (Sweep Gas Flow) die Elimination des anfallenden Kohlenstoffdioxids.

Im hier untersuchten Kollektiv fanden sich bei Erhebung der Blutflusswerte zu den Zeitpunkten d0 und dx keine statistisch relevanten Unterschiede. Die Höhe der Gasflusswerte dagegen war zu beiden Zeitpunkten in den Gruppen signifikant unterschiedlich und zeigten einen reziproken Verlauf an. Guihaire et al. [30] berichteten nach Analyse von 24 an Covid-19-erkrankten ECMO-Patienten, dass vor allem zu Behandlungsbeginn hohe Blutflüsse nötig seien, um eine ausreichende Oxygenierung des Blutes zu gewährleisten. In den hier definierten Kategorien war die Blutflussrate zu Therapiebeginn (d0) in beiden Kategorien ähnlich hoch und lag im Mittel bei 3,6 und 3,8 l/min. In Kategorie 1 konnte der Blutfluss bis zum Zeitpunkt dx im Mittel halbiert werden.

Auf den Vorgang des ECMO-Weanings wird im nachfolgenden Kapitel 5.2 näher eingegangen.

Zusammenfassung

In diesem Teil der Arbeit wurde nach Faktoren gesucht, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns (d0) ein mögliches Weaning-Versagen anzeigen könnten. Grundsätzlich fiel beim Vergleich der Kategorien 1 (erfolgreiches Weaning) und 2 (Weaningversagen) auf, dass erfolgreich geweante Patienten häufiger in besserem Allgemeinzustand in die Behandlung starteten. Sie wiesen einen signifikant höheren BMI auf, waren tendenziell jünger und litten seltener an pulmonalen Vorerkrankungen. Zudem wurde ersichtlich, dass später erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zum Behandlungsbeginn höhere Entzündungs- und NT-pro-BNP-Werte bei gleichen oder schlechteren Score-Punktwerten aufwiesen. Sie waren zudem eher sediert, erhiel-

ten tendenziell mehr kreislaufunterstützende und immunsupprimierende Medikation, sowie höhere Beatmungsdrücke und Gasflüsse an ECMO. Patienten in Kategorie 1 wiesen zum Zeitpunkt d0 signifikant höhere CRP-, Kreatinin- und SOFA-Score-Werte, bei intensiverer Beatmungstherapie auf. Dies könnte auf ein eher akut vorliegendes, septisches Geschehen hindeuten. All das könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine intensive Frühtherapie unter ECMO ein später erfolgreiches Weaning begünstigen könnte. Außerdem könnten diese Ergebnisse zeigen, dass grundsätzlich lungengesunde Patienten mit akutem Entzündungsgeschehen ein prognostisch günstigeres Outcome haben als chronisch kranke ECMO-Patienten. Wider Erwarten scheinen später erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zum Behandlungsbeginn nicht weniger schwer krank zu sein als die Vergleichsgruppe, sondern bedurften teilweise einer intensiveren medizinischen Therapie (z.B. in Form höherer Beatmungsdrücke).

An dieser Stelle sei anzumerken, dass die gemeinsame Endstrecke des Weaningversagens in dieser Studie auch die Lungentransplantation beinhaltete, welche neben der Mortalität die Kategorisierung der Patienten in die Gruppen 1 und 2 mitbestimmte.

Im Verlauf der Behandlung zeigten Kategorie 1 Patienten in vielen der erhobenen Parameter deutliche Wertverbesserungen. Neben Verbesserung der Score- und Blutdruckwerte, einer Dosisreduktion der eingesetzten Medikation, der Entzündungsparameter und der ECMO-Flusswerte, konnten prozentual mehr Patienten noch vor ECMO-Weaning in Kategorie 1 von einer invasiven Beatmung entwöhnt werden. In Kategorie 2 kam es im Behandlungsverlauf zur relativen Zunahme der Anzahl invasiv beatmeter Patienten. Patienten in Kategorie 2 waren zudem zum Zeitpunkt dx signifikant kreislaufinstabiler, häufiger sediert, wiesen höhere CRP-, NT-pro-BNP- und Laktatwerte auf und bedurften einer intensiveren Beatmungstherapie.

Zusammenfassend deuten diese Punkte darauf hin, dass nicht die Akuität der Erkrankung, sondern deren Reversibilität prognostisch entscheidend für einen Weaningserfolg sowie ein längerfristiges Überleben sein könnte.

5.2 Betrachtung der Ergebnisse in den Weaningkategorien 1 und 2.2

Der Vergleich der Kategorien 1 (erfolgreiches ECMO-Weaning) gegenüber Kategorie 2.2 (sekundäres Weaning-Versagen) ist von besonderer klinischer Bedeutung, da der Zeitpunkt zur Beendigung der ECMO-Therapie in der Annahme eines Weaningerfolges aktiv festgelegt wurde und sich nicht durch bedingt beeinflussbare Faktoren wie das Versterben des Patienten oder das Vorliegen eines Organangebots mit anschließender Salvage-Lungentransplantation ergab, wie es bei Patienten der Kategorie 2.1 (primäres Weaning-Versagen) der Fall war. Daraus ergeben sich folgende Forschungsansätze:

a) Identifikation potenziell modulierbarer Faktoren zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung (dx), die ein sekundäres Weaningversagen vorhersagen können.

Das Wissen über derartige Prädiktoren könnte die Einschätzung des optimalen Zeitpunkts zur Beendigung der ECMO-Therapie beeinflussen. Darüber hinaus wäre die gezielte Modulation derartiger Parameter ein möglicher Gegenstand einer klinischen Interventionsstudie, deren Endpunkt das sekundäre Weaningversagen ist.

b) Identifikation früher Marker, die innerhalb der ersten 24 Stunden (dx+1) nach Beendigung der ECMO-Therapie ein sekundäres Weaningversagen vorhersagen können.

Das Wissen über diese Marker könnte dabei helfen, Hochrisikopatienten für ein sekundäres Weaningversagen frühzeitig zu identifizieren.

Bei Kategorisierung der Patienten in die einzelnen Weaningkategorien erfüllten 10 Patienten die Einschlusskriterien für die Subkategorie 2.2 „sekundäres Weaningversagen“. Bei den hier gefundenen Ergebnissen muss der limitierende Umstand der kleinen Gruppengröße berücksichtigt werden. Trotzdem finden sich in der Auswertung teils numerisch große Zahlenunterschiede, die tendenzielle Unterschiede zwischen den Kategorien abbilden. Diese wurden mittels Fallzahlrechner überprüft. Rückschlüsse aus diesen Ergebnissen sollten in Studien mit größeren Patientenzahlen validiert werden. Wenn im Folgenden Werte angegeben werden, bezieht sich der erstgenannte Wert auf Kategorie 1 und der zweitgenannte Wert auf Kategorie 2.2.

Baseline

Bei dem Vergleich der Kategorien 1 und 2.2 fiel eine Altersdifferenz in den Kategorien auf ($45,0 \pm 16,4$ vs. $53,3 \pm 14,2$ a, $p=0,074$). Patienten in Kategorie 2.2 waren tendenziell älter. Bezüglich der Korrelation zwischen höherem BMI und besserem Patientenoutcome, welches zwischen Kategorie 1 und Kategorie 2 beobachtet wurde, wurde in diesem Vergleich keine signifikanten Unterschiede gefunden ($27,6 \pm 9,6$ vs. $25,1 \pm 7,0$ kg/m², $p = 0,586$). Die in Kapitel 5.1 bereits erwähnte, in der Literatur beschriebene und für das Patientenoutcome relevante Länge der Beatmungsdauer vor ECMO [14,70], hatte in dem vorliegenden Patientenkollektiv keinen signifikanten Einfluss auf die Kategorisierung der Patienten. Auch die Betrachtung der Cut-off-Werte von maximal 4 bzw. 7 Tage invasive Beatmungszeit vor ECMO brachte keine weiterführenden Erkenntnisse. Hinsichtlich pulmonaler Vorerkrankungen unterschieden sich Kategorie 1 (50%) und 2.2 (60%) nicht signifikant.

Vitalparameter

Bei Betrachtung der Vitalwerte der den Kategorien 1 und 2.2 zugeordneten Patienten fiel auf, dass der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) von erfolgreich geweanteten Patienten zu allen erhobenen Zeitpunkten über den Werten von sekundären Weaningversagern lagen, jedoch nur an dx+1 signifikant ($83,3 \pm 16,9$ vs. $72,0 \pm 16,5$ mmHg, $p = 0,039$). Im Verlauf von dx zu dx+1 fand ein Absinken des MAP in Kategorie 2.2 statt, während in Kategorie 1 ein Anstieg aller drei erhobenen Blutdruckwerte (SAP, DAP, MAP) verzeichnet wurde. Anhand des Youden-Index wurde ein Cut-off-Wert des MAP von 80 mmHg ($p = 0,040$, KI [0,531-0,891]) ermittelt und die Zuweisung der Patienten in die Kategorien überprüft. Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,055 nicht signifikant. Dennoch könnten diese Ergebnisse darauf hindeuten, dass ein höherer MAP ein erfolgreiches Weaning begünstigen könnte. Auch die Pulswerte lagen zum Zeitpunkt dx und dx+1 in Kategorie 1 numerisch höher ($99,4 \pm 18,9$ vs. $91,5 \pm 18,1$ /min, $p = 0,344$). Dieses Ergebnis war ebenfalls nicht signifikant. Trotzdem ließe sich aufgrund dieser Beobachtungen vermuten, dass eine stabile Kreislaufsituation zum Dekanülierungszeitpunkt dx einen potentiell begünstigenden Einfluss auf das längerfristige Outcome der primär von ECMO entwöhnten Patienten hat.

Scores

Rückschlüsse auf den aktuellen Gesundheitszustand eines Patienten lassen sich darüber hinaus über klinisch erhobene Scores machen. Die Veröffentlichung des SAPS-II im Jahr 1993 [48] erlaubte die Evaluation des Gesundheitszustandes intensivpflichtiger Patienten unabhängig von deren Grunderkrankungen. Bis heute findet dieser Score Einsatz im klinischen Alltag, auch bei

ECMO-Patienten. Lindskov et al. [53] und weitere Autoren [43,50] stellten hierbei vor ECMO-Anlage einen Zusammenhang zwischen SAPS-II und der Mortalität fest, wobei höhere Scorewerte mit einem schlechteren Patientenoutcome einhergingen. Kim et al. [43] diskutierten, ob unter anderem anhand dieses Scores Patienten vor Therapiebeginn ausgewählt werden könnten, welche von einer ECMO-Behandlung profitieren könnten. Sie fanden signifikante Outcomeunterschiede von Patienten mit venös-arterieller und venovenöser ECMO in Abhängigkeit der Höhe des SAPS-II-Scores. Im hier untersuchten Patientenkollektiv stellten sich signifikante Unterschiede dagegen nicht zum Beginn der Therapie, sondern zum Therapieende dx dar. Sowohl der SAPS-II (dx: $34,4 \pm 12,9$ vs. $44,6 \pm 16,8$, $p = 0,034$) als auch der core-10-TISS (dx: $16,1 \pm 4,0$ vs. $18,7 \pm 4,4$, $p = 0,019$) unterschieden sich zum Zeitpunkt des ECMO-Therapieendes signifikant in den Kategorien 1 und 2.2. Beide Scores waren in Kategorie 1 niedriger. Für beide Scores wurden Cut-off-Werte identifiziert. Die Wahrscheinlichkeit, Kategorie 2.2 zugeordnet zu werden, war signifikant größer, wenn Patienten zum Zeitpunkt dx Werte von über 40 Punkten für den SAPS-II ($p = 0,035$ KI [0,523 – 0,912]) und über 16 Punkte für den Core-10-TISS ($p = 0,020$, KI [0,549-0,931]) aufwiesen. Darüber hinaus wurde zwischen den Zeitpunkten d0 und dx ein Scoreanstieg in Kategorie 2.2 beobachtet, in Kategorie 1 nahmen die Werte von beiden Scores im Behandlungsverlauf ab. Diese Beobachtung zeigt, dass die Ausprägung der erhobenen Scores nicht nur prognostische Relevanz zum Behandlungsbeginn, wie in der Literatur beschrieben, hat, sondern womöglich auch Einfluss auf die Identifikation eines geeigneten Zeitpunkts für ein erfolgreiches ECMO-Weanings haben könnte.

Außerdem gab es signifikante Punktwertunterschiede bei der Auswertung des RASS-Wertes zum Zeitpunkt dx+1. Kategorie 2.2 Patienten waren am Tag nach ECMO-Therapieende signifikant tiefer sediert ($-0,3 \pm 1,7$ vs. $-2,5 \pm 1,6$, $p = 0,018$) (Abb. 29, Anhang). Einerseits erleichtern sedierende Maßnahmen bei mechanisch beatmeten Patienten nicht nur die pflegerische Tätigkeit, sie reduzieren auch Angst- und Unruhezustände und den damit verbundenen erhöhten Sauerstoffbedarf. Andererseits können Sedativa die Dauer der mechanischen Beatmungstherapie und den Aufenthalt auf der Intensivstation signifikant verlängern [44]. Eine direkte Interaktion mit dem sedierten Patienten ist folglich nicht möglich, Rückschlüsse auf deren neurologischen Gesundheitszustand schwieriger zu evaluieren, resümieren Kress et al. ihre Studienergebnisse [44]. Eine individuelle Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses ist hinsichtlich dieser Ergebnisse obligat.

Den Zusammenhang zwischen SOFA-Score und Patientenoutcome untersuchten bereits mehrere Autoren und kamen zu differierenden Ergebnissen. Lindskov et al. [53] und Hsin et al. [35] beschrieben in ihren Studien Korrelationen bezüglich des SOFA-Scores und dessen prädiktiven

Wertes hinsichtlich des Patientenoutcomes. In der vorliegenden Arbeit konnte diesbezüglich und hinsichtlich eines erfolgreichen Weaningprozesses kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Lee et al. [50] fanden ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen SOFA-Score und dem Outcome der Patienten.

Medikamente

Zum Zeitpunkt d0 ließen sich nur kleine numerischen Unterschiede bei der Medikation erkennen. Nahezu alle Patienten erhielten beispielsweise sedierende Medikamente (95% vs. 100%, $p = 0,470$). Doch auch hier ließ sich ein Trend zwischen den Kategorien 1 und 2 zum Zeitpunkt dx erkennen. In Kategorie 1 war eine Abnahme der Medikamentengabe und -dosis von Sedativa, Vasopressoren und Inotropika mit Ausnahme von Immunsuppressiva zu erkennen. In Kategorie 2 stieg der prozentuale Anteil der Patienten, welche die erhobenen Medikamente erhielten (hier mit Ausnahme der Vasopressoren). Die Dosis von Noradrenalin war zu Behandlungsbeginn in Kategorie 1 höher, am Tag der ECMO-Terminierung in Kategorie 2. Ein signifikantes Ergebnis ist aufgrund der kleinen Fallzahl nicht gegeben und wäre bei einem Patientenkollektiv zu erwarten, welches eine fünffach größere Fallzahl aufweist. Ein großer numerischer Unterschied wurde bei dem Anteil immunsupprimierter Patienten entdeckt. In Kategorie 1 erhielten zu den Zeitpunkten dx und dx+1 37,5% der Patienten Immunsuppressiva, in Kategorie 2 70% ($p = 0,064$). Na et al. [64] demonstrierten in ihrer Studie, welche Auswirkung die Gabe immunsupprimierender Medikation auf das kurz- und langfristige Überleben von ECMO-Patienten hat. Laut der Autoren der 2020 veröffentlichten Studie mit 461 ECMO-Patienten hatten immunsupprimierte gegenüber immunkompetenten Patienten niedrigere kurzfristige Überlebensraten. Die Krankenhaussterblichkeit und die Sterblichkeitsraten in den folgenden sechs Monaten war erhöht. Darüber hinaus war die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen ECMO-Weanings reduziert. Hsin et al. [35] konnten vier Jahre zuvor ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Immunsuppression und Überlebensrate der Patienten unter ECMO-Therapie nachweisen.

Labor

Beim Vergleich der Laborwerte von Kategorie 1 und primären Weaningversagern (Kategorie 2) fiel auf, dass erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten zu Beginn der Therapie signifikant höhere Entzündungswerte in den Laboruntersuchungen aufwiesen. Parallel zu diesen Ergebnissen war bei Gegenüberstellung erfolgreich geweanter Patienten zu sekundären Weaningversagern diese Laborparameter am Tag d0 numerisch (CRP) und signifikant (Leukozyten) unterschiedlich. Die Leukozytenanzahl im Blut später erfolgreich geweanter Patienten war am Tag

d0 signifikant höher ($15,5 \pm 7,1$ vs. $10,3 \pm 5,0$ 109/l, $p = 0,047$). Eine Fallzahlberechnung ergab, dass bei einer Gruppengröße von 44 Patienten pro Kategorie auch ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der erhobenen CRP-Werte zu erwarten wäre. Diese lagen in Kategorie 1 ebenfalls numerisch über denen der Vergleichskategorie ($194,9 \pm 126,5$ vs. $142,1 \pm 101,4$ mg/l, $p = 0,274$). Die Ergebnisse legen nahe, dass ein initiales akutes Infektgeschehen ein potentieller Prädiktor für ein später erfolgreiches ECMO-Weaning sein könnte.

Ein weiterer, stark differierender Parameter war die Anzahl der Thrombozyten zum Zeitpunkt d0. Hier lagen die Werte sekundärer Weaningversager unter denen der Patienten in Kategorie 1 ($220,9 \pm 156,3$ vs. $146,1 \pm 74,1$ 109/l, $p = 0,151$). Gemäß Fallzahlrechnung wäre ab 32 Patienten pro Gruppe ein signifikantes Ergebnis zu erwarten. Innerhalb eines Tages nach ECMO-Therapieende wurde ein Anstieg der Thrombozytenwerte in Kategorie 1 beobachtet, in Kategorie 2.2 dagegen blieb der Wert im Mittel konstant. Lee et al. [51] verglichen in einer Studie die Laborwerte veno-venös-kanülierte ECMO-Patienten hinsichtlich eines erfolgreichen Weanings. Dabei betrachteten sie unter anderem Thrombozytenwerte zu verschiedenen Zeitpunkten und stellten fest, dass höhere Thrombozytenwerte vor ECMO-Therapiebeginn bzw. unmittelbar nach ECMO-Initiierung ein späteres erfolgreiches Weaning begünstigen. Auch unter veno-arterieller Kanülierung konnte diese Beobachtung gemacht werden [36]. Entgegen der Erwartung, dass erfolgreich von ECMO entwöhnbare Patienten höhere Hämoglobinwerte zeigen, bildete sich in diesem Studienkollektiv ein anderes Ergebnis ab. Der mittlere Hämoglobinwert war in Kategorie 1 am Tag dx signifikant niedriger ($8,8 \pm 1,0$ vs. $10,0 \pm 1,7$ g/dl, $p = 0,047$). Inwiefern Patienten Blutprodukte im Zusammenhang mit der ECMO-Therapie erhielten und sich diese auf das Outcome der Patienten auswirkten, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht. Daher kann retrospektiv nicht differenziert werden, ob die zu den Zeitpunkten der Erhebung gemessenen Hämoglobinwerte oder die Gabe von Blutprodukten bei zuvor sehr niedrigen Messwerten in dieser Studie Einfluss auf das Patientenoutcome hatten.

Auf die Diskussion der vorliegenden NT-pro-BNP-Werte in Kategorien 1 und 2.2 wurde aufgrund der kleinen Fallzahl bewusst verzichtet.

Beatmung

Die Betrachtung der Beatmungsparameter ergab zum Zeitpunkt d0 keine Unterschiede zwischen den Kategorien 1 und 2.2. Bei Analyse der Anzahl invasiv-beatmeter Patienten und deren Beatmungseinstellungen im Behandlungszeitraum ließ sich jedoch ein Trend erkennen. Kategorie 1 Patienten wurden im Verlauf der Behandlung eher von einer invasiven Beatmung entwöhnt. Zudem benötigten sie zum Zeitpunkt dx tendenziell niedrigere Beatmungsdrücke in

Form von inspiratorischem Beatmungsdruck ($19,5 \pm 5,4$ vs. $21,3 \pm 1,9$ cm H₂O, $p = 0,283$) (Fallzahlrechnung: 60 Patienten pro Gruppe) und niedrigere Driving-pressures ($9,4 \pm 6,3$ vs. $12,3 \pm 5,2$ cm H₂O, $p = 0,173$) (Fallzahlrechnung: 38 Patienten pro Gruppe). Vor allem auch am Folgetag nach ECMO-Explantation zeigte sich in Kategorie 1 eine Verbesserung der Beatmungsparameter im Sinne eines Absinkens der Beatmungsdrücke. Diese Beobachtung konnte in Kategorie 2.2 nur bedingt gemacht werden. Eine Reduktion des Plateaudrucks fand im Verlauf der Behandlung bei beiden Gruppen statt, in Kategorie 2.2 gab es 24 Stunden nach ECMO-Entfernung jedoch wieder einen Anstieg des PEEPs, ein möglicher Hinweis auf eine Verschlechterung der Beatmungssituation nach ECMO-Dekanülierung.

Ob ein Weaning von invasiver Beatmung dem Weaning von ECMO vorgezogen werden soll, ist zum heutigen Zeitpunkt ungeklärt. Die meisten Zentren, die 2014 an einer Querschnittsbefragung von Marhong et al. [60] teilnahmen, gaben an, dass sie das Weaning von ECMO einem Weaning von invasiver Beatmung vorzogen. Zusätzlich gaben sie an, dass nur 27% der Befragten ein einheitliches Beatmungsprotokoll für invasiv beatmete Patienten an ECMO verwendeten. Ob ein Weaning der invasiven Beatmung dem Weaning von ECMO vorgezogen werden sollte, kann anhand der Daten der vorliegenden Studie nicht beantwortet werden.

Blutgasanalyse (BGA)

Die Auswertung der Blutgasanalysewerte zeigte beim Vergleich der Kategorie 1 und 2.2, dass signifikante Unterschiede sowohl zum Beginn als auch am Tag nach Therapieende bestanden. Hier fiel auf, dass Patienten in Kategorie 1 zu Therapiebeginn eher hohe Bikarbonat ($27,5 \pm 6,4$ vs. $23,6 \pm 2,6$ mmol/l, $p = 0,0,18$) und Base Excess-Werte ($3,0 \pm 6,8$ vs. $-0,9 \pm 3,0$ mmol/l, $p = 0,028$) aufwiesen. Zusätzlich lag der pH-Wert in dieser Kategorie am Tag nach ECMO-Therapieende signifikant über dem mittleren pH-Wert von Kategorie 2.2 ($7,430 \pm 0,1$ vs. $7,380 \pm 0,1$, $p = 0,018$). Dies könnte darauf hinweisen, dass Patienten von basischen Blutwerten profitieren könnten. Na et al. [63] untersuchten in einem zwei Stunden andauernden Zeitraum ohne Gasfluss die Blutgaswerte ihrer Patienten. Sie schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine fehlende Änderung der Blutgaswerte, also eine Wertstabilität, in diesem Behandlungsstadium eine Möglichkeit zur Identifikation des Weaningzeitpunktes von ECMO sein könne. Nicht signifikant, aber numerisch deutlich different, war die Ausprägung der Laktatwerte in den Gruppen zum Zeitpunkt dx ($1,1 \pm 0,5$ vs. $2,0 \pm 2,2$ mmol/l, $p = 0,181$) und dx+1 ($1,0 \pm 0,4$ vs. $2,3 \pm 3,4$ mmol/l, $p = 0,113$). Hier zeigten Patienten in Kategorie 2.2 einen Anstieg des Wertes, während der Wert in Kategorie 1 weiter abnahm. Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Laktatwertes und des Patientenoutcomes bzw. einer erhöhten Mortalität wurde

bereits in Kapitel 5.1 diskutiert. Er könnte ebenfalls bei der Differenzierung zwischen später erfolgreichen Weaning und sekundärem Weaningversagen eine wichtige Rolle spielen.

ECMO

Interessanterweise konnten hinsichtlich der erhobenen ECMO-Parameter trotz teils numerisch erkennbarer Differenzen keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden. Tendenziell zeigten jedoch Patienten in Kategorie 2.2 über den gesamten Behandlungszeitraum prozentual mehr Zeiten mit hohen Blut- und Gasflusseinstellungen bei sehr ähnlicher Gesamtbehandlungszeit. Ähnliche Beobachtungen konnte auch in den letzten sieben Tagen vor ECMO-Entwöhnung gemacht werden. Hier wurde deutlich, dass erfolgreich von ECMO entwöhnte Patienten in den letzten 168 Behandlungsstunden an ECMO mehr Zeit mit moderaten Flusswerten behandelt wurden (Gasfluss $\leq 1 / \leq 2$ l/min; Blutfluss ≤ 3 l/min), spätere sekundäre Weaningversager hingegen in der letzten Behandlungswoche niedrigere ECMO-Flusswerte aufwiesen.

In den letzten 24 Stunden vor ECMO-Entwöhnung lag die Zeit ohne Gasfluss in Kategorie 2.2 höher als in Kategorie 1 ($8,5 \pm 7,6$ vs. $12,6 \pm 9,1$ h, $p = 0,235$). Außerdem fiel auf, dass hinsichtlich der verwendeten Kategorisierung für ein erfolgreiches ECMO-Weaning nicht die absolute Höhe der ECMO-Flüsse eine entscheidende Rolle spielte, sondern die Relation zwischen den Werten zu Behandlungsbeginn und -ende. So war der Δ -Gasflusswert in Kategorie 1 tendenziell höher ($-3,58 \pm 2,86$ vs. $-1,45 \pm 3,48$ l/min, $p = 0,173$). Kategorie 1 Patienten starteten mit höheren Gasflusswerten in die Behandlung und wiesen zum Zeitpunkt dx durchschnittlich niedrigere Gasflusswerte auf. Dieser Auswertung zufolge sollten also nicht alleinig die absoluten Flusswerte über den Dekanülierungszeitpunkt entscheiden, sondern vielmehr das Verhältnis der Flusszeiten über den Behandlungszeitraum. Eine Phase mit sehr niedrigen Flusszeiten könnte demnach zwar wegweisend für ein potentiell erfolgreiches Weaning von ECMO sein, dieses sollte jedoch individuell abgewogen werden. In der Literatur gilt eine Phase ohne verwendeten Gasfluss (Sweep-gas-off-Trial) oftmals als Weaningindikator (Tabelle 54, Anhang). Doch nicht nur die Höhe des Gasflusses scheint bei der Identifikation des optimalen Weaningzeitpunktes relevant zu sein, auch andere Faktoren scheinen eine entscheidende Rolle zu spielen. AL-Fares et al. [1] untersuchten Einflussfaktoren für sicheres Weaning von ECMO im Zeitraum des Sweep-gas-off-Trials. Sie beschrieben, dass in ihrer Studie Herz- und Atemfrequenz sowie Tidalvolumen im Zeitraum des Sweep-gas-off-Trials einen Einfluss auf eine sichere Entwöhnung von ECMO hatten und damit Rückschlüsse auf einen potentiell erfolgreiches Weaning geben könnten. In der vorliegenden Studie konnte zwischen den Kategorien 1

und 2.2 kein signifikanter Unterschied in der Stundenanzahl ohne stattgehabten Gasfluss detektiert werden, wobei zu erwähnen ist, dass nicht alle Patienten vor Dekanülierung ein Sweep-gas-off-Trial über 24 Stunden erhielten. Der Einfluss eines 24 Stunden andauernden Sweep-gas-off-Trials auf einen Weaningerfolg ist anhand der vorliegenden Daten daher nicht zu ermitteln. Ein strukturierter Sweep-gas-off-Trial könnte ein Ansatz zur Detektion möglicher Weaningversager und Gegenstand weiterer Studien sein.

Zeit nach ECMO

Bislang galten vor allem alleiniges Überleben und eine sichere Dekanülierung von ECMO als Maßstab für einen gelungenen Weaningprozess und waren Forschungsgegenstand vieler Studien. Inwieweit ein solcher Weaningerfolg als wirklich erfolgreich zu werten ist, bleibt umstritten. Heuts et al. [34] definierten den Zeitraum zwischen primär erfolgreichem Weaning von ECMO und sekundärem Versterben im Krankenhaus als „ECMO gap“ – eine „ECMO Lücke“. Sie werteten Daten aus insgesamt 24 Studien zu venovenöser-ECMO aus und kamen zu dem Ergebnis, dass 12,7% der 975 untersuchten Patienten zwar primär von ECMO entwöhnt werden konnten, jedoch im Anschluss an die Behandlung im Krankenhaus verstarben. Dabei fokussierten sie sich auf den Behandlungsabschnitt nach stattgefundenem Weaning. Letztendlich kamen sie zu der Erkenntnis, dass auch nach einem primären Weaningerfolg von ECMO eine signifikante Anzahl an Patienten im Krankenhaus verstarb. Auch in der hier vorliegenden Studie lag der Anteil sekundärer Weaningversager an primär erfolgreich geweanteten Patienten bei 20%.

Zusammenfassung

Die Frage, welche Faktoren letztendlich ein erfolgreiches ECMO-Weaning begünstigen oder voraussagen könnten, kann in dieser Arbeit nicht abschließend geklärt werden und sollte in Folgestudien mit größeren Fallzahlen weiter untersucht werden. Aufgrund der kleinen Fallzahl in Kategorie 2.2 wurden wenige signifikante Ergebnisse zur Identifikation eines geeigneten Weaningzeitpunktes gefunden. Die Beatmungs- oder ECMO-Behandlungsdauer unterschied sich hinsichtlich eines Weaningerfolges nicht signifikant. Auffällig war jedoch, dass Patienten in Kategorie 2.2 zum Zeitpunkt der Dekanülierung hämodynamisch instabiler waren und einen höheren intensivmedizinischen Behandlungsbedarf bei schlechterer pulmonaler Regeneration benötigten. Zum Zeitpunkt der Dekanülierung sollte diesen Ergebnissen zufolge der zu weanende Patient sowohl pulmonal als auch extrapulmonal stabilisiert und im Idealfall neurologisch adäquat, nicht sediert und hämodynamisch stabil sein. Eine Verschlechterung der Beatmungsparameter innerhalb eines Tages nach ECMO-Weaning deutete in dieser Studie auf ein darauffolgendes sekundäres Weaningversagen hin.

5.3 Schlussfolgerungen

Trotz der zunehmenden Veröffentlichung verschiedener Weaningprotokolle existiert bislang kein allgemeingültiges ECMO-Weaningprotokoll. Die behandelnden Zentren entscheiden individuell über den Zeitpunkt und die Art und Weise des Weanings von ECMO. Umso wichtiger erscheint die weitere Forschung zur Identifikation klinisch relevanter Prädiktoren für ein erfolgreiches Weaning vom ECMO.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aufgrund ihres retrospektiven Charakters sowie der geringen Fallzahl in der Gruppe der sekundären Weaningversager (Kategorie 2.2) hypothesengenerierend. Jedoch weisen die Daten darauf hin, dass eine systemische klinische Stabilisierung und nicht nur eine Besserung des respiratorischen Versagens, sowie ein reduzierter intensivmedizinischer Unterstützungsbedarf Voraussetzungen für einen nachhaltigen Weaningserfolg sein könnten.

Inwiefern eine Verlängerung der ECMO-Therapiedauer bis zu einer systemischen Stabilisierung in der Lage wäre, das Risiko für ein sekundäres Weaningversagen zu reduzieren, kann durch die vorliegende Arbeit nicht beurteilt werden. Ebenso bleibt unklar, ob eine systemische Stabilisierung im betreffenden Kollektiv überhaupt realisierbar ist bzw. durch eine verlängerte ECMO-Therapie begünstigt werden könnte, oder ob eine Verlängerung der ECMO-Therapie mit den damit einhergehenden Risiken das Therapieergebnis sogar negativ beeinflusst werden könnte.

Die Dauer der ECMO-Behandlung sollte nach Erkenntnissen dieser Arbeit eher nicht als Entscheidungskriterium über die Notwendigkeit eines baldigen Weanings herangezogen werden.

6 Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Abkürzungen

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen/Kontraindikationen für den Einsatz veno-venöser ECMO [80]	8
Tabelle 2: Berlin-Definition des ARDS [79]	9
Tabelle 3: Schweregrade des ARDS nach BERLIN-Definition [79].....	10
Tabelle 4: Internationale (Beatmungs-)Weaningklassifikation [9].....	14
Tabelle 5: Übersicht über erhobenen Daten und Erhebungszeitpunkte	17
Tabelle 6 Übersicht über erhobene Substanzklassen und Wirkstoffe	19
Tabelle 7: Übersicht über erhobene Beatmungsformen und Beatmungsmodi.....	20
Tabelle 8:Baselinedaten zu Beginn der ECMO-Therapie des Patientenkollektives	22
Tabelle 9: Mortalitäts-, Lungentransplantations-, Dialysetherapie-, Beatmungs- und Weaningrate im Patientenkollektiv	22
Tabelle 10: Mittlere Behandlungsdauer an ECMO, mit invasiver Beatmungs- und Dialysetherapie sowie Überlebenszeit bis zum letzten Follow-up.....	23
Tabelle 11: Beatmungsformen zu Therapiebeginn, -ende und einen Tag nach Therapieende im Patientenkollektiv.....	26
Tabelle 12: Stammdaten in den Weaningkategorien.....	29
Tabelle 13: Überlebensrate und ECMO-Therapiedauer in den Weaningkategorien	30
Tabelle 14: Behandlungszeit an ECMO in Tagen.....	30
Tabelle 15: Übersicht über die dokumentieren pulmonalen Vorerkrankungen in den Weaningkategorien.....	32
Tabelle 16: Invasive Beatmungstherapie zum jeweiligen ECMO-Therapiezeitpunkt.....	33
Tabelle 17: Cut-Offs zur Beatmungsdauer vor ECMO-Anlage.....	33
Tabelle 18: Dialysetherapie zum jeweiligen ECMO-Therapiezeitpunkt	34
Tabelle 19: Behandlungszeit mit invasiver Beatmung und Dialyse in Tagen	34

Tabelle 20: Übersicht über die Weaningkategorien und die zu den erhobenen Zeitpunkten eingesetzte Medikation mit Immunsuppressiva, Sedativa, Vasopressoren und Inotropika ...	36
Tabelle 21: Übersicht der Medikamentendosen zu den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien.....	38
Tabelle 22: Verteilung der Score-Punkte zu den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien.....	39
Tabelle 23: Vergleich der Vitalparameter in den Weaningkategorien.....	41
Tabelle 24: Laborwerte zu den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien.....	44
Tabelle 25: Differenzen der Laborwerte zwischen den erhobenen Zeitpunkten in den Weaningkategorien 1 und 2.....	45
Tabelle 26: Blutgasanalysewerte (BGA) der Weaningkategorien	46
Tabelle 27: Beatmungswerte und -einstellungen zu den erhobenen Zeitpunkten.....	48
Tabelle 28: Höhe der ECMO-Blut- bzw. Gasflüsse zu Beginn und Ende der ECMO-Therapie in den Weaning-Kategorien	49
Tabelle 29: Stammdaten der Weaningkategorien 1 und 2.2	50
Tabelle 30: Überlebensrate und ECMO-Therapiedauer in den Weaningkategorien 1 und 2.2	51
Tabelle 31: Behandlungszeit an ECMO und Überlebenszeit bis zum letzten Follow-up in Tagen	51
Tabelle 32: Langzeit-Follow-up der Kategorien 1 und 2.2.....	52
Tabelle 33: Dokumentierte pulmonale Vorerkrankungen in den Weaningkategorien 1 und 2.2	52
Tabelle 34: Invasive Beatmungstherapie in den Kategorien 1 und 2.2.....	53
Tabelle 35: Cut-Offs zur Beatmungsdauer vor ECMO-Anlage.....	54
Tabelle 36: Dialysetherapie zum jeweiligen ECMO-Therapiezeitpunkt	54
Tabelle 37: Behandlungszeit mit invasiver Beatmung und Dialyse in Tagen	54
Tabelle 38: Übersicht in den Kategorien 1 und 2.2, ob zu den erhobenen Zeitpunkten unten genannte Medikation bestand.....	56
Tabelle 39: Medikamentendosen in den Weaningkategorien 1 und 2.2	57

Tabelle 40: Verteilung der Score-Punkte	59
Tabelle 41: Vitalparameter der Weaningkategorien 1 und 2.2	61
Tabelle 42: Δ -Werte des mittleren arteriellen Blutdrucks der Weaningkategorien 1 und 2.2 .	62
Tabelle 43: Laborwerte der Kategorien 1 und 2.2	64
Tabelle 44: Entwicklung der Laborwerte im Behandlungsverlauf der Weaningkategorien 1 und 2.2.....	65
Tabelle 45: Blutgasanalysewerte der Kategorien 1 und 2.2.....	66
Tabelle 46: Beatmungseinstellungen der Weaningkategorien 1 und 2.2.....	68
Tabelle 47: Blut- und Gasflusshöhe zu Beginn und Ende der ECMO-Therapie in den Weaningkategorien 1 und 2.2.....	69
Tabelle 48: Differenz der Blut- und Gasflüssen vom Beginn und Ende der ECMO-Therapie	70
Tabelle 49: Gesamtzeit mit niedrigen Flussraten während der ECMO-Therapie in den Weaningkategorien 1 und 2.2.....	70
Tabelle 50: Prozentualer Anteil von niedrigen Blut- und Gasfluss über gesamte Therapiedauer	70
Tabelle 51: Absolute Stundenanzahl ohne Gasfluss in den letzten 24 Stunden vor ECMO-Weaning	70
Tabelle 52: Absolute Flusszeiten in den letzten 7 Tagen vor Therapieende.....	71
Tabelle 53: Prozentualer Anteil der Patienten, die unmittelbar vor ECMO-Weaning bzw. in den letzten 24 Stunden vor ECMO-Weaning keinen Gasfluss hatten	71
Tabelle 54: Weaningprotokolle von venovenöser-ECMO verschiedener Autoren	116
Tabelle 55: SAPS-II [52].....	117
Tabelle 56: Core-10-TISS [21] [13].....	119
Tabelle 57: Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) [83].....	120
Tabelle 58: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [82].....	121

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 (A/B): Schematischer Aufbau konventioneller (A) und bicavaler Kanülierung (B) an ECMO Abkürzungen: Oxy (Oxygenator); Pu (Pumpe); Rot (Sauerstoffreiches Blut); Blau (Sauerstoffarmes Blut); Lila (Mischblut).....	5
Abb. 2 (A/B): Schematische Darstellung veno-venöser (A) und veno-arterieller Kanülierung (B) an ECMO Abkürzungen: Oxy (Oxygenator); Pu (Pumpe); Rot (Sauerstoffreiches Blut); Blau (Sauerstoffarmes Blut); Lila (Mischblut)	6
Abb. 3: Flussdiagramm zur Verteilung der Ein- und Ausschlusskriterien	21
Abb. 4: Übersicht über Krankheitsverteilung pulmonaler Vorerkrankungen im Patientenkollektiv.....	24
Abb. 5 (A/B): Absoluter (A) und prozentualer (B) Anteil der Patienten, welche zu den erhobenen Zeitpunkten keine Beatmungstherapien erhielten bzw. nicht-invasiv oder invasiv beatmet wurden	26
Abb. 6: (A/B): Absoluter (A) und prozentualer (B) Anteil der Patienten, die zu den erhobenen Zeitpunkten eine Dialysetherapie erhielten.....	27
Abb. 7: Einteilung der Patienten in die Weaningkategorien „Erfolgreiches Weaning“ (Kat. 1), und „primäres Weaningversagen“ (Kat. 2.1) bzw. „sekundäres Weaningversagen“ (Kat. 2.2)	28
Abb. 8 (A/B): Kaplan-Meier-Graph: Übersicht über das kumulative Überleben im Zeitraum 0-60 Tage (A) und 0-1095 Tage (B) nach ECMO-Therapieende in den Weaningkategorien 1 und 2.....	31
Abb. 9 (A/B): Prozentualer Anteil der Patienten, die zu den erhobenen Zeitpunkten eine invasive Beatmungstherapie (A) oder Dialysetherapie (B) erhielten.....	35
Abb. 10 (A/B): Prozentualer Anteil der Patienten in den Weaningkategorien, die zu den erhobenen Zeitpunkten Sedativa (A) oder Vasopressoren (B) erhielten.....	37
Abb. 11: Verlauf der Noradrenalinindosis in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2 (rot).....	38
Abb. 12: Verlauf der SAPS-II (A), Core-10-TISS (B), SOFA (C) und RASS-Punktwerte (D) in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2 (rot) über den Behandlungszeitraum.....	40

Abb. 13: Verlauf des systolischen (SAP), diastolischen (DAP) und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2 (rot) über den Behandlungsverlauf.....	42
Abb. 14: ROC-Kurve (blau) und Diagonale (rot): Cut-Off-Wert des mittleren arteriellen Blutdrucks bei 70 mmHg, Bezugsvariable erfolgreiches ECMO-Weaning	42
Abb. 15: Verteilung der Weaningkategorien 1 und 2 bei einem MAP-Cut-Off-Wert von 70 mmHg zum Zeitpunkt des Therapieendes (dx).....	43
Abb. 16: C-reaktive Protein-Werte (A) und NT-pro-BNP-Werte (B) im Verlauf der Behandlung in den Kategorien 1 (grün) und 2 (rot)	45
Abb. 17: Verlauf des Laktatwerts in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2 (rot).....	47
Abb. 18: Verlauf der Tidalvolumenwerte (A) und Werte des driving pressures (B) in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2 (rot)	49
Abb. 19: Prozentualer Anteil der Patienten in den Kategorien 1 und 2.2, die zu den erhobenen Zeitpunkten eine invasive Beatmungstherapie (A) oder Dialysetherapie (B) erhielten.....	55
Abb. 20: Prozentualer Anteil der Patienten in den Kategorien 1 und 2.2, die zu den erhobenen Zeitpunkten Sedativa (A) oder Vasopressoren (B) erhielten	56
Abb. 21: Höhe der Noradrenalinosis zu den Zeitpunkten d0, dx und dx+1 in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau).....	58
Abb. 22 (A/B): Verteilung der Patienten nach mittels Youden-Index identifizierten SAPS-II (A) und core-10-TISS (B) Cut-off-Werten zum Zeitpunkt dx.....	60
Abb. 23: Verlauf der SAPS-II (A), core-10-Tiss (B), SOFA (C) und RASS-Punktwerte (D) in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau) über den Behandlungszeitraum	60
Abb. 24: Verlauf des systolischen (SAP) (A) und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) (B) in den Weaning-Kategorien 1 (grün) und 2.2 (blau).....	62
Abb. 25: Verteilung der Patienten nach mittels Youden-Index identifizierten MAP-Cut-off-Werten zum Zeitpunkt dx+1	63
Abb. 26: C-reaktive Protein-Werte (A) und NT-pro-BNP-Werte (B) im Verlauf der Behandlung in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau)	65
Abb. 27: Verlauf des Laktatwerts in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau).....	67

Abb. 28: Blut- und Gasflusswerte zum Zeitpunkt d_0 und d_x in den Weaningkategorien 1 (grün) und 2.2 (blau) 71

Abb. 29: Verteilung der RASS-Werte in den Weaningkategorien 1 und 2.2 zum Zeitpunkt d_{x+1} 122

6.3 Abkürzungsverzeichnis

°C.....	Grad Celsius
µg.....	Mikrogramm
Δ.....	Delta (Differenz)
A.....	Arteria
a.....	annus (Jahre)
Abb.....	Abbildung
ARDS.....	Acute Respiratory Distress Syndrome
BE.....	Base Excess
BMI	Body Mass Index
CA.....	Kalifornien
CLAD.....	„chronic lung allograft dysfunction (chronische Transplantatabstoßung der Lunge
cm.....	Zentimeter
cmH ₂ O.....	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD.....	„chronic obstructiv epulmonary disease“ (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP.....	C-reaktives Protein
CRRT.....	kontinuierliche Nierenersatzverfahren
CTEPH.....	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DAP.....	diastolischer arterieller Blutdruck
dl.....	Deziliter
ECMO.....	extrakorporaler Membranoxygenator
EGPA.....	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS.....	Glasgow Coma Scale
ICU.....	Intesive care unit/Intensivstation

ILD.....	Interstitial Lung Disease (Interstitielle Lungenerkrankung)
IMV.....	invasive Beatmungstherapie
et al.....	et alia (unter anderen)
ggf.	gegebenenfalls
Hb.....	Hämoglobin
Kat.....	Kategorie
kg.....	Kilogramm
Kum.....	Kumuliert
l.....	Liter
LPM.....	Liter per minute
m.....	Meter
MAP.....	mittlerer arterieller Blutdruck
Max.....	Maximum
ml.....	Milliliter
mg.....	Milligramm
Min.....	Minimum
min.....	Minute
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
mmol.....	Millimol
n.....	Anzahl
NIV.....	nicht-invasive Beatmungstherapie
NT-pro-BNP.....	NT-pro- Brain Natriuretic Peptide
O ₂	Sauerstoff
P _a CO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAH.....	Pulmonal arterielle Hypertonie
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

Pat.....	Patienten
pECLA.....	pumpless extracorporeal lung assist
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
pg.....	Pikogramm
P _{insp}	Inspirationsdruck
p-Wert.....	Signifikanzwert
RASS-Score.....	Richmond Agitation Sedation Scale
Resp.....	respiratorisch
SAP.....	systolischer arterieller Blutdruck
SAPS-II-Score.....	Simplified Acute Physiology Score
SGOT.....	sweep gas off trial
Sign.....	signifikant
SOFA-Score.....	Sequential Organ Failure Assessment-Score
Systl.....	Systolisch
TISS-Score.....	Therapeutic Intervention Scoring System
UdS.....	Universität des Saarlandes
UKS.....	Universitätsklinikum des Saarlandes
USA.....	United States of America
V.....	Vena
va.....	veno-arteriell
vs.....	versus
vv.....	veno-venös
WA.....	Washington
Weaning.....	Entwöhnung

7 Literaturverzeichnis

1. Al-Fares AA, Ferguson ND, Ma J, Cypel M, Keshavjee S, Fan E, Sorbo LD (2021) Achieving Safe Liberation During Weaning From VV-ECMO in Patients With Severe ARDS: The Role of Tidal Volume and Inspiratory Effort. *CHEST* 160:1704–1713
2. Al-Soufi S, Buscher H, Nguyen ND, Rycus P, Nair P (2013) Lack of association between body weight and mortality in patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 39:1995–2002
3. Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, Vincent J-L, De Backer D, Silvio Taccone F (2016) The Impact of Renal Failure and Renal Replacement Therapy on Outcome During Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy: ECMO AND RENAL REPLACEMENT THERAPY. *Artif Organs* 40:746–754
4. Baek MS, Chung CR, Kim HJ, Cho WH, Cho Y-J, Park S, Park SY, Kang BJ, Kim J-H, Park SH, Oh JY, Sim YS, Hong S-B (2018) Age is major factor for predicting survival in patients with acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation: a Korean multicenter study. *J Thorac Dis* 10:1406–1417
5. Banfi C, Pozzi M, Siegenthaler N, Brunner M-E, Tassaux D, Obadia J, Bendjelid K, Giraud R (2016) Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: cannulation techniques. *J Thorac Dis* 8:
6. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, Bartlett RH, Tonna JE, Hyslop R, Fanning JJ, Rycus PT, Hyer SJ, Anders MM, Agerstrand CL, Hryniewicz K, Diaz R, Lorusso R, Combes A, Brodie D, Alexander P, Barrett N, Bělohávek J, Fisher D, Fraser J, Hssain AA, Jung JS, McMullan M, Mehta Y, Ogino MT, Paden ML, Shekar K, Stead C, Abu-Omar Y, Agnoletti V, Akbar A, Alfoudri H, Alviar C, Aronsky V, August E, Auzinger G, Aveja H, Bakken R, Balcells J, Bangalore S, Barnes BW, Bautista A, Bellows LL, Beltran F, Benharash P, Benni M, Berg J, Bertini P, Blanco-Schweizer P, Brunsvold M, Budd J, Camp D, Caridi-Scheible M, Carton E, Casanova-Ghosh E, Castleberry A, Chipongian CT, Choi CW, Circelli A, Cohen E, Collins M, Copus S, Coy J, Crist B, Cruz L, Czuczwar M, Daneshmand M, Ii DD, Cruz KD la, Devers C, Duculan T, Durham L, Elapavaluru S, Kraemer CVE, Filho EC, Fitzgerald J, Foti G, Fox M, Fritschen D, Fullerton D, Gelandt E, Gerle S, Giani M, Goh SG, Govener S, Grone J, Guber M, Gudzenko V, Gutteridge D, Guy J, Haft J, Hall C, Hassan IF, Herrán R, Hirose H, Ibrahim AS, Igielski D, Ivascu FA, Blasco JI, Jackson J, Jain H, Jaiswal B, Johnson AC, Juryneć JA, Kellter NM, Kohl A, Kon Z, Kredel M, Kriska K, Kunavarapu C, Lansink-Hartgring O, LaRocque J, Larson SB, Layne T, Ledot S, Lena N, Lillie J, Lotz G, Lucas M, Ludwigson L, Maas JJ, Maertens J, Mast D, McCardle S, McDonald B, McLarty A, McMahan C, Meybohm P, Meyns B, Miller C, Neto FM, Morris K, Muellenbach R, Nicholson M, O'Brien S, O'Keefe K, Ogston T, Oldenburg G, Oliveira FM, Opper E, Pardo D, Pardo D, Parker SJ, Pedersen FM, Pellicchia C, Pelligrini JAS, Pham TTN, Phillips AR, Pirani T, Piwowarczyk P, Plambeck R, Pruett W, Quandt B, Ramanathan K, Rey A, Reyher C, Brio JR del, Roberts R, Roe D, Roeleveld PP, Rudy J, Rueda LF, Russo E, Ballesteros JS, Satou N, Saueressig MG, Saunders PC, Schlotterbeck M, Schwarz P, Scriven N, Serra A, Shamsah M, Sim L, Smart A, Smith A, Smith D, Smith M, Sodha N, Sonntagbauer M, Sorenson M, Stallkamp EB, Stewart A, Swartz K, Takeda K, Thompson S, Toy B, Tuazon

- D, Uchiyama M, Udeozo OI, Poppel S van, Ventetuolo C, Vercaemst L, Chau NVV, Wang I-W, Williamson C, Wilson B, Winkels H (2020) Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet* 396:1071–1078
7. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, for the LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315:788
 8. Belliato M, Cremascoli L, Epis F, Ferrari F, Quattrone MG, Malfertheiner MV, Broman LM, Aliberti A, Taccone FS, Iotti GA, Lorusso R (2021) Carbon Dioxide Elimination During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Weaning: A Pilot Study. *ASAIO J* 67:700–708
 9. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, Pearl R, Silverman H, Stanchina M, Vieillard-Baron A, Welte T (2007) Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 29:1033–1056
 10. Bréchet N, Mastroianni C, Schmidt M, Santi F, Lebreton G, Hoareau A-M, Luyt C-E, Chommeloux J, Rigolet M, Lebbah S, Hekimian G, Leprince P, Combes A (2018) Retrieval of severe acute respiratory failure patients on extracorporeal membrane oxygenation: Any impact on their outcomes? *J Thorac Cardiovasc Surg* 155:1621-1629.e2
 11. Broman LM, Malfertheiner MV, Montisci A, Pappalardo F (2018) Weaning from venovenous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it. *J Thorac Dis* 10:S692–S697
 12. Burns KEA, Rizvi L, Cook DJ, Lebovic G, Dodek P, Villar J, Slutsky AS, Jones A, Kapadia FN, Gattas DJ, Epstein SK, Pelosi P, Kefala K, Meade MO, Canadian Critical Care Trials Group (2021) Ventilator Weaning and Discontinuation Practices for Critically Ill Patients. *JAMA* 325:1173–1184
 13. Burrell AJC, Pilcher DV, Pellegrino VA, Bernard SA (2018) Retrieval of Adult Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation by an Intensive Care Physician Model. *Artif Organs* 42:254–262
 14. Cheng Y-T, Wu M-Y, Chang Y-S, Huang C-C, Lin P-J (2016) Developing a simple pre-interventional score to predict hospital mortality in adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Medicine (Baltimore)* 95:e4380
 15. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378:1965–1975

16. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, Dechartres A, Elbourne D (2020) ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med* 46:2048–2057
17. Crotti S, Bottino N, Spinelli E (2018) Spontaneous breathing during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 10:S661–S669
18. Datzmann T, Träger K (2018) What about prognostic outcome parameters in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) treated with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO)? *J Thorac Dis* 10:S2057–S2061
19. Deatrck KB, Mazzeffi MA, Galvagno SMJ, Tesoriero RB, Kaczoroswki DJ, Herr DL, Dolly K, Rabinowitz RP, Scalea TM, Menaker J (2020) Outcomes of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation When Stratified by Age: How Old Is Too Old? *ASAIO J* 66:946–951
20. Devasagayaraj R, Cavarocchi NC, Hirose H (2018) Does acute kidney injury affect survival in adults with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation? *Perfusion* 33:375–382
21. Dres M, Dubé B-P, Mayaux J, Delemazure J, Reuter D, Brochard L, Similowski T, Demoule A (2017) Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 195:57–66
22. Francischetti IMB, Szymanski J, Rodriguez D, Heo M, Wolgast LR (2017) Laboratory and clinical predictors of 30-day survival for patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): 8-Year experience at Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center. *J Crit Care* 40:136–144
23. Franssen FME, O'Donnell DE, Goossens GH, Blaak EE, Schols AMWJ (2008) Obesity and the lung: 5 · Obesity and COPD. *Thorax* 63:1110–1117
24. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G (2012) Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 185:763–768
25. Funk G-C, Anders S, Breyer M-K, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, Hinterholzer G, Kohansal R, Schuster R, Schwarzmaier-D'Assie A, Valentin A, Hartl S (2010) Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J* 35:88–94
26. Galvagno SMJ, Pelekhaty S, Cornachione CR, Deatrck KB, Mazzeffi MA, Scalea TM, Menaker J (2020) Does Weight Matter? Outcomes in Adult Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation When Stratified by Obesity Class. *Anesth Analg* 131:754–761

27. Gannon WD, Stokes JW, Bloom S, Sherrill W, Bacchetta M, Rice TW, Semler MW, Casey JD (2021) Safety and Feasibility of a Protocolized Daily Assessment of Readiness for Liberation From Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Chest* 160:1693–1703
28. Giani M, Redaelli S, Siragusa A, Fumagalli B, Rona R, Foti G (2021) Extracorporeal Gas Exchange for Acute Respiratory Distress Syndrome: Open Questions, Controversies and Future Directions. *Membranes* 11:172
29. Grant AA, Hart VJ, Lineen EB, Badiye A, Byers PM, Patel A, Vianna R, Koerner MM, El Banayosy A, Loebe M, Ghodsizad A (2018) A Weaning Protocol for Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation With a Review of the Literature: VV ECMO WEANING PROTOCOL. *Artif Organs* 42:605–610
30. Guihaire J, Owyang C g, Madhok J, Laverdure F, Gaillard M, Girault A, Lebreton G, Mercier O (2020) Specific Considerations for Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation During Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *ASAIO J* 66:1069–1072
31. Gutsche JT, Mikkelsen ME, McCarthy FH, Miano TA, Vernick WJ, Ramakrishna H, Patel PA, Augoustides Y, Szeto WY, Desai ND, Lane-Fall MB, Williams ML (2017) Venovenous Extracorporeal Life Support in Hemodynamically Unstable Patients with ARDS. *Anesth Analg* 124:846–848
32. Hayes D, Kukreja J, Tobias JD, Ballard HO, Hoopes CW (2012) Ambulatory venovenous extracorporeal respiratory support as a bridge for cystic fibrosis patients to emergent lung transplantation. *J Cyst Fibros* 11:40–45
33. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care*. 2015 Aug 5;19(1):274. doi: 10.1186/s13054-015-0993-7. PMID: 26242743; PMCID: PMC4526175.
34. Heuts S, Makhoul M, Mansouri AN, Taccone FS, Obeid A, Belliato M, Broman LM, Malfertheiner M, Meani P, Raffa GM, Delnoij T, Maessen J, Bolotin G, Lorusso R Defining and understanding the “extra-corporeal membrane oxygenation gap” in the venovenous configuration: Timing and causes of death. *Artif Organs* n/a:
35. Hsin CH, Wu MY, Huang CC, Kao KC, Lin PJ. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: Scores for mortality prediction. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(25):e3989. doi: 10.1097/MD.0000000000003989. PMID: 27336901; PMCID: PMC4998339.
36. Hsu P-S, Chen J-L, Hong G-J, Tsai Y-T, Lin C-Y, Lee C-Y, Chen Y-G, Tsai C-S (2010) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 37:328–333

37. Jeong BH, Ko MG, Nam J, Yoo H, Chung CR, Suh GY, Jeon K (2015) Differences in clinical outcomes according to weaning classifications in medical intensive care units. *PLoS One* 10:e0122810
38. Kaestner F, Rapp D, Trudzinski FC, Olewczynska N, Wagenpfeil S, Langer F, Flaig M, Wilkens H, Bals R, Klingele M, Lensch C, Fähndrich S, Lepper PM (2018) High Serum Bilirubin Levels, NT-pro-BNP, and Lactate Predict Mortality in Long-Term, Severely Ill Respiratory ECMO Patients. *ASAIO J* 64:232–237
39. Kanji HD, McCallum J, Norena M, Wong H, Griesdale DE, Reynolds S, Isac G, Sirounis D, Gunning D, Finlayson G, Dodek P (2016) Early veno-venous extracorporeal membrane oxygenation is associated with lower mortality in patients who have severe hypoxemic respiratory failure: A retrospective multicenter cohort study. *J Crit Care* 33:169–173
40. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W (2016) Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 42:889–896
41. Karim AS, Son AY, Suen R, Walter JM, Saine M, Kim SS, Odell DD, Thakkar S, Kurihara C, Bharat A (2020) Pre-Intubation Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients at Risk for Respiratory Decompensation. *J Extra Corpor Technol* 52:52–57
42. Kim HS, Lee KJ, Ha SO, Han SJ, Park K-H, Lee SH, Hwang YI, Jang SH, Park S (2020) Brain natriuretic peptide levels predict 6-month mortality in patients with cardiogenic shock who were weaned off extracorporeal membrane oxygenation. *Medicine (Baltimore)* 99:e21272
43. Kim KI, Lee HS, Kim HS, Ha SO, Lee WY, Park SJ, Lee SH, Lee TH, Seo JY, Choi HH, Park KT, Han SJ, Hong KS, Hwang SM, Lee JJ (2015) The pre-ECMO simplified acute physiology score II as a predictor for mortality in patients with initiation ECMO support at the emergency department for acute circulatory and/or respiratory failure: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 23:59
44. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2009) Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *Massachusetts Medical Society* URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200005183422002>
45. Kutnik P, Szczukocka M, Borys M, Czuczwar M (2019) Procalcitonin dynamics, lactates, and haemoglobin serum levels might be a useful predictive tool of mortality in patients undergoing veno-venous extracorporeal oxygenation membrane support. Single centre experience. *Anaesthesiol Intensive Ther* 51:343–347
46. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Batacchi S, Chiostrì M, Fulceri GE, Buoninsegni LT, Peris A (2018) Bilirubin in the early course of venovenous extracorporeal membrane oxygenation support for refractory ARDS. *J Artif Organs* 21:61–67

47. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Batacchi S, Terenzi P, Cozzolino M, Bernardo P, Peris A (2018) Lactate and Echocardiography Before Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Heart Lung Circ* 27:99–103
48. Le Gall J-R (1993) A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA J Am Med Assoc* 270:2957
49. Lee JJ, Hwang SM, Ko JH, Kim HS, Hong KS, Choi HH, Lee MG, Lee CY, Lee WK, Soun EJ, Lee TH, Seo JY (2015) Efficacy of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure. *Yonsei Med J* 56:212–219
50. Lee S, Yeo HJ, Yoon SH, Lee SE, Cho WH, Jeon DS, Kim YS, Son BS, Kim DH (2016) Validity of Outcome Prediction Scoring Systems in Korean Patients with Severe Adult Respiratory Distress Syndrome Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *J Korean Med Sci* 31:932–938
51. Lee YJ, Kim DJ, Kim JS, Lee J-H, Lee C-T, Jheon S, Cho Y-J (2015) Experience and Results with VV-ECMO for Severe Acute Respiratory Failure: Weaning: Versus: Nonweaning. *ASAIO J* 61:184–189
52. Li M, Yi L, Huang X, Feng Y, Gu S, Wu L, Zhan Q (2016) [Factors affecting the outcome of pulmonary-acute respiratory distress syndrome patients treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 96:781–786
53. Lindskov C, Jensen RH, Sprogø P, Klaaborg KE, Kirkegaard H, Severinsen IK, Lorentsen AG, Folkersen L, Ilkjaer S, Pedersen CM (2013) Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with severe acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 57:303–311
54. Liu S-Q, Huang Y-Z, Pan C, Guo L-Q, Wang X-T, Yu W-K, Wu Y-F, Yan J, Zhao H-S, Liu L, Guo F-M, Xu J-Y, Yang Y, Qiu H-B (2019) Venovenous extra-corporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome: a matched cohort study. *Chin Med J (Engl)* 132:2192–2198
55. Liu X, Xu Y, Zhang R, Huang Y, He W, Sang L, Chen S, Nong L, Li X, Mao P, Li Y (2016) Survival Predictors for Severe ARDS Patients Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Study in China. *PLoS ONE* 11:e0158061
56. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, Wu H (2019) Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 27:51
57. Ma X, Liang M, Ding M, Liu W, Ma H, Zhou X, Ren H (2020) Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 26:e925364-1-e925364-10

58. Mang S, Reyher C, Mutlak H, Natanov R, Lotz C, Gill-Schuster D, Bals R, Danziger G, Meybohm P, Combes A, Kühn C, Lepper PM, Muellenbach RM, Seiler F, Metz C, Rixecker T, Becker A, Lubitz M, Korboukov S, Lotz H, Omlor A, Tübben M, Mistic J (2022) Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19–induced Acute Respiratory Distress Syndrome. 205:
59. Mao J, Paul S, Sedrakyan A (2016) The evolving use of ECMO: The impact of the CESAR trial. *Int J Surg* 35:95–99
60. Marhong JD, Telesnicki T, Munshi L, Del Sorbo L, Detsky M, Fan E (2014) Mechanical Ventilation during Extracorporeal Membrane Oxygenation. An International Survey. *Ann Am Thorac Soc* 11:956–961
61. Merritt-Genore H, Lyden E, Ryan T, Kwapnoski Z (2020) The effect of patient obesity on extracorporeal membrane oxygenator outcomes and ventilator dependency. *J Card Surg* 35:1283–1286
62. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988) An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720–723
63. Na SJ, Choi HJ, Chung CR, Cho YH, Sung K, Yang JH, Suh GY, Ahn JH, Carriere KC, Jeon K (2019) Duration of sweep gas off trial for weaning from venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Adv Respir Dis* 13:1753466619888131
64. Na SJ, Park SH, Hong S-B, Cho WH, Lee S-M, Cho Y-J, Park S, Koo S-M, Park SY, Chang Y, Kang BJ, Kim J-H, Oh JY, Jung J-S, Yoo J-W, Sim YS, Jeon K (2020) Clinical outcomes of immunocompromised patients on extracorporeal membrane oxygenation support for severe acute respiratory failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 57:788–795
65. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K (1995) Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an „emergency“ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 96:1280–1287
66. Nakanishi N, Okamoto Y, Okahisa T, Oto J Early Initiation of Awake Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation Can Attenuate Muscle Atrophy and Weakness in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Cureus* 12:e9926
67. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR (2013) Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* 59:202–210
68. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 374:1351–1363

69. Peetermans M, Guler I, Meersseman P, Wilmer A, Wauters J, Meyns B, Vlaar APJ, Combes A, Hermans G (2023) Impact of BMI on outcomes in respiratory ECMO: an ELSO registry study. *Intensive Care Med* 49:37–49
70. Qi SY, Wang WT, Chu ZD, Chen CY, Zhou MK, Ren YX, Liu XJ (2016) [The clinical analysis of extracorporeal membrane oxygenation for adult severe acute respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis* 39:291–297
71. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW (1998) Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin. *Circulation* 97:1921–1929
72. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG (2003) B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction for Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 107:2786–2792
73. Sanfilippo F, Ippolito M, Santonocito C, Martucci G, Carollo T, Bertani A, Vitulo P, Pilato M, Panarello G, Giarratano A, Arcadipane A (2019) Long-term functional and psychological recovery in a population of acute respiratory distress syndrome patients treated with VV-ECMO and in their caregivers. *Minerva Anestesiol* 85:10
74. Savarimuthu S, BinSaeid J, Harky A (2020) The role of ECMO in COVID-19: Can it provide rescue therapy in those who are critically ill? *J Card Surg* 10.1111/jocs.14635
75. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Cooper DJ, Brodie D, Pellegrino V, Combes A, Pilcher D (2014) Predicting Survival after Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1374–1382
76. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, Karg O, Rosseau S, Sitter H, Weber-Carstens S, Westhoff M, Windisch W (2014) Prolongiertes Weaning. *Pneumologie* 68:19–75
77. Shekar K, Buscher H, Brodie D (2020) Protocol-driven daily optimisation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation blood flows: an alternate paradigm? *J Thorac Dis* 12:6854–6860
78. Stentz MJ, Kelley ME, Jabaley CS, O'Reilly-Shah V, Groff RF, Moll V, Blum JM (2019) Trends in Extracorporeal Membrane Oxygenation Growth in the United States, 2011–2014. *ASAIO J* 65:712–717
79. The ARDS Definition Task Force* (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 307:2526–2533

80. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, RUBIO Mateo-Sidron JA, Usman A, Fan E (2021) Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J* 67:601–610
81. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers H-J, Fähndrich S, Seiler F, Böhmer P, Linn O, Kaiser R, Haake H, Langer F, Bals R, Wilkens H, Lepper PM (2016) Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 193:527–533
82. Villar J, Kacmarek RM (2016) The APPS: an outcome score for the acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis* 8:E1343–E1347
83. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–710
84. Warnke C, Heine A, Müller-Heinrich A, Knaak C, Friesecke S, Obst A, Bollmann T, Desole S, Boesche M, Stubbe B, Ewert R (2020) Predictors of survival after prolonged weaning from mechanical ventilation. *J Crit Care* 60:212–217
85. Windisch W, Dellweg D, Geiseler J, Westhoff M, Pfeifer M, Suchi S, Schönhofer B (2020) Prolonged Weaning from Mechanical Ventilation. *Dtsch Arzteblatt Int* 117:197–204
86. Xia W, Xu H, Mao W, Chen J (2018) [Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 30:1167–1172
87. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA www.elseo.org.
88. Hu BS, -Z Hu M, Jiang LX, Yu J, Chang Y, Cao Y, Dai ZP. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with COVID-19: a rapid systematic review of case studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Nov;24(22):11945-11952. doi: 10.26355/eurrev_202011_23855. PMID: 33275268.
89. Bonizzoli M, Lazzeri C, Cianchi G, Boddi M, Cozzolino M, Di Valvasone S, Terenzi P, Batacchi S, Chiostrini M, Peris A. Serial Lactate Measurements as a Prognostic Tool in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Ann Thorac Surg*. 2017 Mar;103(3):812-818. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.06.087. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27666781..

8 Danksagung

Für die geduldige Beratung und fortwährende Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Fertigung dieser Promotion möchte ich mich vor allem bei meinem Betreuer Dr. med. Frederik Seiler bedanken, welcher mir immer mit konstruktivem Feedback und wertvollen Tipps zur Seite stand.

Weiterhin gilt mein Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. Philipp Lepper, der zur Erstellung der Arbeit mit wertvoller Expertise und umfangreicher klinischer Erfahrung beigetragen hat sowie dem Leiter der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Prof. Dr. Dr. R. Bals, an dessen Institut ich die Arbeit durchführen durfte.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, besonders meinem Vater und meiner Mutter, die mich auf diesem Weg begleitet, motiviert und stets unterstützt haben.

9 Lebenslauf

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

10 Anhang

Autor (Erscheinungsjahr)	Spezifisches ECMO-Zentrum	Zentrenspezifische Weaningprotokolle/Weaningvoraussetzungen
Broman et al. (2018) [11]	ECMO-Zentrum Karolinska (Schweden)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Initialisierung des Weaning bei Verbesserung des Tidalvolumens, i.d.R. vorherige Reduktion des ECMO-Blutflusses 2. Schrittweise Anpassung des Gasflusses anhand festgelegter pH- und CO₂-Ziele und BGA-Kontrollen bis zu einem minimalen Gasfluss 3. Auslotung des Zustandes, bei dem die Lunge des Patienten die Gesamtmenge an CO₂ selbst abatmet 4. Reduktion des FiO₂ und SGOT 5. bei guter Verträglichkeit → Weaning
	Universitätsklinikum Regensburg (Deutschland)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Initialisierung bei erfolgreicher Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung und Verbesserung der Lungenfunktion 2. Reduktion des Gasflusses (pH-orientiert) unter BGA-Kontrollen 3. Reduktion des Blutflusses auf 1,5 LPM 4. SGOT für 30-60 Min. 5. Bei Stabilität der Blutgase, klinischer Stabilität und unter Testung der Gerinnungsparameter → Weaning
	San Raffaele Hospital (Italien)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Initialisierung des Weanings bei klinischer Stabilität, Sedationsstop, IMV-Weaning und vollständiger neurologischer Erholung 2. Bei klinischer Verbesserung im Thorax-Röntgen, Reduktion des Blutflusses auf 2,5-3 LPM. 3. Anschließende Reduktion des Gasflusses und des FiO₂ mit folgendem SGOT 4. Ende der Gabe von Antikoagulantien 5. Weaning
Gannon et al. (2021) [27]	Vanderbilt University Medical Center (Tennessee, USA)	Protokoll zur Beurteilung potentiell zum ECMO-Weaning geeigneter Patienten <i>ECMO-free Protocol</i> [27] <ol style="list-style-type: none"> 1. „Safety screening“ Identifikation weaninggeeigneter Patienten Anhand vorgegebener Parameter 2. „Non-ECMO FiO₂ titration“

		<p>Erhöhung des nicht-ECMO spezifischen FiO₂ auf 0,60 zur Toleranzerhöhung der folgenden Phase</p> <p>3. „30-min ECMO-free trial“</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Senkung des ECMO-O₂ auf 50% und Prüfung auf Toleranz für 5 Min. 2. Bei Toleranz: SGOT für 30 Min 3. Bei Toleranz: BGA und Bestehen des Testes
Grant et al. (2018) [29]	Pennsylvania State Hershey Medical Center/ University of Miami (USA)	<p>MAS-CARE Network's venovenous ECMO weaning protocol [29]</p> <p>Initialisierung des Weanings bei klinischer Genesung und Erfüllung vorgegebener Beatmungskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schrittweise Reduktion des FiO₂ auf 21% 2. Reduktion des Blutflusses auf 3-4 LPM für 24-48 Stunden 3. Bei adäquater Oxygenierung: sequentielle Reduktion des Gasflusses unter BGA-Kontrollen auf ≤ 1 LPM 4. Weaning
Guihaire et al. (2020) [30]	Marie Lannelongue Hospital (Frankreich)	<p>Weaningabwägung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tidalvolumen < 6 ml/kg KG <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> - SGOT für > 24 Stunden bei adäquater Oxygenierung
Na et al. (2019) [63]	Samsung Medical Center (Südkorea)	<p>Bestimmung eines potentiellen Weaningzeitpunktes durch tägliche „trial offs“. Grundbedingung hierfür waren stabile BGA-Werte bei Gasflusswerten von 1 LPM oder weniger.</p> <p style="text-align: center;">Trial off:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SGOT (bei nicht-IMV beatmeten Patienten optionale O₂-Gabe) für 2 Stunden - 30 Min. nach SGOT → BGA-Kontrolle - Bei pH > 7,35 & P_aO₂/FiO₂ > 150 mmHg - Bei klinischer Stabilität → Weaningabwägung <p>Empfehlung: Kontinuierliches Monitoring während mindestens 2 Stunden andauerndem SGOT, bevor Entscheidung über Weaning getroffen wird</p>
Shekar et al. (2020) [77]	Prince Charles Hospital (Australien)	<p>Beginn nach Austestung des niedrig tolerablesten Blutflusses an ECMO bei dennoch adäquater Oxygenierung</p>

		<p>Tägliche Optimierung der Blut- und Gasflüsse an ECMO ab ECMO-Initiierung</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 15-minütige 100% FiO₂-Gabe 2. Reduktion des FiO₂ auf 50 %, dann Reduktion des FdO₂ (fraktionierter O₂ im Gasfluss), des Gasflusses und des Blutflusses unter Erhaltung einer ultraprotektiven Beatmung 3. Schrittweise Reduktion des Gasflusses oder SGOT 4. Weaningabwägung
--	--	---

Tabelle 54: Weaningprotokolle von venovenöser-ECMO verschiedener Autoren

Abkürzungen: SGOT (Sweep Gas Off Trial); FiO₂ (Inspiratorische Sauerstofffraktion); LPM (Liter pro Minute); IMV (Invasive Beatmungstherapie); BGA (Blutgasanalyse); P_aO₂ (Arterieller Sauerstoff-Partialdruck)

Tabelle 55: SAPS-II [52]

Parameter	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				normal	Punkte bei abnormal hohen Werten				
Alter (Jahre)					< 40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥ 80
						7	12	15	16	18
Herzfrequenz [/min]			< 40	40-69	70-119	120-159	≥ 160			
			11	2		4	7			
Blutdruck [systolisch, mmHg]			< 70	70-99	100-199	≥ 200				
			13	5		2				
Temperatur [°C]					< 39,0	≥ 39,0				
						3				
PaO₂/FiO₂		< 100	100-199	≥ 200	-					
		11	9	6						
Urinausscheidung [l/Tag]			< 0,5	0,5-0,99	≥ 1,0					
			11	4						
Harnstoff [mg/dl]					< 60	60-179	≥ 180			
						6	10			
Harnstoff-Stickstoff [mg/dl]					< 28	28-83	≥ 84			
						6	10			
Leukozyten (10³/mm³)				< 1,0	1,0-19-9	≥ 20				

Anhang

				12		3				
Kalium [mmol/l]				< 3	3,0-4,9	≥ 5,0				
				3		3				
Natrium [mmol/l]				< 125	125-144	≥ 145				
				5		1				
Serum Bikarbonat [mEq/l]			< 15	15-19	≥ 20					
			6	3						
Bilirubin [mg/dl]					< 4,0	4,0-5,9	≥ 6,0			
						4	9			
Glasgow-Coma-Scale (Punktwert 3-15)	< 6	6-8	9-10	11-13	14-15					
	26	13	7	5						
Vorerkrankungen						Metastasiertes Karzinom	Maligne hämatol. Erkrank.	AIDS		
						9	10	17		
Zuweisung auf ICU					Elektiv chirurgisch	Medizinisch (ohne OP)	Ungeplant chirurgisch			
						6	8			

Abkürzungen: SAPS-II (Simplified Acute Physiology Score-II); ICU (Intensivstation), PaO₂/FiO₂ (arterieller Sauerstoff-Partialdruck/inspiratorische Sauerstoff-Konzentration); AIDS (Acquired Immunity Deficiency Syndrome)

Tabelle 56: Core-10-TISS [21] [13]

Core-10-Tiss Parameter	Punkte pro Tag
Apparative Beatmung	5
Infusion multipler Katecholamine (> 1)	4
Flüssigkeitsersatz in hohen Mengen (> 5 l/24h)	4
Peripherer arterieller Katheter	5
Linksvorhof-Katheter/Pulmonalis-Katheter	8
Hämofiltration/Dialyse	3
Intrakranielle Druckmessung	4
Behandlung einer metabolischen Azidose/Alkalose	4
Spezielle Interventionen auf der ITS (z.B. Tracheotomie/Kardioversion)	5
Aktionen außerhalb der Station (Diagnostik/Operation)	5

Abkürzungen: Core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System); ITS (Intensivstation)

Tabelle 57: Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) [83]

Punktwert	0	1	2	3	4
p _a O ₂ /FiO ₂ [mmHg]	≤ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Thrombozyten [10 ³ /μl]	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Bilirubin [mg/dl]	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
MAP [mmHg]	≥ 70	≤ 70	Dopamindosis* mit <5 oder Dobutmanin	Dopamindosis 5,1-15/Noradre- nalin/Adrenalin ≤0,1	Dopamindosis > 15 /Noradre- nalin-oder Ad- renalindosis >0,1
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Kreatinin [mg/dl]	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	> 5
Urinausschei- dung [ml/d]				< 500	< 200

*Medikamentendosis in μg/kgKG/min

Abkürzungen: PaO₂/FiO₂ (arterieller Sauerstoff-Partialdruck/inspiratorische Sauerstoff-Konzentration)

Tabelle 58: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) [82]

Punktwert	Klassifikation	Beschreibung
+ 4	Streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, Gefahr für das Personal
+ 3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, aggressiv
+ 2	Agitiert	Häufig ungezielte Bewegungen, atmet gegen den Respi- rator
+ 1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
- 1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam
- 2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (< 10 Sek.)
- 3	Moderate Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (aber keinen Augenkontakt)
- 4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
- 5	Unweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

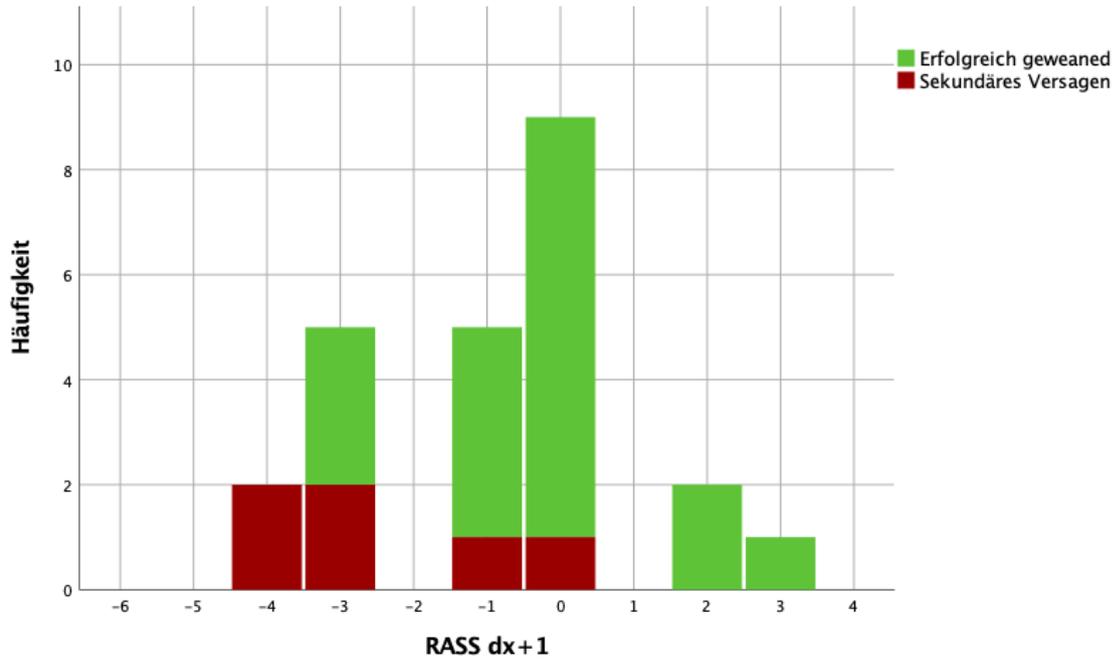


Abb. 29: Verteilung der RASS-Werte in den Weaningkategorien 1 und 2.2 zum Zeitpunkt dx+1

Abkürzungen: RASS (Richmond Agitation Sedation Scale); dx+1 (24 Stunden nach ECMO-Explantation)