

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Airway Pressure Release Ventilation
bei Patient*innen
mit COVID-19-assoziiertem
Acute Respiratory Distress Syndrome**

—

**Eine multizentrische Analyse mit
Propensity Score Matching**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Jonathan Maria Steinke
aus Krefeld

promoviert am 21.08.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. B. Böll
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. E. J. Rietschel

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden laborchemischen Messergebnisse wurden im Rahmen der täglichen Laborkontrollen der intensivmedizinisch behandelten Patient*innen ermittelt. Die Erhebung von Vitalwerten und Beatmungsparametern erfolgte routinemäßig durch das intensivmedizinische Pflegepersonal. Der dieser Arbeit zugrunde liegenden Datensatz wurde allein von mir aus den Patient*innenkurven der internistischen und anästhesiologischen Intensivstationen der Uniklinik Köln sowie den kooperierenden Krankenhäusern des St. Vinzenz Hospitals in Köln-Nippes sowie des Krankenhauses Porz am Rhein generiert. Demographische Daten, Komorbiditäten sowie Komplikationen wurden aus den entsprechenden elektronischen Krankenhausinformationssystemen zusammengetragen.

Die statistische Auswertung der Daten sowie die Darstellung der Ergebnisse erfolgten mit Unterstützung von Herrn Dr. Jan-Hendrik Naendrup als geteilter Erstautor der publizierten Studie sowie unter Leitung und Supervision von Herrn Prof. Dr. Boris Böll.

Den Einleitungsteil sowie die Diskussion der vorliegenden Arbeit habe ich eigenständig verfasst.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 07.02.2024

Unterschrift:



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Arbeit unterstützt haben.

Zuallererst danke ich besonders meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Boris Böll für die hervorragende Betreuung und Beratung während der gesamten Zeit meiner Promotion.

Ein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Jan-Hendrik Naendrup, der mich während der Durchführung dieses Projekts in vielen Aspekten der Interpretation und Auswertung von Daten unterstützt hat und mich für weitere Forschungsprojekte begeistern konnte.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Michael Hallek für die Möglichkeit zur Promotion in der Klinik I für Innere Medizin der Uniklinik Köln.

Ich bedanke mich beim gesamten ärztlichen und pflegerischen Personal der internistischen Intensivstation 4B.

Danke an meine Familie für die Unterstützung und Motivation während des Studiums und bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	9
2.2 Virologische Eigenschaften von SARS-CoV-2 und Diagnostik	10
2.3 Virusvarianten von SARS-CoV-2	11
2.4 Klinische Manifestationen von SARS-CoV-2 Infektionen	12
2.5 COVID-19: Risikofaktoren und Letalität	13
2.6 Intensivmedizinischer Verlauf von COVID-19	14
2.7 Definition und Pathophysiologie des ARDS	15
2.7.1. Pathophysiologie des COVID-19-assoziierten ARDS	17
2.7.2. Kontroverse über Unterschiede zwischen CARDS und ARDS anderer Ätiologie	19
2.7.3. Leitlinienempfehlungen zur intensivstationären Aufnahme und Therapie von COVID-19-Patient*innen	20
2.7.4. Leitlinienempfehlungen zur invasiven Beatmung und Qualität der Evidenz	21
2.8 Einführung in die untersuchten Beatmungsmodi	24
2.8.1. Low Tidal Volume Ventilation und Biphaseic Positive Airway Pressure	24
2.8.2. Airway Pressure Release Ventilation	25
2.8.3. Gemeinsamkeiten und Unterschiede von APRV und BIPAP	28
2.9 Aktueller Forschungsstand	28
2.9.1. APRV und LTV in der Therapie des ARDS	28
2.9.2. APRV und LTV in der Therapie des COVID-19-assoziierten ARDS	29
2.10 Fragestellungen und Ziele der Arbeit	30
3. PUBLIKATION	31
4. DISKUSSION	42

4.1	Patient*innencharakteristika und Schweregrad der Erkrankung bei Studieneinschluss	42
4.2	Therapie	43
4.2.1.	Pharmakotherapie	43
4.2.2.	Beatmungseinstellungen	44
4.2.3.	Respiratorische Parameter in der Blutgasanalyse	50
4.3	Dauer der invasiven Beatmung und intensivmedizinischen Therapie	52
4.4	Mortalität	54
4.5	Komplikationen und therapeutische Maßnahmen	56
4.5.1.	Beatmungsassoziierte Komplikationen	56
4.5.2.	Nicht-beatmungsassoziierte Komplikationen	58
4.6	Limitationen der Studie	60
4.6.1.	Studiendesign	60
4.6.2.	Stichprobengröße	61
4.6.3.	Untersuchtes Kollektiv	61
4.6.4.	Fehlende Daten	62
4.6.5.	Propensity Score Matching	63
4.7	Schlussfolgerung	64
5.	LITERATURVERZEICHNIS	65
6.	ANHANG	79
6.1	Abbildungsverzeichnis	79
7.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	80

Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	angiotensin-converting enzyme 2
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APRV	airway pressure release ventilation
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BIPAP	biphasic positive airway pressure
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19	coronavirus disease 2019
CPAP	continuous positive airway pressure
DAMPS	damage-associated molecular patterns
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
GM-CSF	granulocyte–macrophage colony-stimulating factor
HCoV	Humanes Coronavirus
I:E-Verhältnis	Inspiration-zu-Exspirationsverhältnis
LTV	low tidal volume ventilation
MERS	middle east respiratory syndrome
NIV	non-invasive ventilation
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
P _{insp}	inspiratorischer Atemwegsdruck
P-SILI	patient self inflicted lung injury
RCT	randomized controlled trial
RT-PCR	reverse transcriptase-polymerase chain reaction
SARS	severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrom coronavirus 2
SIMV	synchronized intermittent mandatory ventilation
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
suPAR	soluble urokinase plasminogen activator receptor
TMPRSS2	transmembrane serine protease 2
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
VOCs	variants of concern
vvECMO	venovenöse ECMO
WHO	World Health Organization

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Sterblichkeit invasiv beatmeter Patient*innen mit einem durch die Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) assoziierten akuten Lungenversagen (englisch: *coronavirus disease 2019 associated acute respiratory distress syndrome*: CARDS) ist mit ca. 50% sehr hoch. Insbesondere bei hohen Infektionszahlen binden CARDS-Patient*innen enorme Kapazitäten von Intensivstationen und führen zu erheblichen Belastungen von Gesundheitssystemen. Es ist wissenschaftlich umstritten, ob sich ein CARDS pathophysiologisch von einem *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) anderer Ätiologie unterscheidet und wie die optimale Beatmungstherapie aussehen sollte. Eine randomisierte kontrollierte Studie aus dem Jahr 2017 zeigte, dass die Beatmung von ARDS-Patient*innen mit *airway pressure release ventilation* (APRV) im Vergleich zum Behandlungsstandard der *low tidal volume ventilation* (LTV) zu kürzeren intensivstationären Aufenthalten, mehr beatmungsfreien Tagen und einer besseren Oxygenierung führt. Es gibt jedoch bisher nur wenige andere Studien, die den Effekt von APRV im Vergleich zur etablierten LTV bei der Therapie eines CARDS untersuchten.

Methoden: Die Studie wurde als eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie auf vier Intensivstationen durchgeführt. Zu Beginn der COVID-19 Pandemie wurde eine Datenbank intensivmedizinisch behandelter CARDS-Patient*innen erstellt, in der neben Patienten*innencharakteristika, Komorbiditäten, Details zur intensivmedizinischen Therapie, klinischem Outcome und aufgetretenen Komplikationen erfasst wurden. Zusätzlich wurden laborchemische Ergebnisse, Beatmungseinstellungen sowie Blutgasanalysen an den Tagen 1, 3 und 7 des klinischen Verlaufs dokumentiert. Der Zeitraum der berücksichtigten Patient*innendaten erstreckte sich von März 2020 bis Dezember 2021. Die COVID-19-Patient*innen wurden auf zwei Intensivstationen der Uniklinik Köln sowie den Intensivstationen des Krankenhauses Porz am Rhein und des St. Vinzenz Hospitals in Köln-Nippes mit APRV oder LTV beatmet. Die Beatmung mit LTV orientierte sich dabei am ARDS Network Protocol, jener der APRV-Patient*innen am klinikinternen Protokoll. Um möglichst ähnliche CARDS-Fälle zu vergleichen, erfolgte ein Propensity Score Matching von jeweils 40 Patient*innen in beiden Beatmungsgruppen. Hierfür wurden als Variablen das Alter, das Geschlecht, Parameter der Blutgasanalyse, der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II Score) bei Studieneinschluss sowie die Anwendung einer dorsoventralen Wechsellagerung berücksichtigt. Der klinische Outcome wurde mittels der Dauer der invasiven Beatmung, Hospitalisierungsdauer sowie der Mortalität quantifiziert. Zusätzlich erfolgte der Vergleich von aufgetretenen Komplikationen sowie eine Darstellung von Oxygenierungsparametern und Beatmungseinstellungen im klinischen Verlauf.

Ergebnisse: Das mediane Patient*innenalter lag bei 68 Jahren und 88% der Patient*innen wiesen Komorbiditäten auf. Die mediane Dauer der invasiven Beatmung der APRV-

Patient*innen unterschied sich mit 12 Tagen (Interquartilsabstand (IQR) 9 - 22) gegenüber jener der LTV-Patient*innen mit 14 Tagen (IQR 14 – 22) nicht signifikant ($p=0,64$) und auch die mediane Hospitalisierungsdauer war zwischen den Kohorten vergleichbar (APRV: 19 Tage, IQR 15 – 29 vs. LTV 23 Tage, IQR 16 - 35 $p=0,48$). Hinsichtlich der Überlebensrate auf der Intensivstation bestand zwischen den APRV-Patient*innen und LTV-Patient*innen kein signifikanter Unterschied (APRV: 40% vs. LTV: 42%, $p=0,82$). Die Inzidenzen beatmungsassoziierter Komplikationen (beatmungsassoziierte Pneumonie, COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillose und Barotrauma) und nicht-beatmungsassoziierter Komplikationen (septischer Schock, größere Blutungsereignisse, thromboembolische Ereignisse sowie die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens) lagen in beiden Kohorten in einem ähnlichen Bereich. APRV-Patient*innen wurden mit vergleichbaren Tidalvolumina und endinspiratorischen Atemwegsdrücken wie LTV-Patient*innen beatmet. Im Rahmen einer *Cox-proportional hazard* Regressionsanalyse konnten ein höheres Alter, ein schweres ARDS sowie das Auftreten eines septischen Schocks als unabhängigen Risikofaktoren für das Versterben an COVID-19 auf der Intensivstation identifiziert werden.

Interpretation: APRV ermöglicht die Beatmung mit äquivalenten Tidalvolumina und endinspiratorischen Atemwegsdrücken bei gleichem klinischem Outcome und vergleichbaren Komplikationsraten wie die konventionelle LTV und bewegt sich dabei in vergleichbarem Maße innerhalb der Empfehlungen einer lungenprotektiven Beatmung. Bei persistierender Oxygenierungsstörung kann APRV somit eine mögliche Alternative in der Beatmung bei CARDS-Patient*innen darstellen. Diese Ergebnisse schaffen die wissenschaftliche Grundlage um zukünftig prospektive Studien zum Stellenwert von APRV in der Therapie von CARDS-Patient*innen durchzuführen.

2. Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der invasiven Beatmung von Patient*innen, die in Folge von der *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) an einem *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) erkrankt sind. Die Einleitung liefert grundlegende Informationen zum verantwortlichem Pathogen – dem *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) und der hierdurch ausgelösten Erkrankung COVID-19. Hierbei wird insbesondere auf die schwere Verlaufsform das *coronavirus disease 2019 associated acute respiratory distress syndrome* (CARDS) eingegangen und die entsprechende Therapie beschrieben. Der Fokus liegt insbesondere auf der invasiven Beatmung mit den Beatmungsmodi *airway pressure release ventilation* (APRV) und *low tidal volume ventilation* (LTV). Nach einer allgemeinen Einführung in die beiden Beatmungsmodi erfolgt eine Darstellung der Studien, in denen diese Beatmungsstrategien bei ARDS- bzw. CARDS-Patient*innen miteinander verglichen wurde. Darauf aufbauend werden die Fragestellungen diskutiert, wie sich die Oxygenierung von CARDS-Patient*innen bei der Beatmung mit APRV bzw. LTV verhält und inwiefern sich der klinische Outcome in Form von invasiver Beatmungsdauer, Dauer der Hospitalisierung und Mortalität zwischen den Beatmungsmodi unterscheidet.

2.1 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

In der chinesischen Stadt Wuhan in der Provinz Hubei kam es Mitte Dezember 2019 zu einem gehäuften Auftreten atypischer Pneumonien bei zunächst unbekanntem Erreger.¹ Das daraufhin identifizierte Virus wurde *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) genannt und die durch dieses Virus hervorgerufene Erkrankung erhielt von der *World Health Organization* (WHO) den Namen *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). In der darauffolgenden Zeit breitete sich das Virus innerhalb weniger Monate über die ganze Welt aus, sodass am 11. März 2020 global 114 Länder betroffen waren und die WHO COVID-19 zur Pandemie erklärte.² SARS-CoV-2 ist das neueste von insgesamt sieben humanpathogenen Coronaviren. Hierzu zählen die vier weltweit endemischen humanen Coronaviren (HCoV): HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 und HCoV-HKU1, die typischerweise respiratorische Infektionen in Form einer gewöhnlichen Erkältung hervorrufen.³ Zusätzlich kam es seit der Jahrtausendwende und vor der COVID-19-Pandemie bereits zu Ausbrüchen zwei weiterer neuer Coronaviren, die nach ihrer klinischen Manifestation *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS) und ihrer Herkunft *middle east respiratory syndrome* (MERS) benannt wurden. Bei beiden Infektionen kam es zu interstitiellen Pneumonien, die bis zur akuten respiratorischen Insuffizienz führen konnten. SARS trat in den Jahren 2002 und 2003 auf und wurde durch das *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) ausgelöst. Es wird davon ausgegangen, dass SARS-CoV

ursprünglich aus einer Fledermauspopulation stammte und dann über Zibetkatzen, die zur Familie der Schleichkatzen zählen, als Zwischenwirte auf den Menschen übertragen wurde.³ In den Jahren 2002 und 2003 wurden mehr als 8000 Infektionen registriert. Dabei waren China, Hongkong, Taiwan, Singapur und Kanada am stärksten betroffenen.⁴ Ein relevanter Unterschied von SARS-CoV zu SARS-CoV-2 ist insbesondere, dass es bei SARS-CoV-2 zu Übertragungen durch asymptomatisch Infizierte bzw. solche, die sich noch in der Inkubationszeit befinden, kommen kann.⁵ Dies machte die Isolation Infizierter und damit die Eindämmung der Pandemie erheblich schwieriger. Die Fallsterblichkeitsrate für SARS wurde auf ca. 10% beziffert.⁴ Nach dem Jahr 2004 wurden keine neuen Infektionen mit SARS berichtet.⁶ MERS wurde 2012 das erste Mal bei einem Patienten in Saudi-Arabien mit atypischer Pneumonie nachgewiesen. Seitdem ist die Erkrankung auf der arabischen Halbinsel endemisch. Als zoonotisches Reservoir gelten hier Dromedare aus der Familie der Kamele.³ Bisher wurden mehr als 2000 Fälle von MERS diagnostiziert. Die WHO gibt eine Fallsterblichkeit von 35% an.⁷ Gleichzeitig weist sie daraufhin, dass die tatsächliche Letalität wahrscheinlicher niedriger sei, da milde Verläufe von den Surveillance-Systemen vermutlich nicht detektiert würden.

2.2 Virologische Eigenschaften von SARS-CoV-2 und Diagnostik

SARS-CoV-2 ist ein behülltes Einzelstrang RNA-Virus und taxonomisch dem Genus eines Betacoronavirus und der Familie der Coronaviridae zuzuordnen.⁸ An der Oberfläche von SARS-CoV-2 befinden sich mehrere stachelartige Ausläufer, die als Spike-Proteine bezeichnet werden und dem Coronavirus sein strahlenkranzähnliches (lateinisch: *corona* „Kranz, Krone“) Aussehen verleihen. Das Spike-Protein spielt als Oberflächenmolekül von SARS-CoV-2 eine entscheidende Rolle für die Bindung an den *angiotensin-converting enzyme 2 receptor* (ACE-2-Rezeptor) der Wirtszelle. Für die anschließende Fusion mit der Wirtszelle ist zudem die transmembrane Serinprotease 2 (TMPRSS2) wichtig.⁹ Eine besonders ausgeprägte Koexpression von ACE-2-Rezeptoren und TMPRSS2 befindet sich im Respirationstrakt und der Nasenschleimhaut.¹⁰ Aufgrund der exponierten Lokalisation des Spike-Proteins an der Virusoberfläche und seiner wichtigen Funktion, ist das Spike-Protein eine bedeutsame immunologische Zielstruktur für die Immunabwehr und wird in vielen der etablierten Impfstoffe als Antigen verwendet. Als wichtigste Transmissionswege für SARS-CoV-2-Infektionen gelten die Tröpfcheninfektion sowie die Inhalation virushaltiger Aerosole.¹¹ Zusätzlich wird auch von einer möglichen Kontaktübertragung ausgegangen, welche jedoch bei der Verbreitung des Virus eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint.¹² Eine Besonderheit von SARS-CoV-2 ist, dass Übertragungen durch präsymptomatische bzw. asymptomatische Infizierte erfolgen können, die insgesamt sogar knapp 60% aller Transmissionen ausmachen.¹³ Die mittlere Inkubationszeit von SARS-CoV-2 wird auf 5 - 6

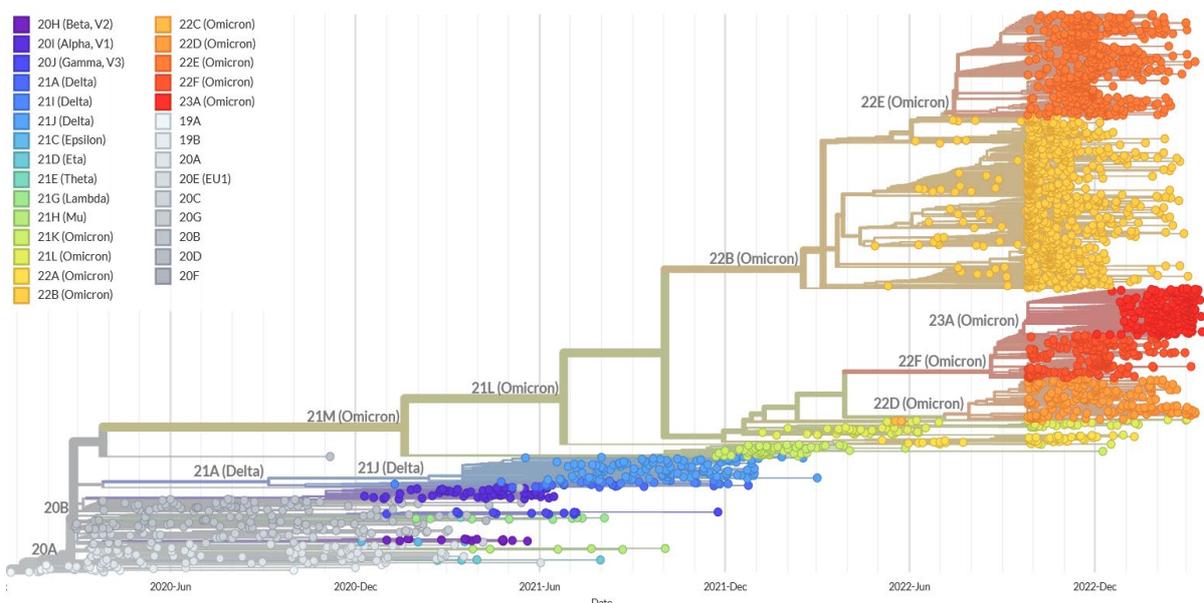
Tage datiert.¹⁴ Der diagnostische Nachweis einer akuten SARS-CoV-2-Infektion erfolgt idealerweise mit einer Reversen-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (englisch: *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*, RT-PCR) aus einem Nasopharyngealabstrich oder Atemwegsmaterial. In Situationen, in denen ein schnelles Resultat gewünscht ist, können auch Antigen-Schnelltests verwendet werden. Im Vergleich zum Goldstandard der RT-PCR, gehen die Antigen-Schnelltests jedoch mit einer verminderten Sensitivität einher.¹⁵ Um die Sensitivität der Initialdiagnostik zu steigern kann auch eine Kombination der verschiedenen Testverfahren erfolgen.¹⁶ Zum Nachweis einer stattgehabten Infektion in der Vergangenheit kann mittels serologischer Diagnostik auf SARS-CoV-2-spezifische Antikörper gegen das Nukleokapsid-Antigen getestet werden. Die Basisreproduktionszahl R_0 des Wildtyps von SARS-CoV-2 wurde auf Werte von 2 - 3 geschätzt.¹⁷ Die Basisreproduktionszahl gibt an, wie viele weitere Menschen ein Infizierter durchschnittlich ansteckt. Als Voraussetzung gilt, dass die Bevölkerung für das betreffende Pathogen immunologisch naiv ist und zudem keine Infektionskontrollmaßnahmen angewendet werden. Da sich dies jedoch im Verlauf der Pandemie verändert wird von der effektiven Reproduktionszahl R_{eff} gesprochen. Mit der effektiven Reproduktionszahl R_{eff} werden die Transmissionsraten unter einer teilimmunen Bevölkerung und den durchgesetzten Infektionskontrollmaßnahmen beschrieben. Mit dem Fortschreiten der Pandemie und der gleichzeitig ablaufenden Virusevolution entwickelten sich verschiedene Virusvarianten, die sich in ihren Reproduktionszahlen und somit in ihrer Infektiosität übertrafen.

2.3 Virusvarianten von SARS-CoV-2

Als eine Virusvariante wird ein virales Genom bezeichnet, das eine oder mehrere Mutationen aufweist und sich somit vom Wildtyp unterscheidet. Virusvarianten, die aufgrund ihrer Virulenz und Verbreitungsdynamik eine erhöhte Gefahr für das öffentliche Gesundheitswesen darstellen, werden von der WHO als *variants of concern* (VOCs) klassifiziert.¹⁸ Ausgehend von Großbritannien kam es ab September 2020 zu einer zunehmenden globalen Verbreitung der Alpha-Variante (B.1.1.7), die in der ersten Jahreshälfte 2021 auch in Deutschland zur dominierenden Variante wurde und sich relevant von dem Wuhan-Wildtyp unterschied. Für diese Variante wurde im Vergleich zu den zuvor zirkulierenden Virusvarianten eine 43 - 90% höhere Reproduktionszahl beschrieben.¹⁹ Mit der Beta-Variante (B.1.351), die erstmals in Südafrika nachgewiesen wurde, und der Gamma-Variante (P.1) mit erstmaligem Nachweis in Brasilien, wurden zwei weitere Virusvarianten als VOCs klassifiziert. Diese waren jedoch für das weitere Infektionsgeschehen in Deutschland von nachgeordneter Relevanz. Im Mai 2021 wurde die erstmals in Indien nachgewiesene Delta-Variante (B.1.617.2) von der WHO als *variant of concern* eingestuft.¹⁸ Diese zeigte eine Basisreproduktionszahl R_0 von 5,08 und war damit, verglichen mit dem Wildtyp des Virus, in etwa doppelt so ansteckend. Neben der

ausgeprägteren Infektiosität zeigte diese Variante zudem auch eine größere Virulenz. Das Risiko einer Hospitalisierung war bei einer Infektion mit der Delta-Variante doppelt so hoch wie bei einer Infektion mit der Alpha-Variante.²⁰ Ab November 2021 wurde in mehreren Ländern auf der ganzen Welt eine immense Verbreitung der Omicron-Variante beobachtet (B.1.1.529). Diese Variante war wiederum deutlich infektiöser und hatte eine 3,2 mal so hohe Reproduktionszahl wie die Delta-Variante.²¹ Die aus dieser Variante hervorgegangen Subvarianten BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5 werden ebenfalls unter der Bezeichnung Omicron geführt. Für Omicron-Infizierte ist das Risiko eines schweren Verlaufs geringer als bei einer Infektion mit der Delta-Variante. Insbesondere bei älteren ungeimpften Personen besteht dennoch ein relevantes Risiko auch durch eine Omicron-Infektion schwer zu erkranken.²²

Abbildung 1: Phylogenetischer Stammbaum der Varianten von SARS-CoV-2



Graphik von nextstrain.org mit CC BY Lizenz ²³

2.4 Klinische Manifestationen von SARS-CoV-2 Infektionen

Für den Manifestationsindex von SARS-CoV-2-Infektionen wird ein Anteil von ca. 70% angegeben, was gleichzeitig bedeutet, dass 30% der Infektionen asymptomatisch verlaufen.¹³ Die häufigsten Symptome einer SARS-CoV-2-Infektion sind Fieber (51%), Husten (42%), ein allgemeines Krankheitsgefühl (38%), Schnupfen (22%) sowie Halsschmerzen (19%).²⁴ Zusätzlich wurden Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns berichtet.^{25,26} Bei einer immunologisch naiven Bevölkerung wurde davon ausgegangen, dass circa 81% der sich klinisch manifestierenden Infektionen eher milde bis moderat verlaufen. Bei rund 14% kam es zu pneumonischen Verläufen mit erniedrigter Sauerstoffsättigung, Dyspnoe und

Lungeninfiltraten. Etwa 5% der Erkrankten entwickelten lebensbedrohliche Verläufe, sodass eine intensivmedizinische Therapie erforderlich wurde.²⁷ Die Schweregrad-Einteilung von COVID-19 erfolgt mittels der *WHO Clinical Progression Scale*, die sich an der respiratorischen Unterstützungstherapie der Patient*innen orientiert.²⁸

WHO Clinical Progression Scale

Patient*innenstatus	Beschreibung	Score
Nicht infiziert	Nicht infiziert, kein Nachweis viraler RNA	0
Ambulant, milde Erkrankung	- Asymptomatisch, Nachweis viraler RNA	1
	- Symptomatisch, benötigt keine Unterstützung	2
	- Symptomatisch, benötigt Unterstützung	3
Hospitalisiert, moderate Erkrankung	- Hospitalisiert, keine Sauerstofftherapie	4
	- Hospitalisiert, Sauerstofftherapie über eine Gesichtsmaske oder Nasenbrille	5
Hospitalisiert, schwere Erkrankung	- Hospitalisiert, Sauerstofftherapie mittels NIV oder High Flow	6
	- Intubation und invasive Beatmung $PaO_2/FiO_2 \geq 150$ mmHg oder $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	- Invasive Beatmung, $PO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg oder Therapie mit Vasopressoren	8
	- Invasive Beatmung, $PO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg und Therapie mit Vasopressoren oder ECMO	9
Verstorben	Verstorben	10

RNA Ribonukleinsäure

NIV non-invasive ventilation

PaO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck

FiO_2 inspiratorische Sauerstofffraktion

ECMO extracorporeal membrane oxygenation

2.5 COVID-19: Risikofaktoren und Letalität

Daten zu der ersten Infektionswelle von COVID-19 im Jahr 2020 in Deutschland ergaben eine absolute Fallsterblichkeitsrate von 5,6%.²⁴ Der Schweregrad des Krankheitsverlaufs hängt maßgeblich von verschiedenen Risikofaktoren ab. Hier hat sich insbesondere ein hohes Alter als prognostisch ungünstig erwiesen. Während die Fallsterblichkeitsrate bei Infizierten unter 40 Jahren bei ca. 0,1 % lag, betrug die Fallsterblichkeitsrate der Patient*innen mit einem Alter von mehr als 80 Jahren ca. 30%.²⁴ Die Fallsterblichkeitsrate berücksichtigt jedoch nur Informationen über labordiagnostisch nachgewiesene SARS-CoV-2-Infektionen. Nicht diagnostizierte und nicht gemeldete Fälle fehlen und bilden die Dunkelziffer, sodass die tatsächliche Infektionssterblichkeit von COVID-19 in einem niedrigeren Bereich liegt. Eine

systematische Analyse, die isoliert den Zeitraum vor der Einführung der COVID-19-Impfstoffe berücksichtigte, gibt die globale Infektionssterblichkeit von SARS-CoV-2 mit 0,31 – 0,46 % an.²⁹ Eine Querschnittsstudie, die die Mortalität in 69 verschiedenen Ländern während der präpandemischen Jahre von 2015 bis 2019 mit korrespondierenden Daten aus 2020 verglich, zeigte für die meisten Länder eine Übersterblichkeit im Jahr 2020.³⁰ Eine Vergleichsanalyse, die die Mortalität von hospitalisierten Patient*innen in Deutschland von 2016 bis 2020 betrachtete, zeigte keine Übersterblichkeit für das pandemische Jahr 2020. Für 2020 wurde allerdings eine signifikant höhere Anzahl von Hospitalisierungen aufgrund respiratorischer Infektionen und damit assoziierten Todesfällen festgestellt. Dies führen die Autoren auf COVID-19 zurück.³¹ Ein höheres Lebensalter, das männliche Geschlecht, Adipositas sowie Vorerkrankungen in Form eines Diabetes mellitus oder einer Immunsuppression stellen unabhängige Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19 mit Aufnahme auf die Intensivstation dar. COVID-19-Patient*innen mit chronischer Lungenerkrankung, Nierenerkrankung sowie neurologischen Erkrankungen haben ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko.³² Laborchemische Parameter, die bei Krankenhausaufnahme auf einen schweren Verlauf hindeuten, sind erhöhte Werte kardialer Troponine, der D-Dimere sowie von Interleukin-6. Zusätzlich sind eine erhöhte Anzahl der neutrophilen Granulozyten und eine Lymphozytopenie mit einer schlechten Prognose assoziiert.³³

2.6 Intensivmedizinischer Verlauf von COVID-19

Bei etwa 5% der sich klinisch manifestierenden Verläufe einer SARS-CoV-2-Infektion kommt es zu einer so schweren Erkrankung, dass eine intensivmedizinische Therapie mit z.T. invasiver Beatmung notwendig wird.²⁷ In einer Metaanalyse mit 57420 Patient*innen aus 23 verschiedenen Ländern lag die Sterblichkeit invasiv beatmeter COVID-19 Patient*innen bei 45%.³⁴ Regionen wie New York und Wuhan, die zu Beginn der Pandemie besonders stark betroffen waren, wiesen höhere Mortalitätsraten auf. Eine große Observationsstudie, die Krankenkassendaten zu 1727 invasiv beatmeten COVID-19-Patient*innen aus deutschen Krankenhäusern untersuchte, ergab eine Mortalität von 53%.³⁵ Die Mortalität ist dabei deutlich positiv mit dem Alter korreliert. Während von den beatmeten COVID-19-Patient*innen, die 18 – 59 Jahre alt waren 27,7% verstarben, waren es bei den über 80 Jahre alten Patient*innen 72,2%.³⁵ Das CARDS stellt die häufigste Ursache für die Aufnahme von COVID-19-Patient*innen auf die Intensivstation dar.³⁶ Bei einigen der intensivmedizinisch behandelten Patient*innen kann eine nicht-invasive Beatmung in Form einer High-Flow-Sauerstofftherapie oder einer *continuous positive airway pressure* (CPAP) - Maskenbeatmung ausreichend sein, während ein beträchtlicher Anteil der Patient*innen eine invasive Beatmung benötigt.³⁷ Bei 95% dieser invasiv beatmeten Patient*innen ist eine kreislaufunterstützende Therapie mit Vasopressoren erforderlich.³⁸ Etwa 20 – 28% der intensivmedizinisch behandelten COVID-19-

Patient*innen entwickeln ein thromboembolisches Ereignis in Form einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie.³⁹⁻⁴¹ Ein akutes Nierenversagen tritt bei rund 47% der Patient*innen auf, während insgesamt ca. 17 - 19% ein Nierenersatzverfahren benötigen.^{41,42} Mehr als 80% der kritisch kranken COVID-19-Patient*innen zeigen Hinweise eines myokardialen Schadens in Form eines relevanten Anstiegs kardialer Troponine.⁴³ Bei 19% der beatmeten Patient*innen kommt es zu Herzrhythmusstörungen.³⁸

2.7 Definition und Pathophysiologie des ARDS

Das ARDS steht als zentrale Pathologie von schweren COVID-19-Verläufen im Vordergrund. Die in der vorliegenden Studie verwendeten Diagnosekriterien des ARDS basieren auf der Berlin-Definition der *European Society of Intensive Care Medicine*.⁴⁴ Diese fordert für die Diagnose eines ARDS folgende Punkte:

Klinik und zeitliches Auftreten:	Auftreten respiratorischer Symptome bzw. deren Verschlechterung innerhalb von 7 Tagen nach einem bekannten klinischen Ereignis
Bildgebung:	Bilaterale pulmonale Verschattungen in einer Computertomographie oder Röntgenaufnahme des Thorax
Ursache des Lungenödems:	Respiratorische Insuffizienz, die nicht auf eine kardiogene Ursache oder Hypervolämie zurückzuführen ist (Ausschluss mittels Echokardiographie erforderlich)
Oxygenierungsstörung und Schweregradeinteilung:	<p>Erniedrigter Oxygenierungsindex (P_{aO_2}/FiO_2) bei einem PEEP/CPAP ≥ 5 cmH₂O</p> <ul style="list-style-type: none"> - $P_{aO_2}/FiO_2 = 201 - 300$ mmHg (mild) - $P_{aO_2}/FiO_2 = 101 - 200$ mmHg (moderat) - $P_{aO_2}/FiO_2 \leq 100$ mmHg (schwer)

P_{aO_2} arterieller Sauerstoffpartialdruck
 FiO_2 inspiratorische Sauerstofffraktion
 PEEP positive endexpiratory pressure
 CPAP continuous positive airway pressure

Im Jahr 2023 wurde im Rahmen einer globalen Initiative eine neue Definition des ARDS erarbeitet, die auf der Berlin-Definition aufbaut, jedoch neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie des ARDS berücksichtigt und auch in ressourcenschwächeren Settings sowie bei Patient*innen ohne NIV bzw. invasiver Beatmung anwendbar ist.⁴⁵ Die Oxygenierungsstörung als Hypoxämie kann neben der invasiv arteriell gemessenen Blutgasanalyse mit einem Oxygenierungsindex von $P_{aO_2}/FiO_2 \leq 300$ mmHg nun auch

pulsoxymetrisch diagnostiziert werden ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ insofern $\text{SpO}_2 \leq 97\%$). Ausgehend von der flächendeckenderen Anwendung einer nasalen *high flow* Sauerstofftherapie (und somit ohne Anwendung eines PEEP) wurde nun als Bedingung der Oxygenierungsstörung neben dem PEEP/CPAP von $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ auch eine *high flow* Sauerstofftherapie mit einer Flussrate von $> 30 \text{ L/min}$ eingeschlossen. Neben dem etablierten radiologischen Nachweis bipulmonaler Infiltrate in der Röntgen Thoraxaufnahme bzw. in der Computertomographie kann nun das bildmorphologische Kriterium der Minderbelüftung auch mittels Nachweis multipler B-Lines oder Konsolidierungen im Lungenscanschall erfüllt werden. Das ARDS ist eine lebensbedrohliche Erkrankung mit multifaktorieller Ätiologie und einer hohen Mortalität von ca. 40%.^{46,47} Als häufigste Auslöser eines ARDS gelten Pneumonien (59,4%), eine extrapulmonale Sepsis (16,0%), Aspirationen (14,2%), der nicht-kardiogene Schock (7,5%) sowie ein Trauma (4,2%).⁴⁷ Pathophysiologisch kommt es beim ARDS zu einer Schädigung der alveolokapillären Funktionseinheit. Diese setzt sich aus alveolärer Ventilation, alveolokapillärer Diffusion und kapillärer Perfusion zusammen und sorgt im physiologischen Zustand für eine regelrechte Oxygenierung des Bluts. Die Prozesse, die während der ersten Woche des ARDS stattfinden, werden als exsudative Phase bezeichnet.⁴⁸ Unterschiedliche ätiologische Mechanismen führen hier zu einer Schädigung der alveolokapillären Funktionseinheit mit intraalveolärem und interstitiellem nicht-hydrostatischem Niederdrucködem, das den Gasaustausch relevant beeinträchtigt und zu einer Deaktivierung des Surfactants und konsekutiver Atelektasenbildung führt. Das histopathologische Korrelat ist ein diffuser alveolärer Schaden mit hyalinen Membranen.⁴⁹ Zytokin-vermittelte Irritationen im Bereich des Endothels der pulmonalen Endstrombahn führen zu Lungenarterienembolien und einem erhöhten pulmonalarteriellen Blutdruck. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des funktionellen Totraumvolumens, da nun nicht perfundierte Areale weiterhin ventiliert werden.⁴⁹ Andererseits werden atelektatische Lungenareale, die wiederum kaum noch ventiliert werden, vermehrt durchblutet, was zu einem intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt führt. Zusammenfassend tragen beide Prozesse zu einem Ventilations-Perfusions-Mismatch bei, welches sich als Oxygenierungsstörung mit dem klinischen Leitsymptom der Dyspnoe manifestiert. Die daraus resultierende Hypoxämie führt zu einer verstärkten pulmonalen hypoxischen Vasokonstriktion mit einer vermehrten rechtsventrikulären Belastung. Nach circa sieben Tagen kommt es zu einer Reabsorption des intraalveolären Exsudats und die zweite Phase des ARDS wird eingeleitet, die auch als proliferativen Phase bezeichnet wird.⁴⁸ Histopathologisch zeigen sich Thrombosierungen der pulmonalen Mikrozirkulation und es erfolgt eine Reorganisation des Lungengewebes durch interstitielle Myofibroblasten und Typ-II-Pneumozyten. Die respiratorische Compliance nimmt in dieser Phase deutlich ab. Nach 3 - 4 Wochen beginnt die dritte und letzte Phase des ARDS, die fibrotische Phase genannt wird. Hier kommt es zu einer vornehmlich kollagenen Fibrosierung der Alveolarsepten und einer

Verdickung der pulmonalen Kapillarwände. Makroskopisch ist ein wabenartiger Umbau des Lungengewebes erkennbar (*honey combing*).⁴⁸

2.7.1. Pathophysiologie des COVID-19-assoziierten ARDS

Ein CARDS liegt vor, wenn die Diagnosekriterien des ARDS erfüllt sind und gleichzeitig ein positiver Nachweis für eine SARS-CoV-2-Infektion vorliegt. COVID-19-Patient*innen, die ein CARDS entwickeln, werden meist nach 4 – 5 Tagen andauernder Symptomatik ins Krankenhaus eingeliefert und oft noch am selben Tag auf die Intensivstation aufgenommen.²⁴ Das ARDS tritt in der Regel ca. 8 - 12 Tage nach der Infektion ein, was formell nicht ganz der Berlin-Definition entspricht.⁵⁰ Die invasive Beatmung wird meist nach etwa 12 Tagen notwendig.³⁶ Schwere COVID-19-Verläufe können zum besseren pathophysiologischen Verständnis in drei Phasen eingeteilt werden: Die frühe Infektion, die pulmonale Phase und die hyperinflammatorische Phase.⁵¹ In der Phase der frühen Infektion kommt es primär zu einer symptomatischen Infektion der oberen Atemwege mit Fieber, Fatigue und Hyposmie. Das Virus ist in dieser Phase vor allem in nasopharyngealen Abstrichen nachweisbar.⁵¹ Im weiteren Verlauf kommt es in der pulmonalen Phase zu einer viralen Replikation von SARS-CoV-2 in den Zellen des unteren Respirationstrakts mit konsekutiver Gewebsschädigung von Pneumozyten und Endothelzellen. Dies bedingt eine erhöhte Kapillarpermeabilität mit interstitieller und alveolärer Ödembildung, wie es zuvor bereits in der Pathophysiologie des ARDS beschrieben wurde (siehe 2.7).⁵² Beim CARDS kommt es zudem häufig zu einer pulmonalen Vaskulopathie mit Endotheliits, Mikroangiopathien und Thrombosen.⁵³ Tiefe Beinvenenthrombosen sowie Lungenarterienembolien wurden für CARDS-Patient*innen signifikant häufiger beobachtet als beispielsweise bei Fällen eines Influenza-assoziierten ARDS.⁵³ Nach ca. 4 - 6 Tagen ist die pulmonale Schädigung soweit fortgeschritten, dass die Patient*innen ein respiratorisches Versagen mit Hypoxämie und Dyspnoe entwickeln.⁵⁴ Es wurden jedoch auch insbesondere Verläufe von COVID-19-Patient*innen mit ausgeprägten Hypoxämien beschrieben, die, trotz sehr niedriger arterieller Sauerstoffpartialdrücke (P_{aO_2} -Werte von 35 - 45 mmHg), keine Dyspnoe beklagten.⁵⁵ Dieses Phänomen wird in der Literatur als „*happy hypoxemia*“ bezeichnet.⁵⁶ Die dritte Phase wird als hyperinflammatorische Phase bezeichnet.⁵¹ Die virale Replikation von SARS-CoV-2 in Kombination mit den durch die Gewebsschädigung freigesetzten *damage-associated molecular patterns* (DAMPS) führt zu einer starken Aktivierung des Immunsystems. Durch eine T-Zell-vermittelte Freisetzung des *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) kommt es zur Gewebsinvasion und Aktivierung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Dies geht mit einer hyperinflammatorischen Reaktion und einer massiven Zytokinausschüttung einher, was dem Phänomen eines *cytokine release syndrome* ähnelt. Als wichtigste proinflammatorische Zytokine, die zur Gewebsschädigung beitragen, sind insbesondere Interleukin-1, Interleukin-

6, Interleukin-17 sowie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) zu nennen.⁵⁷ Basierend auf dem Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge des CARDS kann eine phasenadaptierte antivirale bzw. immunmodulatorische Pharmakotherapie angewandt werden. In der Phase der frühen Infektion, die primär von der viralen Replikation geprägt ist, sind insbesondere antivirale Substanzen wie Nirmatrelvir/Ritonavir oder Remdesivir wirksam.⁵⁸ Abhängig von der zirkulierenden Virusvariante und dem immunologischen Status der Patient*innen kann eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen SARS-CoV-2 sinnvoll sein. In den fortgeschrittenen Phasen mit pulmonaler Symptomatik und Sauerstoffpflichtigkeit hat sich insbesondere die antiinflammatorische Therapie mit Dexamethason als mortalitätssenkend erwiesen.⁵⁹ Zusätzlich kann auch eine immunmodulatorische Therapie mit einem Januskinase-Inhibitor wie Baricitinib erfolgen.⁵⁸ Sauerstoffpflichtige Patient*innen mit progredienter Erkrankung, erhöhten CRP-Werten von > 75 mg/l und ohne invasive Beatmung profitieren von einer Therapie mit Tocilizumab, einem Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten.⁶⁰ Mit Anakinra als Interleukin-1-Rezeptorantagonist ist eine weitere Biomarker-gesteuerte antiinflammatorische Therapie möglich. Anakinra konnte für hospitalisierte COVID-19-Patient*innen mit *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR) Spiegel ≥ 6 ng/ml, die noch keine druckunterstützende Beatmungstherapie erhielten, den Progress zu einem invasiv-beatmungspflichtigen respiratorischen Versagen sowie die Mortalität reduzieren.⁶¹

Abbildung 2: Phasenadaptierte Pharmakotherapie bei COVID-19

Reduktion von Krankenhausaufnahmen oder Tod ARR/RR [95% KI]	COVID-19 Frühphase WHO 2-3 bzw. 4*	(Wegen COVID-19) hospitalisiert ohne O ₂ -Bedarf WHO Skala 4*	Niedrigfluss O ₂ WHO Skala 5	Hochfluss O ₂ NIV/CPAP WHO Skala 6	Invasive Beatmung WHO Skala 7-9	Mortalitätsreduktion für empfohlene Zielgruppe ARR/RR [95% KI]
ARR 6.1% -> 0.8% (- 5.3) RR 0.13 [0.07,0.27]	Nirmatrelvir/Ritonavir Symptome \leq 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
ARR 6,4% -> 1,8% (- 4.6) RR 0.28 [0.11,0.75]	Remdesivir Symptome \leq 7 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	„Weder für noch gegen“ (Datenlage widersprüchlich)			Remdesivir „soll nicht“ (stark)	-
ARR 9,3% -> 6,4% (- 2.9) RR 0.69 [0.49,0.96]	Molnupiravir ⁵ Symptome \leq 5 Tage + Risikofaktoren „kann“ (offen)	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)				-
-	Dexamethason „soll nicht“ (stark)	Dexamethason „soll“ (stark)				ARR 31.6% -> 27.2% (- 4.4) RR 0.86 [0.76,0.97]
Nicht kombinieren	Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)		+ Baricitinib „sollte“ (schwach)		Keine Empfehlung (Datenlage unzureichend)	ARR 11,5% -> 6,8% (- 4.7) RR 0.59 [0.45,0.78]
	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)			oder + Tocilizumab Bei rasch progredientem Verlauf Nicht in Kombination mit Baricitinib! „sollte“ (schwach)	Tocilizumab „sollte nicht“ (schwach)	ARR 30.2 % -> 26.6% (-3.6) RR 0.88 [0.81,0.96] ¹

* Patienten können bereits in der COVID-19 Frühphase mit oder wegen einer SARS-CoV-2 Infektion hospitalisiert sein. Die in Studien geprüfte WHO 4 Population hatte zumdeist Symptombdauern von über 7 Tagen.
⁴ Für Grunderkrankungen und/oder Therapien, die mit einer relevanten Beeinträchtigung der Impfantwort bzw. humoralen Immunantwort einhergehen siehe [S3 Bulletin 33/2022](#).
Bei immunkompetenten Personen kann aktuell spätestens nach erfolgter Grundimmunisierung und Boosterimpfung von einem ausreichenden Impfschutz ausgegangen werden.
⁵ Wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar und klinisch angemessen sind.
¹ Die Angaben für Tocilizumab beziehen sich auf die untersuchte Gesamtgruppe mit mehrheitlich fortgeschrittenem Krankheitsstadium. Eine Subgruppenanalyse wurde aus methodischen Gründen (unzureichende Differenzierbarkeit) nicht durchgeführt.

Abbildung aus der S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patient*innen mit COVID-19 ⁵⁸

2.7.2. Kontroverse über Unterschiede zwischen CARDS und ARDS anderer Ätiologie

Neben einer phasenadaptierten Pharmakotherapie stellt die invasive Beatmung eine weitere wichtige Säule der intensivmedizinischen Therapie von CARDS-Patient*innen dar. Es ist wissenschaftlich umstritten, ob sich ein COVID-19-assoziiertes ARDS (CARDS) pathophysiologisch von einem ARDS anderer Ätiologie unterscheidet und wie dementsprechend die optimale Beatmungsstrategie aussehen sollte.^{36,62,63} Zu Beginn der Pandemie wurde in einer Fallserie von 16 CARDS-Patient*innen aus Norditalien eine vermeintlich atypische Ausprägungsform des CARDS beschrieben, die sich von den klinischen Manifestationen anderer ARDS-Patient*innen unterscheidet. Hierbei war insbesondere die Kombination aus schwerer Hypoxämie mit gleichzeitig erhaltener respiratorischer Compliance mit Werten von $> 50 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ auffällig.⁶⁴ Im Anschluss daran wurde von Gattinoni et al. eine Theorie über das Vorliegen von zwei verschiedenen Phänotypen des CARDS postuliert. Die Autor*innen unterschieden dabei eine COVID-19-Pneumonie vom L-Typ und vom H-Typ.⁶⁵ Der L-Typ stellt die initiale Manifestation der COVID-19-Pneumonie dar. Die Charakteristika des L-Typs werden *als low elastance, low ventilation-to-perfusion ratio, low lung weight und low lung recruitability* zusammengefasst. Der H-Typ kennzeichnet sich durch *high elastance, high right-to-left-shunt, high lung weight und high lung recruitability*. Ausgehend von dieser Einteilung empfahlen die Autoren eine individualisierte Beatmungstherapie, die teilweise von den evidenzbasierten Therapiestrategien des ARDS abwich.⁶⁵ Sowohl eine monozentrische *matched-pairs* Analyse als auch eine multizentrische prospektive Observationsstudie, die jeweils CARDS-Patient*innen mit einer historischen ARDS-Vergleichskohorte verglichen, zeigten für die CARDS-Kohorte eine statistisch signifikante um 14 – 28 % höhere respiratorische Compliance (41 vs. 36 bzw. 32 ml/cmH₂O).^{62,66} Eine multizentrische retrospektive Observationsstudie, die Daten zu 742 CARDS-Patient*innen aus Spanien und Andorra auswertete, kam dagegen zu dem Schluss, dass sich die Beatmungsparameter eines CARDS nicht signifikant von denen eines ARDS anderer Ätiologie unterscheiden. 80% der Patient*innen wiesen Werte der pulmonalen Compliance von $< 50 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ auf, die mediane Compliance lag bei 35 ml/cmH₂O.³⁶ In einer weiteren multizentrischen retrospektiven Observationsstudie aus den Niederlanden mit 553 CARDS-Patient*innen lag die mediane respiratorische Compliance bei 31,9 ml/cmH₂O und somit bei ähnlich niedrigen Werten. In dieser Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass eine niedrige respiratorische Compliance sowie die Applikation höherer Tidalvolumina mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind.⁴¹ Die Autor*innen dieser drei großen Observationsstudien widersprechen der Hypothese, dass es verschiedene Phänotypen eines CARDS gäbe. Zusätzlich sprechen sich die Autor*innen von zwei dieser drei Studien explizit gegen ein Abweichen von den evidenzbasierten therapeutischen Grundsätzen der ARDS-Therapie aus.^{62,66}

2.7.3. Leitlinienempfehlungen zur intensivstationären Aufnahme und Therapie von COVID-19-Patient*innen

Als Indikation zur intensivstationären Aufnahme nennt die deutsche „S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patient*innen mit COVID-19“, das Erfüllen von mindestens einem der folgenden Kriterien: ⁵⁸

- eine Hypoxämie mit peripherer Sauerstoffsättigung (SpO_2) < 90 % (unter 2 - 4 Liter Sauerstoff/min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe
- eine Atemfrequenz > 25 - 30/min

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie hinsichtlich der Beatmungstherapie von CARDS-Patient*innen orientieren sich am Oxygenierungsindex und der Schweregradeinteilung des ARDS. Der Schweregrad des CARDS korreliert mit der Mortalität. Während die Mortalität bei einem milden CARDS bei 30% liegt, beträgt sie beim moderaten CARDS 34% und beim schweren CARDS bereits 50%.⁶⁷ Für Patient*innen mit einem milden bis moderaten CARDS (Oxygenierungsindex: 100 – 300 mmHg) wird als initiale Therapie die High-Flow-Sauerstofftherapie oder CPAP-Beatmung unter kontinuierlicher Überwachung und Intubationsbereitschaft empfohlen. Zusätzlich soll bei diesen wachen Patient*innen eine Bauchlagerung erfolgen (*awake prone positioning*), da dies das Risiko für ein Therapieversagen mit konsekutiver Intubation in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) signifikant reduzieren konnte.⁶⁸ Abbildung 3 zeigt den therapeutischen Algorithmus.⁵⁸

Abbildung 3: Therapiestufen bei akuter respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19

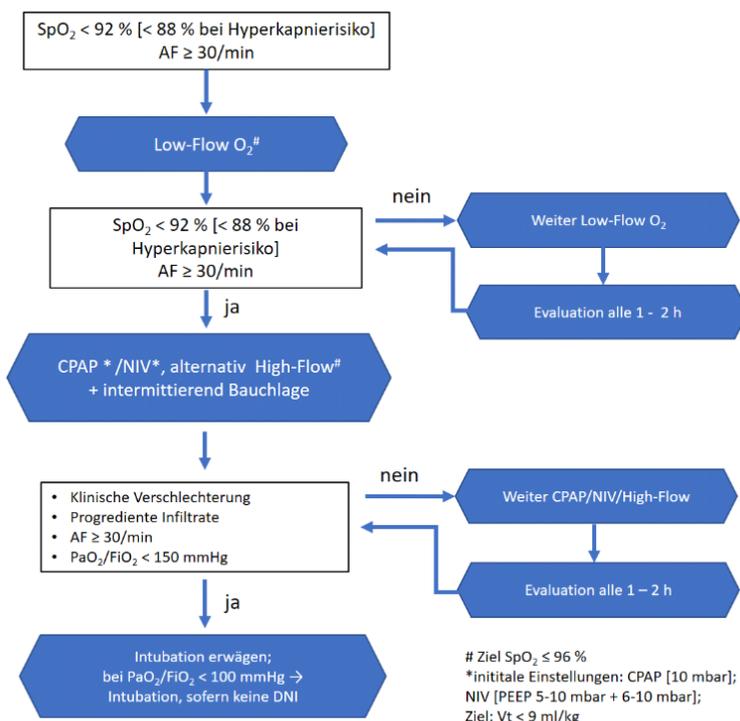


Abbildung aus der S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patient*innen mit COVID-19 ⁵⁸

2.7.4. Leitlinienempfehlungen zur invasiven Beatmung und Qualität der Evidenz

Aufgrund fehlender Evidenz in Form randomisierter kontrollierter Studien zu verschiedenen invasiven Beatmungsstrategien bei COVID-19-Patient*innen mit ARDS, verweist die „S3-Leitlinie zur stationären Therapie von Patient*innen mit COVID-19“ an dieser Stelle auf die im Jahre 2017 publizierte S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).⁶⁹ Die hier berücksichtigten Empfehlungen basieren auf Beatmungsstudien von ARDS-Fällen anderer Ätiologie. Nachfolgend werden die Therapieempfehlungen mit entsprechendem Evidenzgrad erläutert.

Beatmungsmodus

Laut der Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz können Patient*innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz sowohl druck- als auch volumenkontrolliert beatmet werden (moderate Qualität der Evidenz).⁶⁹ Die wissenschaftliche Grundlage bildet eine Metaanalyse der Cochrane Collaboration, die die Evidenz aus 3 RCTs mit dem Vergleich druck- vs. volumenkontrollierter Beatmung zusammenfasste. Zwischen beiden Beatmungsstrategien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dauer der Beatmung, der Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie der Mortalität.⁷⁰ Als mögliche Beatmungsmodi werden von der Leitlinie die volumen- oder druckkontrollierte *synchronized intermittent mandatory ventilation* (SIMV) oder die druckkontrollierten Verfahren *biphasic positive airway pressure* (BIPAP) und *airway pressure release ventilation* (APRV) angegeben.⁶⁹ Auf der Basis lediglich niedriger Evidenz in Form kleinerer randomisierter kontrollierter Studien mit jeweils nur geringer Patient*innenzahlen empfiehlt die Leitlinie bei mildem bis moderatem ARDS einen druckkontrollierten Beatmungsmodus mit der Möglichkeit zur Spontanatmung zu nutzen. Aufgrund der Ähnlichkeit beider Modi fasst die Leitlinie unter diesem Begriff die Evidenz aus Studien mit APRV und BIPAP vereinfachend zusammen ohne dabei diese beiden Modi differenzierend gegeneinander zu vergleichen.⁶⁹

Tidalvolumina

Bei moderater Qualität der Evidenz hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion durch eine lungenprotektive Beatmung beim ARDS vergibt die Leitlinie zur Therapie der respiratorischen Insuffizienz eine starke Empfehlung für die Verwendung niedriger Tidalvolumina von ≤ 6 ml/kg idealisiertem Körpergewicht (Standard-KG). Die Evidenz fußt dabei auf größeren Metaanalysen mit Berücksichtigung einer Vielzahl von RCTs, die eine Mortalitätsreduktion durch die Verwendung niedriger Tidalvolumina zeigten.^{71,72} Des Weiteren schlägt die Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz vor, azidotische pH-Werten von bis zu 7,2 im Rahmen einer

permissiven Hyperkapnie zu tolerieren, um die zuvor genannten Tidalvolumina von ≤ 6 ml/kg Standard-KG zu erreichen (schwacher Empfehlungsgrad beim Fehlen von relevanter Evidenz, lediglich Expertenkonsens).⁶⁹

Applikation von Beatmungsdrücken

Bei einer moderaten Qualität der Evidenz spricht die Leitlinie eine starke Empfehlung dafür aus bei ARDS-Patient*innen endinspiratorische Atemwegsdrücken ≤ 30 cmH₂O zu verwenden. Die begründende Evidenz stellt die Metaanalyse von Petrucci et al. dar, die auch bereits die Grundlage für die Empfehlung zur Verwendung lungenprotektiver Tidalvolumina bildete.⁷¹ Die Leitlinie verweist darauf, dass der mortalitätssenkende Effekt bei der Kombination der Verwendung lungenprotektiver Tidalvolumina und Begrenzung der endinspiratorischen Spitzendrücke beobachtet wurde, es jedoch unklar bleibt welche der beiden Komponenten die Mortalitätsreduktion bedingte. Die Leitlinie schlägt vor, den *driving pressure* auf < 15 cmH₂O zu begrenzen, da höhere Werte mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen. Die Qualität der Evidenz hierfür ist sehr niedrig und basiert auf einer Beobachtungsstudie die mittels *multilevel mediation* Beatmungsparameter von insgesamt 3562 Patient*innen verschiedener RCTs verglich und für niedrigere *driving pressures* eine unabhängige Korrelation mit einem besseren Überleben zeigte.⁷³ Bei hoher Qualität der Evidenz spricht die Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz eine starke Empfehlung für die Beatmung von ARDS-Patient*innen mit höheren PEEP-Werten (definiert als PEEP $> 12 - 15$ cmH₂O) anstelle niedrigerer PEEP-Werte von $5 - 10$ cmH₂O aus. In insgesamt 7 Übersichtsarbeiten bzw. Metaanalysen, die 8 RCTs berücksichtigten, konnte durch die Verwendung höherer PEEP-Werte eine Mortalitätsreduktion erreicht werden.⁶⁹ Die Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz sowie die COVID-19-Leitlinie schlagen vor, zur Einstellung des PEEP die FiO₂/PEEP-Tabelle des ARDS-Networks zu nutzen.^{57,67}

Dorsoventrale Wechsellagerung und ECMO-Therapie

Bei guter Evidenz in Form einer nachgewiesenen Mortalitätsreduktion in mehreren Metaanalysen wird von beiden Leitlinien stark empfohlen, dass bei Patient*innen mit Oxygenierungsindices < 150 mmHg eine dorsoventrale Wechsellagerungstherapie erfolgen soll.⁷⁴⁻⁷⁷ In der Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz wird stark empfohlen, eine Therapie mittels venovenöser ECMO (vvECMO) nur bei schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie als Rescue-Strategie einzusetzen. Diese Empfehlung basiert bei heterogener Studienlage auf Expertenkonsens. Es gibt zwei randomisierte kontrollierte Studien, die den Effekt einer vvECMO-Therapie bei Patient*innen mit schwerem ARDS untersuchten. Das CESAR-Trial zeigte eine signifikant niedrige Mortalität und weniger schwere Behinderungen für die Patient*innengruppe, die eine vvECMO erhielt gegenüber der Kontrollgruppe. Das

Studiendesign wird jedoch kritisiert, da Patient*innen der ECMO-Kohorte im Unterschied zur Kontrollgruppe in ein spezialisiertes Zentrum verlegt wurden, sodass der Outcome hierdurch potenziell relevant beeinflusst wurde.⁷⁸ Das EOLIA-Trial, eine weitere randomisierte kontrollierte Studie, die eine vvECMO mit einer Kontrollgruppe verglich, ergab eine numerisch niedrigere Mortalität für die ECMO-Kohorte (35%) gegenüber der Kontrollkohorte (46%), verfehlte jedoch knapp das statistische Signifikanzniveau ($p=0,09$). Doch ein potenziell vorliegender Vorteil der ECMO-Therapie wurde durch eine hohe Crossover-Rate von 28% sehr kranker Patient*innen der Kontrollgruppe möglicherweise verdeckt. Diesen tendenziell deutlich kränkeren Patient*innen wurde aus ethischen Gründen keine Rescue-ECMO vorenthalten.⁷⁹ Analog zur Empfehlung der Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz empfiehlt auch die COVID-19-Leitlinie den Einsatz einer vvECMO nur bei sehr schwerem CARDS mit einem Oxygenierungsindex < 60 bzw. 80 mmHg als ultima ratio.⁵⁸ CARDS-Patient*innen, die einer ECMO-Therapie zugeführt werden, zeigen sehr hohe Mortalitätsraten von bis zu 68% in Deutschland. Dies ist vermutlich durch eine liberalere Indikationsstellung in Deutschland bedingt. Die Mortalitätsraten anderer europäischer Länder waren deutlich niedriger.^{80,81}

Synthese der Evidenz und offene Forschungsfragen

Hinsichtlich des mortalitätssenkenden Effekts einer lungenprotektiven Beatmung mit kleinen Tidalvolumina ≤ 6 ml/kg Standard-KG, Begrenzung der endinspiratorischen Drücke auf ≤ 30 cmH₂O, die Anwendung höheren PEEP-Werten sowie der Applikation einer dorsoventralen Wechsellagerungstherapie basieren die Leitlinienempfehlungen auf qualitativ hochwertiger Evidenz. Die zugrundeliegende Evidenz zum Therapiekonzept der permissiven Hyperkapnie sowie bezüglich einer Limitation der *driving pressures* weist dagegen nur eine geringe Qualität auf. Hinsichtlich der Fragestellung, welcher der verschiedenen druckkontrollierten Beatmungsmodi primär verwendet werden sollte, gibt die Leitlinien keine Präferenz an. Es ist zu berücksichtigen, dass etablierte mortalitätssenkende Beatmungskonzepte aus der ARDS-Therapie für CARDS-Patient*innen noch nicht wissenschaftlich gezeigt wurden und demnach die in der COVID-19-Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen auf Beobachtungen aus Studien mit ARDS-Fällen anderer Ätiologie basieren. Wie zuvor unter 2.7.2 dargestellt, scheint sich ein COVID-19-assoziiertes ARDS jedoch kaum von einem ARDS anderer Genese zu unterscheiden. Zudem ist es ethisch nicht vertretbar, etablierte Therapieverfahren mit nachgewiesener Mortalitätsreduktion nun erneut an CARDS-Patient*innen zu untersuchen und somit einer Studienkohorte diese wirksamen Therapiekonzepte vorzuenthalten. Dies impliziert, dass eine retrospektive vergleichende Analyse von zwei druckkontrollierten Beatmungsstrategien in Form von APRV und LTV, die den etablierten *best practice* Empfehlungen einer lungenprotektiven Beatmung folgen, einen relevanten Erkenntnisgewinn zur Beatmungstherapie von CARDS-Patient*innen liefern könnte. Eine detaillierte Erfassung

der applizierten Beatmungseinstellungen mit korrespondierenden physiologischen Messwerten kann dabei helfen den resultierenden Outcome im klinischen Kontext zu interpretieren.

2.8 Einführung in die untersuchten Beatmungsmodi

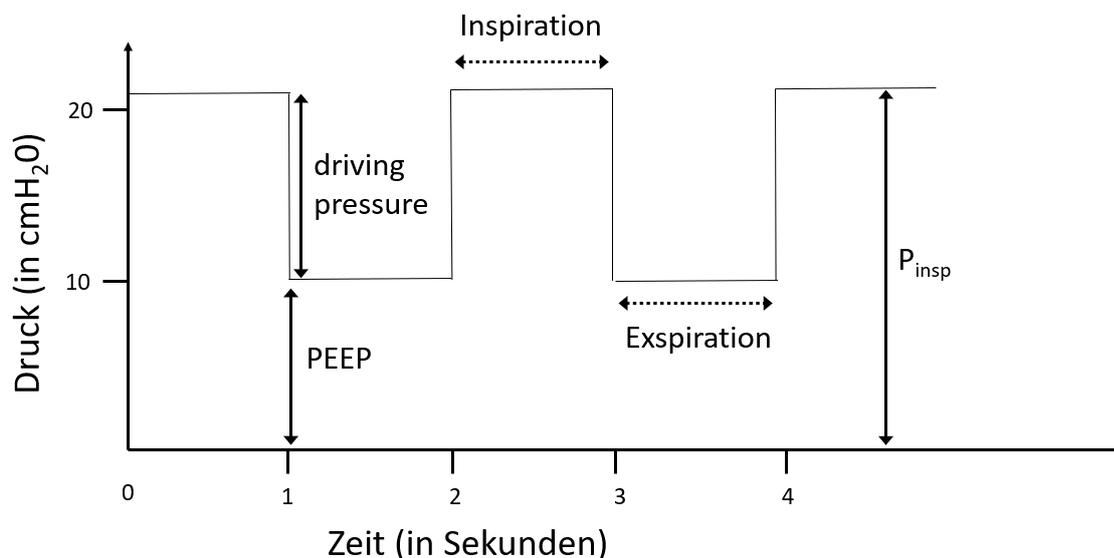
Wie in 2.7.4 beschrieben können laut der S3-Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz Patient*innen sowohl druck- als auch volumenkontrolliert beatmet werden.⁶⁹ Mögliche druckkontrollierte Beatmungsmodi sind BIPAP und APRV. Im Folgenden werde beide Beatmungsmodi genauer beleuchtet.

2.8.1. Low Tidal Volume Ventilation und Biphasic Positive Airway Pressure

Low tidal volume ventilation (LTV) ist eine Zusammenfassung mehrerer Beatmungsformen mit dem Charakteristikum der Verwendung geringerer Tidalvolumina als es vor der Jahrtausendwende üblich war. Seit der Publikation des ARDS Network Trial im Jahr 2000 stellt LTV mit der Verwendung von Tidalvolumina von ≤ 6 ml/kg Standard-KG und Spitzendrücken ≤ 30 cmH₂O den evidenzbasierten Standard in der ARDS-Therapie dar. Die Studie zeigte, dass eine lungenprotektive Beatmung mit kleineren Tidalvolumina von ≤ 6 ml/kg Standard-KG gegenüber der zuvor etablierten Anwendung größerer Tidalvolumina von 12 ml/kg Standard-KG, zu mehr beatmungsfreien Tagen und einer niedrigeren Mortalität führte.⁸² In den meisten Studien wird die *low tidal volume ventilation* als eine Beatmung mit Tidalvolumina von 5 - 8 ml/kg Standard-KG definiert.⁸²⁻⁸⁴ Die Beatmung mittels BIPAP ist die in Deutschland am häufigsten verwendete Form der LTV zur Therapie des ARDS.⁸⁵ Der BIPAP-Modus stellt eine Form der druckkontrollierten Beatmung mit der Möglichkeit zur Spontanatmung dar. Die Beatmung erfolgt mit einem zweiphasigen positiven Atemwegsdruck, der zyklisch zwischen einem oberen und einem unteren Druckniveau wechselt.⁸⁶ Analog der zeitlichen Dauer dieser beiden Phasen kann das Inspiration-zu-Expirationverhältnis (I:E-Verhältnis) angegeben werden. Das obere Druckniveau wird auch als inspiratorischer Atemwegsdruck (P_{insp}) oder endinspiratorischer Druck bezeichnet. Das untere Druckniveau entspricht dem *positive endexpiratory pressure* (PEEP). Die Druckdifferenz zwischen dem endinspiratorischen Druck und dem PEEP wird als *driving pressure* bezeichnet. Der *driving pressure* ist die treibende Kraft, die zu den Volumenbewegungen der Atemluft während der Inspiration führt. Das Verhältnis der Volumenzunahme der Lunge pro Druckeinheit wird respiratorische Compliance genannt. Die Anwendung eines PEEP erfolgt um eine Reduktion der funktionellen Residualkapazität zu verhindern. Dabei sorgt der kontinuierliche positive Atemwegsdruck dafür, dass die bei der Inspiration eröffneten Alveolen auch während der Expiration

offengehalten werden und es nicht zur Bildung von Atelektasen kommt. Eine gut gesteuerte invasive Beatmung mit adäquatem PEEP und einer restriktiven Flüssigkeitstherapie kann das Wiedereröffnen atelektatischer Lungenareale beim ARDS ermöglichen. Zu den potenziell schädlichen Effekten der Beatmung mit einem hohem PEEP, zählen die Überdehnung bereits belüfteter Lungenareale mit der Gefahr einer *ventilator-induced lung injury*.⁸⁷ Des Weiteren bedingt ein hoher PEEP auch eine Erhöhung des intrathorakalen Drucks, was möglicherweise den venösen Rückstrom zum rechten Vorhof beeinträchtigt und in einem reduzierten Herzzeitvolumen resultieren kann.⁸⁸ Ein zu niedrig applizierter PEEP birgt dagegen das Risiko, die Alveolen nicht suffizient zu stabilisieren, sodass sie während der Inspiration zyklisch eröffnet werden und während der Expiration kollabieren. Dies führt über eine vermehrte Scherspannung zur Schädigung der Alveolen und zur Inaktivierung von Surfactant (Atelektrauma).⁸⁷

Abbildung 4: Druck-Zeit-Kurve bei Beatmung mit Biphasic Airway Pressure



PEEP Positive Endexpiratory Pressure

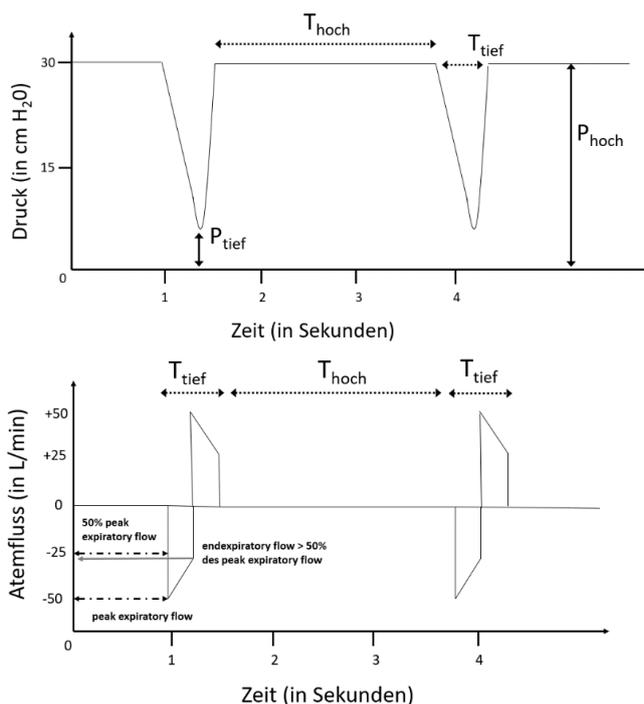
P_{insp} Endinspiratorischer Druck

2.8.2. Airway Pressure Release Ventilation

Airway pressure release ventilation (APRV) wurde erstmalig von Downs und Stock 1987 in der Fachzeitschrift *Critical Care Medicine* beschrieben.⁸⁹ Hierbei handelt es sich um eine Beatmungsmethode mit konstantem Druckniveau, ähnlich einer CPAP-Beatmung, jedoch mit dem Unterschied, dass bei APRV ein höheres Druckniveau verwendet wird und es zeitlich-getriggert zu sehr kurzen Druckabsenkungen kommt. Der APRV-Modus wird meist als Rescue-Strategie für therapierefraktäre ARDS-Patient*innen verwendet. In Deutschland stellt die Verwendung von APRV bei ARDS-Patient*innen eher eine Seltenheit dar und wird nur in ca. 4% der Zentren angewandt, während in 80% der Zentren BIPAP verwendet wird.⁸⁵ Beim

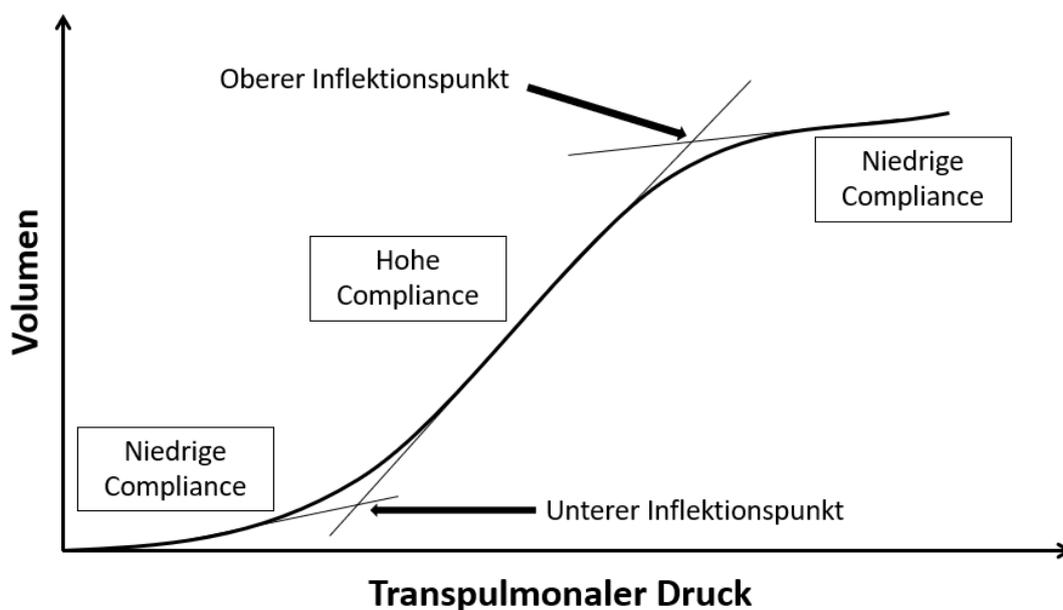
APRV-Modus werden 4 Parameter eingestellt: P_{hoch} , P_{tief} , T_{hoch} und T_{tief} .⁸⁶ Das obere Druckniveau (P_{hoch}) wird für eine verhältnismäßig lange Zeit (T_{hoch}) von meist 4 - 6 Sekunden gehalten, was das Lungenvolumen erhalten und ein alveoläres *recruitment* fördern soll. Anschließend wird der Druck auf das niedrigere Druckniveau (P_{tief}) abgesenkt, das meist nur für sehr kurze Zeit (T_{tief} : 0,2 - 0,8 Sekunden) gehalten wird. Dies führt zur Entleerung gesunder Surfactant-reicher Alveolen, während kranke Alveolen mit wenig Surfactant aufgrund der nur kurzen Reduktion des positiven endexpiratorischen Drucks nicht kollabieren.⁹⁰ Die Dauer des T_{tief} kann individualisiert mit dem Verhältnis von *endexpiratory flow* zu *peak expiratory flow* angepasst werden (Zielbereich: 0,56 - 0,75, siehe Abbildung 5).⁹⁰ Da ARDS-Patient*innen aufgrund reduzierter pulmonaler Compliance eine lungenprotektive Beatmung mit Tidalvolumina von ≤ 6 ml/kg Standard-KG erhalten sollen, erfolgt die initiale Einstellung des T_{tief} auf 75% des *peak expiratory flow*. Dies resultiert in einem Tidalvolumen von ca. 5 ml/kg Standard-KG.⁹¹ Zudem wird das T_{tief} relativ kurz gehalten, sodass ein suffizienter *intrinsic PEEP* zur Stabilisierung der Alveolen resultiert.⁹⁰ Die Releasephasen sollen gleichzeitig auch eine ausreichende Kohlenstoffdioxid (CO_2) – Clearance ermöglichen ohne dass es dabei zu Druckabfällen mit alveolärem *derecruitment* kommt. Das tiefe Druckniveau (P_{tief}) wird auf Werte von 0 – 5 cmH₂O eingestellt.⁹⁰ Allerdings fällt der Druck nicht bis auf dieses Druckniveau herab, da hierfür die eingestellte Zeit (T_{tief}) zu kurz ist. Daraus resultiert somit in Wirklichkeit ein höherer PEEP, der auch als *intrinsic PEEP* bezeichnet wird. Die Differenz zwischen P_{hoch} und dem *intrinsic PEEP* entspricht somit dem realen *driving pressure* beim APRV-Modus.

Abbildung 5: Druck-Zeit-Kurve bei Airway Pressure Release Ventilation und Adaptation der Releasephase (T_{tief}) an den peak expiratory flow



Es wird versucht, die Druckeinstellungen des P_{hoch} unterhalb des oberen Inflektionspunkts und die Einstellung des P_{tief} oberhalb des unteren Inflektionspunkts einzustellen. Die Inflektionspunkte beziehen sich auf eine graphische Darstellung der respiratorischen Compliance, bei der der transpulmonale Druck auf der X-Achse und die Volumenveränderung der Lunge auf der Y-Achse dargestellt sind. Der Bereich mit einer steilen Steigung (große Volumenänderung bei geringem Anstieg des transpulmonalen Drucks) entspricht dem physiologischen Bereich der größten respiratorischen Compliance und dem Zielbereich der Beatmungseinstellung (siehe Abbildung 6). Bei Druckwerten, die unterhalb des unteren Inflektionspunkts liegen, kommt es zum Kollabieren der Alveolen und einem Atelektotrauma. Werte oberhalb des oberen Inflektionspunkts führen zu alveolärer Überdehnung und bergen das Risiko eines Volutraumas in Form eines Pneumothorax oder eines Pneumomediastinums.^{92,93}

Abbildung 6: Respiratorische Compliance als Druck-Volumen-Kurv



Adaptierte und übersetzte Version, Original von Grinnan und Truitt⁹⁴

Der APRV-Modus ermöglicht eine Spontanatmung der Patient*innen unter flacher Sedierung. Dies stellt einen Vorteil gegenüber anderen mandatorischen Beatmungsformen dar, da durch die Spontanatmung einer diaphragmalen Muskelatrophie vorgebeugt wird und der venöse Rückstrom zum Herzen gefördert wird.^{95,96} Als mögliche Risiken von APRV werden neben Volutraumata, eine vermehrte Atemarbeit und ein damit verbundener erhöhter Energieaufwand genannt.⁹⁷ Zudem erfordert die praktische Anwendung solide Kenntnisse in der Beatmungsphysiologie und genügend klinische Erfahrung mit diesem Beatmungsmodus. Eine gute Schulung des anwendenden intensivmedizinischen Personals ist essenziell.

2.8.3. Gemeinsamkeiten und Unterschiede von APRV und BIPAP

Bei APRV und BIPAP handelt es sich generell um ähnliche Beatmungsformen, die als gemeinsame Charakteristika eine druckkontrollierte Beatmung mit der Möglichkeit zur Spontanatmung aufweisen. Als zentraler Unterschied zwischen beiden Modi ist die Dauer der Expiration zu nennen. Besonders charakteristisch für APRV ist dabei eine ausgeprägte Verlagerung des I:E-Verhältnisses zugunsten der Inspiration. Dies wird auch als inverses Inspirations-zu-Expirations-Verhältnis bezeichnet.⁹⁸ Ein weiterer Aspekt, der sich zwischen den beiden Modi unterscheidet, ist auf welchem Druckniveau die Spontanatmung der Patient*innen erfolgt. Bei BIPAP erfolgt diese sowohl auf dem niedrigeren als auch höheren Druckniveau, während die Spontanatmung bei APRV aufgrund der verhältnismäßig deutlich längeren T_{hoch} -Zeiten vornehmlich auf dem höheren Druckniveau stattfindet.⁶⁹

2.9 Aktueller Forschungsstand

2.9.1. APRV und LTV in der Therapie des ARDS

Seit der Jahrtausendwende wurden sieben randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, die APRV mit LTV zur Behandlung von ARDS-Patient*innen verglichen. Bisher konnte keine dieser Studien einen Mortalitätsvorteil für APRV oder LTV zeigen. Im Folgenden wird die Evidenz aus diesen Studien zusammengefasst. Die größte dieser Studien, ein monozentrischer RCT von Zhou et al. aus China, untersuchte den Outcome von 71 APRV- und 67 LTV-Patient*innen mit einem ARDS.⁹⁹ Die Studie zeigte, dass die mit APRV behandelten Patient*innen mehr beatmungsfreie Tage (APRV: 19 vs. LTV: 2 Tage, $p < 0,001$) und eine signifikant kürzere invasive Beatmungsdauer aufwiesen (APRV: 8 vs. LTV 15 Tage, $p = 0,001$). Die Mortalität der APRV-Patient*innen lag bei 19,7% während sie bei LTV 34,3% betrug und verfehlte somit nur knapp das statistische Signifikanzniveau ($p = 0,053$). Zwei weitere RCTs zeigten ebenfalls signifikant kürzere intensivstationäre Aufenthalte und mehr beatmungsfreie Tage für die mit APRV behandelten Patient*innen, während sich die Mortalität zur Kontrollgruppe nicht signifikant unterschied.^{100,101} Ein US-amerikanischer multizentrischer RCT von Hirshberg et al. untersuchte die Umsetzbarkeit einer LTV-Strategie unter Verwendung des APRV-Modus bei ARDS-Patient*innen. Hierfür wurde eine LTV-Kontrollgruppe ($n = 17$) mit zwei APRV-Gruppen verglichen.¹⁰² Eine der beiden APRV-Gruppen erhielt eine Beatmungsstrategie, die explizit versuchte, die Tidalvolumina auf ≤ 6 ml/kg Standard-KG zu begrenzen (APRV-LTV-Gruppe, $n = 18$). Die andere APRV-Gruppe ($n = 17$) erhielt eine etablierte Anwendung der APRV-Einstellungen, die auf dem Protokoll von Habashi et al. basierte.¹⁰³ Die Studie zeigte signifikant höhere Tidalvolumina in beiden APRV-Gruppen, die nicht die Vorgaben einer lungenprotektiven LTV mit Tidalvolumina von ≤ 6 ml/kg erfüllten, sodass die Studie bei einer absoluten Anzahl von 52 Patient*innen vorzeitig abgebrochen

wurde. Die Dauer der intensivmedizinischen Therapie, die Oxygenierung an Tag 3 sowie die Mortalität unterschieden sich zwischen den Beatmungsgruppen nicht signifikant. Ein Vergleich der Mortalitätsraten zeigt jedoch deutliche numerische, wenn auch statistisch nicht-signifikante Unterschiede mit einer höheren Sterblichkeit in der LTV-Kontrollgruppe gegenüber den APRV-Gruppen (59% LTV vs. 33% APRV-LTV bzw. APRV 29%, $p=0,20$). Eine 2019 in der Fachzeitschrift *Critical Care Medicine* publizierte Metaanalyse fasste die Evidenz aus den 7 zuvor beschriebenen RCTs mit insgesamt 412 Patient*innen zusammen. In 5 der 7 berücksichtigten RCTs wurde für die APRV-Patient*innen im Vergleich zu LTV ein signifikant höherer Anstieg des Oxygenierungsindex von Tag 1 zu Tag 3 nachgewiesen (gewichtete mittlere Differenz: 60,4 mmHg). In der Metaanalyse wurde zudem geschlussfolgert, dass APRV gegenüber LTV die Mortalität von Patient*innen mit akutem hypoxämischem respiratorischen Versagen signifikant reduzieren könne (RR: 0,67; 95% Konfidenzintervall, 0,47–0,96).¹⁰⁴ Hinsichtlich der Inzidenz von Barotraumatata zeigte die Metaanalyse zwischen den beiden Beatmungsmodi keinen statistisch signifikanten Unterschied.

2.9.2. APRV und LTV in der Therapie des COVID-19-assoziierten ARDS

Es gibt bisher nur relativ wenige Studien, welche die Anwendung von APRV bei der Therapie von CARDS-Patient*innen untersuchten. Im Jahr 2022 wurde die erste und bisher einzige randomisierte kontrollierte Studie publiziert, die APRV mit LTV bei CARDS verglich. Dieser RCT wurde als monozentrische Studie von Ibarra-Estrada et al. in Guadalajara (Mexiko) durchgeführt.¹⁰⁵ Die Randomisierung der COVID-19-Patient*innen erfolgte in eine APRV- (n=45) und eine LTV-Gruppe (n=45). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich beatmungsfreier Tage an Tag 28 (APRV: 3,7 Tage, LTV: 5,2 Tage, $p=0,28$) sowie hinsichtlich der Mortalitätsrate (APRV: 78% LTV: 60%, $p=0,07$). Bei den APRV-Patient*innen kam es signifikant häufiger zu pH-relevanten Hyperkapnien mit azidotischen pH-Werten unterhalb von 7,15. Bei gleichzeitig numerisch höherer Mortalitätsrate in der APRV-Gruppe wurde die Studie frühzeitig durch das *safety monitoring board* beendet. Eine retrospektive Multicenter-Observationsstudie von Zorbas et al. aus Perth (Australien) untersuchte insgesamt 25 CARDS-Patient*innen, von denen 11 Patient*innen mit APRV beatmet wurden, während 14 mit anderen Beatmungsmodi und LTV behandelt wurden.¹⁰⁶ An Tag 90 nach Studieneinschluss zeigten die APRV-Patient*innen eine höhere Mortalitätsrate als die LTV-Gruppe (APRV: 46%, LTV: 7%). Die Hazard-Ratio für das Überleben der APRV-Patient*innen lag bei 0,17 und war im Vergleich zur Vergleichsgruppe signifikant geringer ($p=0,036$). In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Detroit (USA) verglichen Jain et al. 18 APRV-Patient*innen mit einer Kontrollgruppe von 160 LTV-Patient*innen.¹⁰⁷ Die beatmungsfreien Tage (APRV 6,1 vs. LTV 6,8) sowie die Mortalität unterschieden sich nicht signifikant (APRV: 50% vs. LTV: 60%, $p=0,584$). In einer weiteren retrospektiven Analyse von Mahmoud et al. aus New York

(USA) wurde der Effekt von APRV auf die Beatmungs- und Oxygenierungsparameter von 60 CARDS-Patient*innen untersucht, nachdem diese von einem konventionellen Beatmungsmodus in den APRV-Modus überführt worden waren.¹⁰⁸ Nach der Umstellung kam es unter APRV zur Applikation höherer Tidalvolumina (6,6 vs. 7,9 ml/kg Standard-KG) und zu einem signifikant höheren Oxygenierungsindex (103 vs. 131,75 mmHg) bei gleichzeitiger Reduktion der FiO₂. Eine signifikant bessere Oxygenierung wurde auch in drei weiteren „before after studies“ gezeigt, bei denen Beatmungs- Oxygenierungsparameter vor und nach Umstellung in den APRV-Modus untersucht worden waren.¹⁰⁹⁻¹¹¹ Eine im Jahr 2022 publizierte Metaanalyse wertete sieben Studien aus, die den Effekt von APRV bei insgesamt 354 CARDS-Patient*innen untersucht hatten.¹¹² Die beatmungsfreien Tage sowie die Dauer des intensivstationären Aufenthalts waren zwischen APRV und LTV nicht signifikant unterschiedlich. Für die Verwendung von APRV wies die Metaanalyse einen signifikant höheren Oxygenierungsindex nach.¹¹² Die Metaanalyse fand jedoch keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede zwischen der Mortalität der APRV-Patient*innen und jenen, die mittels konventionellen Modi und LTV-Strategie beatmet wurden (APRV 66% vs. 56% LTV; relatives Risiko: 1,20; 95% Konfidenzintervall: 0,70 - 2,05).¹¹²

2.10 Fragestellungen und Ziele der Arbeit

Zum Beginn der COVID-19-Pandemie gab es nur wenige Daten zur optimalen intensivmedizinischen Therapie und Beatmung von Patient*innen mit CARDS. Verschiedene Studien zu ARDS-Patient*innen zeigten eine signifikant bessere Oxygenierung und eine kürzere invasive Beatmungsdauer bei APRV gegenüber LTV (siehe 2.9.1.). Die 2019 publizierte Metaanalyse zu ARDS-Patient*innen zeigte für APRV zuletzt sogar eine Reduktion der Mortalität.¹⁰⁴ Um zeitnah Daten zu generieren, wurden Informationen über Krankheitsverläufe von intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patient*innen in einer Online-Datenbank zusammengetragen. Als zentrale Fragestellung wurde untersucht, ob sich der klinische Outcome sowie laborchemische und respiratorische Parameter von CARDS-Patient*innen, die mit APRV bzw. LTV beatmet wurden, signifikant unterscheiden.

Darauf aufbauend wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Führt APRV verglichen mit LTV zu einem höheren Oxygenierungsindex von CARDS-Patient*innen?
2. Kann durch die Verwendung von APRV, verglichen mit LTV, eine kürzere Dauer der invasiven Beatmung, ein kürzerer Krankenhausaufenthalt und eine geringere Mortalität erzielt werden?

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war die Situation des Gesundheitswesens und der Intensivstationen aufgrund der COVID-19-Pandemie sehr angespannt, sodass eine möglichst effiziente Nutzung der intensivmedizinischen Kapazitäten von enormer klinischer Relevanz war. COVID-19-Patient*innen werden mehr als doppelt so lange beatmet wie Patient*innen, die aufgrund anderer respiratorischer Infektionen während der Grippewellen in den Jahren von 2014 - 2019 beatmet werden mussten (mediane Beatmungsdauer 10 Tage vs. 4 Tage).¹¹³ Die lange Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation stellt eine relevante Belastung des Gesundheitswesens dar und bindet intensivmedizinische Kapazitäten, die in dieser Zeit nicht für andere Patient*innen genutzt werden können. Auf Beobachtungsstudien basierende statistische Berechnungen zeigten beispielhaft, dass die terminlichen Verzögerungen von Operationen durch die COVID-19-Pandemie insbesondere bei onkologischen Eingriffen zu einer schlechteren Prognose und einer höheren Sterblichkeit in diesem Patient*innenkollektiv geführt haben könnten.¹¹⁴

3. Publikation

Der Material- und Methodenteil sowie der Ergebnisteil der Studie, auf denen die vorliegende Dissertation basiert, ist im Folgenden in der Originalpublikation inkludiert.

Airway Pressure Release Ventilation in COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome—A Multicenter Propensity Score-Matched Analysis

Journal of Intensive Care Medicine
1-10
© The Author(s) 2023
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/08850666231207303
journals.sagepub.com/home/jic



Jan-Hendrik Naendrup, MD^{1,2,*} , Jonathan Steinke^{1,2,*},
Jorge Garcia Borrega, MD^{1,2} , Sandra Emily Stoll, MD³ ,
Per Ole Michelsen, MD⁴, Yannick Assion, MD⁵,
Alexander Shimabukuro-Vornhagen, MD^{1,2},
Dennis Alexander Eichenauer, MD^{1,2},
Matthias Kochanek, MD^{1,2}, and Boris Böll, MD^{1,2}

Abstract

Background: There are limited and partially contradictory data on the effects of airway pressure release ventilation (APRV) in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS). Therefore, we analyzed the clinical outcome, complications, and longitudinal course of ventilation parameters and laboratory values in patients with CARDS, who were mechanically ventilated using APRV. **Methods:** Respective data from 4 intensive care units (ICUs) were collected and compared to a matched cohort of patients receiving conventional low tidal volume ventilation (LTV). Propensity score matching was performed based on age, sex, blood gas analysis, and APACHE II score at admission, as well as the implementation of prone positioning. **Findings:** Forty patients with CARDS, who were mechanically ventilated using APRV, and 40 patients receiving LTV were matched. No significant differences were detected for tidal volumes per predicted body weight, peak pressure values, and blood gas analyses on admission, 6 h post admission as well as on day 3 and day 7. Regarding ICU survival, no significant difference was identified between APRV patients (40%) and LTV patients (42%). Median duration of mechanical ventilation and duration of ICU treatment were comparable in both groups. Similar complication rates with respect to ventilator-associated pneumonia, septic shock, thromboembolic events, barotrauma, as well as the necessity for hemodialysis were detected for both groups. Clinical characteristics that were associated with increased mortality in a Cox proportional hazards regression analysis included age (hazard ratio [HR] 1.08, 95% confidence interval [CI] 1.04-1.1; $P < .001$), severe acute respiratory distress syndrome (HR 2.62, 95% CI 1.02-6.7; $P = .046$) and the occurrence of septic shock (HR 17.18, 95% CI 2.06-143.2; $P = .009$), but not the ventilation mode. **Interpretation:** Intensive care unit survival, duration of mechanical ventilation, and ICU treatment as well as ventilation-associated complication rates were equivalent using APRV compared to conventional LTV in patients with CARDS.

Keywords

coronavirus-19 disease (COVID-19), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), acute respiratory distress syndrome, COVID19-associated ARDS (CARDS), airway pressure release ventilation, low tidal volume ventilation

¹Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, First Department of Internal Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

²Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Dusseldorf (CIO), Cologne, Germany

³Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

⁴Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, St. Vinzenz Hospital Cologne, Cologne, Germany

⁵Department of Anaesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy, Porz am Rhein Hospital Cologne, Cologne, Germany

*Contributed equally.

Received July 27, 2023. Received revised September 22, 2023. Accepted September 27, 2023.

Corresponding Author:

Boris Böll, First Department of Internal Medicine, University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany.
Email: boris.boell@uk-koeln.de

Background

In coronavirus-19 disease (COVID-19), acute respiratory distress syndrome (ARDS) represents the most common reason for admission to the intensive care unit (ICU) and is associated with high mortality.¹⁻³

Several different mechanical ventilation modes are used for the treatment of patients with COVID-19-associated ARDS (CARDS).⁴ While pressure-controlled low tidal volume lung protective ventilation (LTV) represents the most common ventilation mode,⁴ some authors suggest airway pressure release ventilation (APRV) to be an effective alternative mode.⁵ Beneficial effects might include less pulmonary inflammation, reduced lung injury and an improved preserving of the alveolar-capillary barrier.⁶⁻⁹ Clinically, APRV seems to be associated with less sedation requirement, reduced duration of mechanical ventilation, and lower hospital mortality in ARDS of other etiologies.^{10,11}

However, there are only few heterogeneous studies examining the effect of APRV in CARDS.^{5,12-19} While APRV showed significantly improved gas exchange compared to conventional mechanical ventilation in a meta-analysis,¹⁵ the first and only randomized controlled trial (RCT) was terminated early due to an interim analysis after the occurrence of a series of barotrauma, indicating a trend toward transient acidosis due to hypercapnia and higher mortality.¹⁵

Against the backdrop of the partially contradictory results of available studies, we therefore analyzed the clinical outcome, complications, and longitudinal clinical course of ventilation parameters in patients with CARDS, who were ventilated using APRV. In addition, we compared these parameters with a propensity score-matched control group of patients, who were ventilated using LTV.

Methods

This study was conducted on 2 level II ICUs and 2 level III ICUs between April 2020 and January 2022. Prior to the start of the study, approval was obtained by the local ethics committee (approval number: 20-11729). Clinical outcome, complication rates as well as the longitudinal course of ventilation parameters, catecholamine requirements, laboratory values, and blood gas analyses on admission, 6 h post admission as well as on day 3 and day 7 were retrospectively obtained from patient charts as well as medical discharge reports. The data was captured in an online database (REDCap - Research Electronic Data Capture, v9.1.0, USA).

All ICU patients with confirmed COVID-19 were screened for the following inclusion criteria: Age ≥ 18 years; ARDS as defined by the Berlin criteria²⁰ and mechanical ventilation using APRV for more than 48 h. Patients were included either after endotracheal intubation at the reporting institutions or after being transferred to the reporting institutions due to progression of respiratory failure or for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) evaluation. Patients were excluded from the study, if mechanical ventilation lasted less than 48 h due to death or extubation, if the ventilation mode was

changed for more than 2 h per day or if additional supportive devices, for example, ECMO were used.

Ventilation using APRV was implemented following previously described principles.¹⁰ The high airway pressure (P_{high}) was initially set to 30 cmH₂O after endotracheal intubation or transferal to the reporting institution before attempting to reduce it gradually. The low airway pressure (P_{low}) was initially set at 5 cmH₂O as previously described.¹⁰ The duration of release phase (T_{low}) was adjusted to achieve a termination of peak expiratory flow rate between 50% and 75% of peak expiratory flow rate. The duration of P_{high} (T_{high}) was initially calculated to achieve 14-17 release frequencies per minute and in the further course modified depending on the spontaneous respiratory activity of the patient. FiO₂ was adjusted based on peripheral oxygen saturation and arterial blood gas analysis. In addition to pulse-oximetry and the results of repeated blood gas analyses, the intrapulmonary shunt²¹ was used as a surrogate parameter to operate the gradual reduction of P_{high} in the course of the ventilatory management. Airway pressure release ventilation settings as well as the dosages of sedative medications were successively reduced, aiming for a Richmond Agitation Sedation Scale²² score between -2 (in severe ARDS) and 0 (during weaning), to allow for spontaneous respiratory activity of the patient.

To allow for a comparison with LTV, data of a control group of patients, who fulfilled the inclusion criteria and received LTV, were gathered. The ventilation using LTV was implemented according to the "ARDSnet"-protocol²³ and initially aimed for a tidal volume target of 6 mL/kg predicted body weight (PBW). The ventilatory settings were modified according to protocol to aim for the target oxygenation and target pH value maintaining lowest possible plateau airway pressure with an upper limit of 30 cmH₂O. In both APRV and LTV, neuromuscular blocking agents were used only for intubation or in emergency situations, but not during regular treatment. Prone positioning was initiated according to current guidelines in the absence of contraindications in patients with PaO₂:FiO₂ ratio < 150 mm Hg and FiO₂ ≥ 0.6 in both APRV and LTV patients.^{24,25} If indicated, prone positioning was conducted for at least 16 consecutive hours per day.

All data were captured in an online database (REDCap - Research Electronic Data Capture, v9.1.0). After exporting the data to Microsoft Excel (Version 16.48, Microsoft), the statistical analysis was performed using RStudio (version 4.1.2, R Foundation for Statistical Computing). Matching of APRV and LTV patients was performed with propensity-score estimation using a multivariate logistic regression model adjusting for the following factors: Patient characteristics (age, sex), arterial blood gas analysis (PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂ ratio, bicarbonate, lactate, and pH) and "Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II" (APACHE II) score at time of endotracheal intubation or transfer as well as the implementation of prone positioning. Matching was performed based on a 1:1 nearest neighbor matching procedure without replacement and a threshold for absolute standardized mean differences of 0.1 using RStudio and the MatchIt package.²⁶

To compare APRV and LTV, Wilcoxon rank sum test was used for continuous variables while Pearson's Chi-square test or Fisher exact test was used for categorical variables. Statistical significance was set at $P \leq .05$ (2 sided).

Findings

Forty patients with CARDS, mechanically ventilated using APRV, were matched with 40 LTV patients. Results of propensity score-matching quality are shown in Supplementary Information Figure 1. Patient characteristics, status on admission, treatment data, clinical outcome, as well as complications are listed in Table 1. Regarding patient characteristics, comorbidities, and treatment, no significant differences between APRV and LTV were identified. Airway pressure release ventilation patients had a significantly higher rate of prior mechanical ventilation at external ICUs before being transferred to the reporting institutions due to progression of respiratory failure or for ECMO evaluation (38% in APRV, 15% in LTV; $P = .022$). At admission, both patient groups

presented with similar "Sequential Organ Failure Assessment" (SOFA) scores and APACHE II scores without significant differences.

The time-dependent course of respiratory mechanics and ventilation parameters are displayed in Figure 1. Average tidal volumes per PBW, peak pressure values as well as blood gas analyses (PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂ ratio, bicarbonate, lactate, pH) on admission, 6 h post-admission as well as on day 3 and day 7 were similar for both APRV and LTV. No significant difference in the levels of C-reactive protein, ferritin, and interleukin-6 as well as the neutrophil-to-lymphocyte ratio was observed between both groups.

No significant differences between APRV and LTV patients were identified for ICU survival, duration of mechanical ventilation, as well as complication rates. A Kaplan-Meier estimator is illustrated in Figure 2, showing no significant differences between APRV and LTV. Similar complication rates with respect to ventilator-associated pneumonia, necessity for hemodialysis, thromboembolic events, and barotrauma were detected for both APRV and LTV patients.

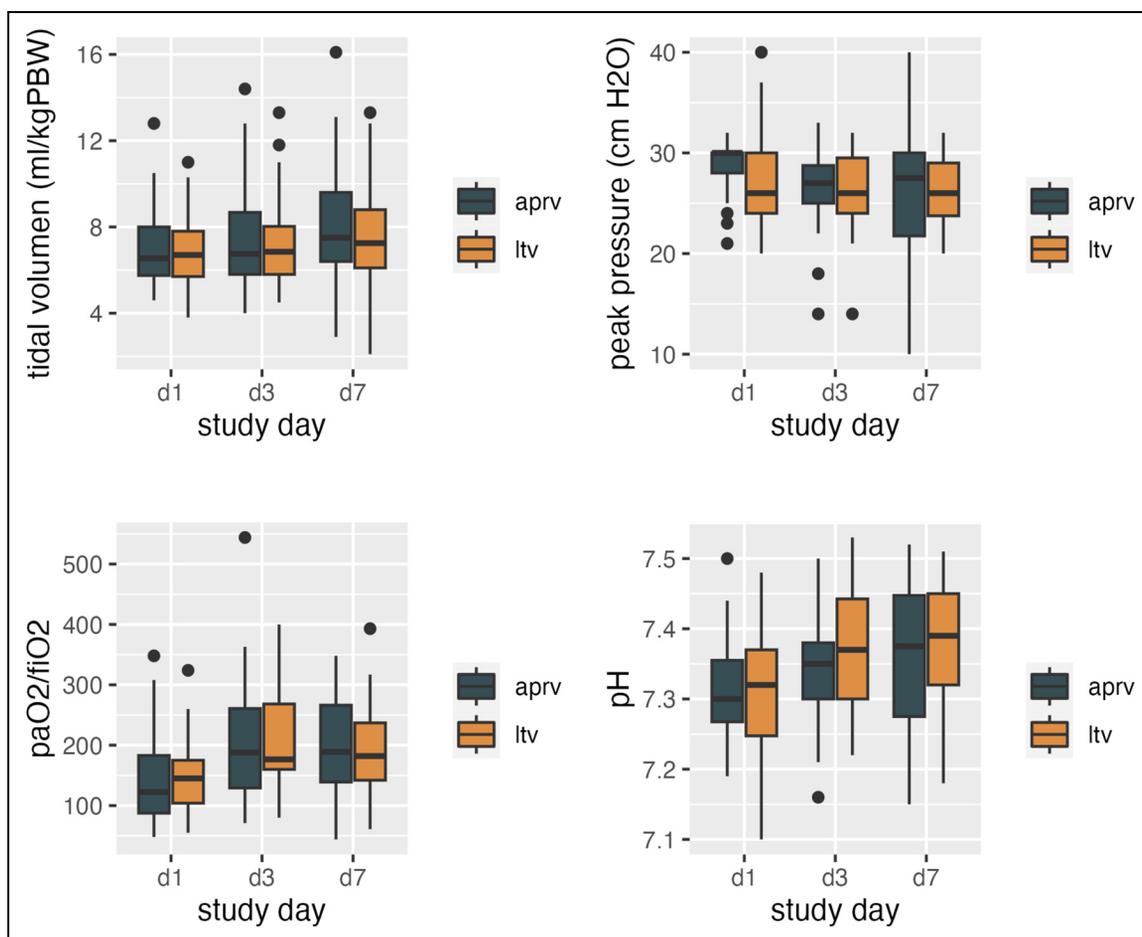


Figure 1. Respiratory mechanics and gas exchange. Boxplots of peak pressure, tidal volume per predicted body weight (PBW), PaO₂/FiO₂ ratio, and pH values in patients with COVID-19-induced ARDS. Patients were mechanically ventilated either using airway pressure release ventilation (APRV) or using pressure-controlled low tidal volume ventilation (LTV). Data were gathered at admission as well as on day 3 and 7 of mechanical ventilation. d1: Day 1 (at the time of endotracheal intubation or admission to the reporting ICU); d3: Day 3 of mechanical ventilation; d7: Day 7 of mechanical ventilation.

Table 1. Patient Characteristics.

Patient characteristics	Overall (N = 80 ^a)	Ventilation mode		P value ^b
		APRV (N = 40)	LTV (N = 40)	
Age ^c [years], Median (IQR)	68 (61-75)	67 (61-76)	72 (60-75)	.82
Sex ^c , n (%)				>.99
Female	24 (30)	12 (30)	12 (30)	
Male	56 (70)	28 (70)	28 (70)	
Body mass index [kg/m ²], Median (IQR)	28 (26-33)	29 (26-32)	28 (26-34)	.59
Unknown	4	3	1	
Comorbidities				
- Any comorbidity, n (%)	70 (88)	34 (85)	36 (90)	.50
- Arterial hypertension, n (%)	57 (71)	27 (68)	30 (75)	.46
- Diabetes, n (%)	29 (36)	16 (40)	13 (32)	.49
- Chronic pulmonary disease, n (%)	20 (25)	8 (20)	12 (30)	.30
- Cardiovascular disease, n (%)	30 (38)	12 (30)	18 (45)	.17
- Ischemic heart disease, n (%)	19 (24)	7 (18)	12 (30)	.19
- Active malignancy, n (%)	8 (10)	2 (5.0)	6 (15)	.26
- Chronic kidney disease, n (%)	6 (7.5)	3 (7.5)	3 (7.5)	>.99
- Other comorbidities, n (%)	4 (5.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	>.99
- Immunosuppression, n (%)	11 (14)	5 (12)	6 (15)	.75
Status on admission				
Intubation/ventilation at external ICU, n (%)	21 (26)	15 (38)	6 (15)	.022
APACHE-II Score ^c , Median (IQR)	23 (20-28)	24 (20-28)	22 (20-27)	.75
SOFA Score, Median (IQR)	11 (10-13)	12 (11-13)	11 (10-12)	.14
paO ₂ /FiO ₂ ratio ^c [mm Hg], Median (IQR)	137 (89-180)	122 (88-183)	145 (104-175)	.78
ARDS severity, n (%)				.060
Mild	10 (13)	6 (16)	4 (10)	
Moderate	41 (53)	15 (39)	26 (67)	
Severe	26 (34)	17 (45)	9 (23)	
Unknown	3	2	1	
paCO ₂ [mm Hg], Median (IQR)	52 (44, 60)	51 (45, 60)	53 (44, 61)	>.9
Bicarbonate ^c [mmol/l], Median (IQR)	25.0 (22.0, 29.0)	26.0 (22.0, 28.5)	25.0 (22.1, 29.0)	>.9
Arterial pH ^c , Median (IQR)	7.31 (7.26-7.37)	7.30 (7.27-7.35)	7.32 (7.25-7.37)	.95
Lactate ^c [mg/dl], Median (IQR)	1.70 (1.30-2.33)	1.65 (1.30-2.42)	1.70 (1.20-2.30)	.91
Acute kidney injury, n (%)	31 (39)	19 (48)	12 (30)	.11
Treatment				
Corticosteroid, n (%)	71 (89)	34 (85)	37 (92)	.48
Remdesivir, n (%)	12 (15)	5 (12)	7 (18)	.53
Tocilizumab, n (%)	2 (2.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	>.99
Prone position ^c , n (%)	63 (79)	32 (80)	31 (78)	.78
Complications				
Dialysis, n (%)	31 (39)	16 (40)	15 (38)	.82
Ventilator-associated pneumonia, n (%)	45 (56)	25 (62)	20 (50)	.26
COVID-19-associated pulmonary aspergillosis ^d , n (%)	13 (16)	8 (20)	5 (12)	.36
Major bleeding event ^e , n (%)	3 (3.8)	1 (2.5)	2 (5.0)	>.99

(continued)

Table 1. (continued)

Patient characteristics	Overall (N = 80 ^a)	Ventilation mode		P value ^b
		APRV (N = 40)	LTV (N = 40)	
Major thromboembolic event, n (%)	7 (8.8)	2 (5.0)	5 (12)	.43
Barotrauma ^f , n (%)	11 (14)	6 (15)	5 (12)	.75
Septic shock ^g , n (%)	67 (84)	33 (82)	34 (85)	.76
Outcome				
Days of hospitalization, Median (IQR)	21 (15-34)	19 (15-29)	23 (16-35)	.48
Unknown	6	1	5	
Cumulative days on mechanical ventilation, Median (IQR)	14 (9-22)	12 (9-22)	14 (12-22)	.64
Unknown	6	1	5	
ICU-survival, n (%)	33 (41)	16 (40)	17 (42)	.82
Overall survival, n (%)	28 (35)	13 (32)	15 (38)	.64

^aMedian (interquartile range); n (%).

^bWilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-square test; Fisher exact test.

^cPropensity score matching variables.

^dAs defined by the 2020 ECMJ/ISHAM consensus criteria.

^eDefined as requirement of 2 or more units of packed red blood cells due to an obvious bleeding event and noted as major if a surgical or interventional procedure was required as well as in cases of intracerebral hemorrhage fatal outcome.

^fDefined as pneumothorax, pneumomediastinum, pneumoperitoneum, or subcutaneous emphysema.

^gDefined as change in total SOFA score ≥ 2 , requirement of vasopressor therapy to maintain mean blood pressure ≥ 65 mm Hg and presence of increased lactate levels >2 mmol/L (18 mg/dL) in the absence of hypovolemia.

Patient characteristics, status on admission, treatment, outcome, and complication rates in patients with COVID-19-induced ARDS, who were mechanically ventilated either using airway pressure release ventilation (APRV) or using pressure controlled low tidal volume ventilation (LTV).

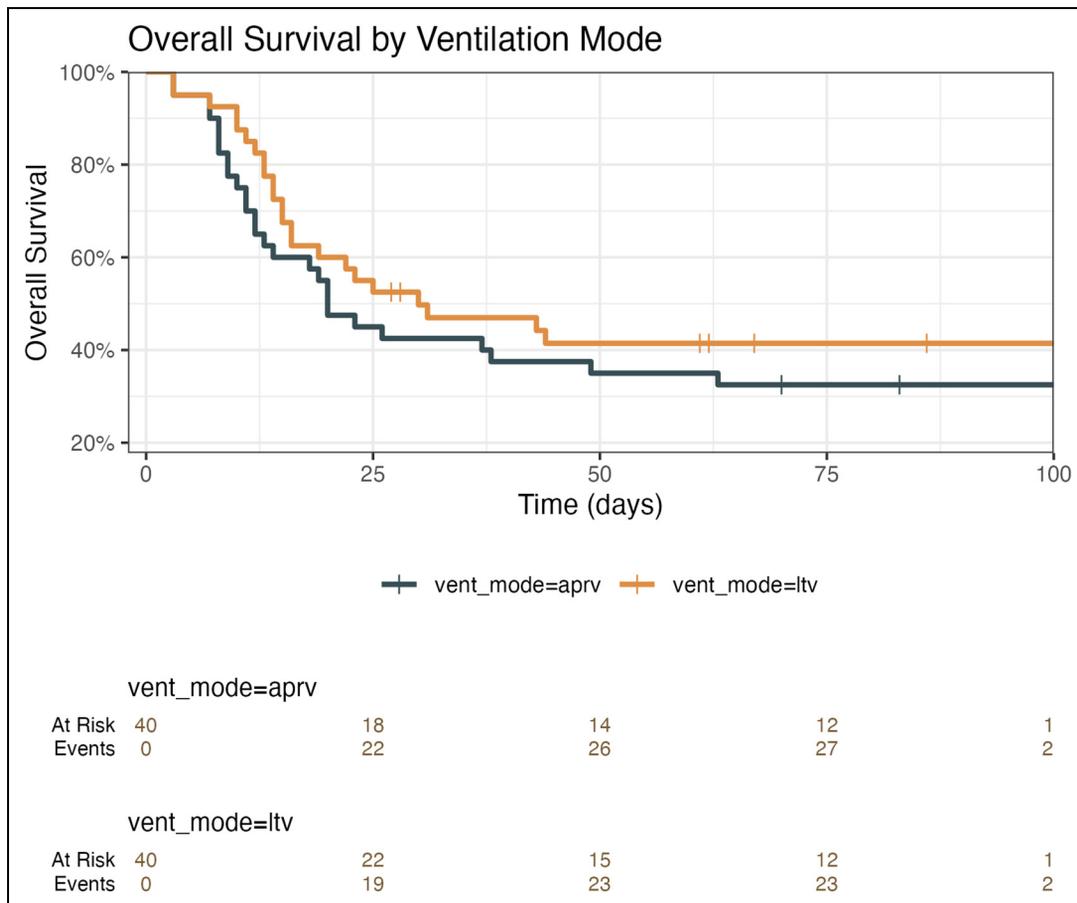


Figure 2. Kaplan-Meier estimator. Kaplan-Meier estimator of patients with COVID-19-induced ARDS that were either mechanically ventilated using airway pressure release ventilation (APRV) or using pressure-controlled low tidal volume ventilation (LTV).

In a Cox proportional hazards regression analysis, including the factors age, sex, external ventilation, septic shock, ARDS severity, prone position, and ventilation mode, only age (hazard ratio [HR] 1.08, 95% confidence interval [CI] 1.04-1.1; $P < .001$), severe ARDS (HR 2.62, 95% CI 1.02-6.7; $P = .046$), and the occurrence of septic shock (HR 17.18, 95% CI 2.06-143.2; $P = .009$) were independent adverse prognostic factors, but not the ventilation mode (compare Figure 3).

Interpretation

As key findings of our study, we found similar clinical outcomes with respect to survival and length of mechanical ventilation in APRV patients and in the matched LTV control group. Moreover, rates of ventilation-associated and nonventilation-associated complications did not significantly differ between both ventilation modes.

These results contribute to the database of APRV in COVID-19 but must be interpreted in the framework of several heterogeneous studies, which are examined in more detail hereinafter: Notably, most available data were derived from retrospective, single-center analyses with limited sample sizes. Two retrospective analyses, one single-center analysis

including 60 CARDS patients from New York (USA)¹² and one 2-center analysis including 17 patients from Nancy (France),¹⁶ investigated the short-term effect of APRV on ventilation parameters after converting from a conventional ventilation mode to APRV. Switching to APRV resulted in significantly improved oxygenation in both studies, but in the analysis from New York increased APRV release volumes were noted compared to LTV tidal volumes (7.9 vs 6.6 mL/kg PBW). In a prospective pilot study of 10 APRV patients, improved oxygenation as well as decreased vasopressor and sedation requirements were noted.⁵ In contrast to the studies,^{12,14,19} demonstrating significantly higher tidal volumes beyond the limits of lung-protective ventilation in APRV, the present study showed similar tidal volumes per PBW as well as peak pressure values compared to the matched LTV control group that followed ARDSnet recommendations.²³ However, regardless of the ventilation mode, the aim of lung protective ventilation less than or equal to the “magic number”²⁷ of 6 mL/kg PBW was missed in a considerable number of patients (compare Figure 1). However, there is an ongoing debate whether the ARDSnet tidal volume limitations should be applied to the APRV release volume or whether concepts of a mandatory mode of ventilation (ARDSnet) are mistakenly transferred to the paradigm of a

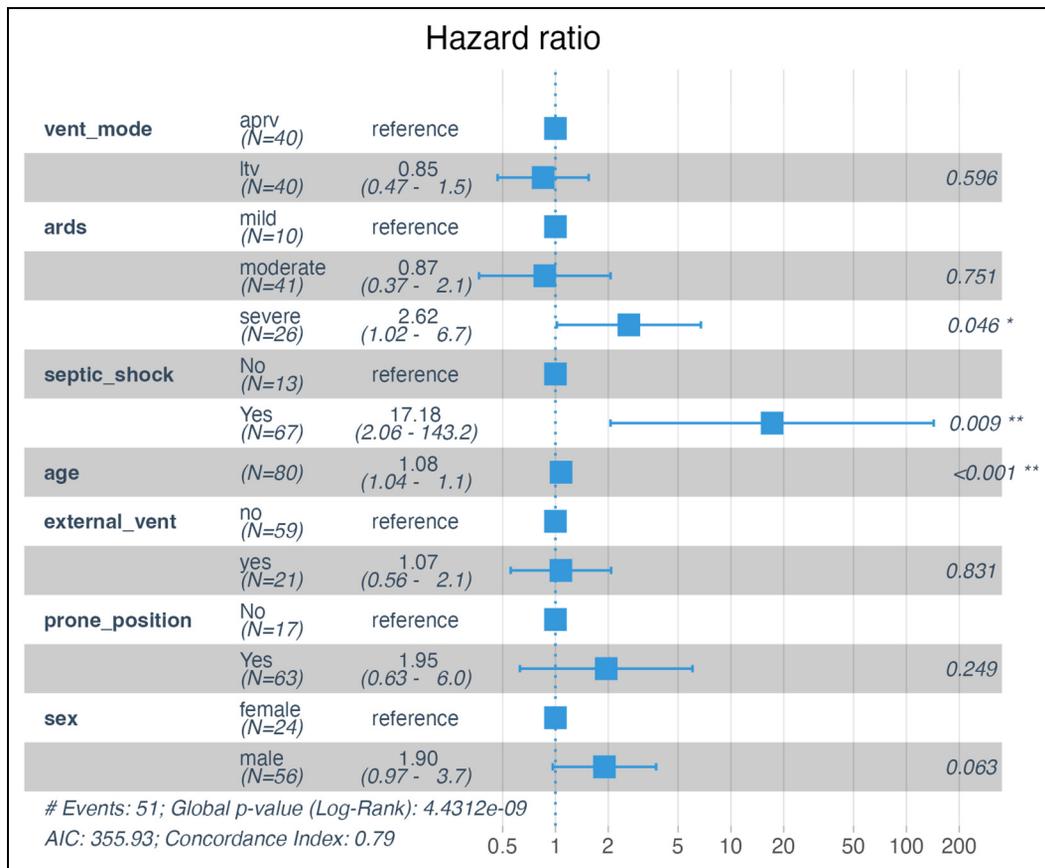


Figure 3. Cox proportional hazards regression analysis. Forest plots summarize the results of the Cox proportional hazards regression analysis in patients with COVID-19-induced ARDS. Patients were mechanically ventilated either using airway pressure release ventilation (APRV) or using pressure-controlled low tidal volume ventilation (LTV). Shown are the adjusted hazard ratios for overall survival and the 95% confidence intervals.

spontaneous ventilation mode.²⁸ The effect of APRV on improving oxygenation that has also been shown in a recent meta-analysis¹⁵ was not reproducible in the present study.

Several other studies additionally focused on the intermediate-term outcome of APRV in the form of ICU-mortality as well as duration of ICU-treatment. A retrospective single-center study from Detroit (USA) compared 18 APRV patients with 160 LTV patients.¹⁷ While no significant effect on ventilator-free days and in-hospital mortality (APRV 60% vs LTV 50%) was observed, a reduction of vasopressor and sedation requirements was noted. A similar reduction of vasopressor requirements and significantly improved oxygenation were identified in another retrospective study of 14 APRV patients; however, the 28-day mortality in APRV patients was 86% (vs 52%).¹⁹ Notably, in this study the mean tidal volume in APRV was 9.8 mL/kg PBW and APRV was discontinued in the majority of patients when hypoxemia improved. A retrospective multicenter study from Australia examined a total of 25 CARDS patients, 11 of whom were ventilated with APRV, while 14 were treated with other ventilation modes including LTV.¹³ At day 90, LTV patients showed a significantly lower mortality rate compared to APRV patients (46% in APRV, 7% in other ventilation modes), but APRV patients

were defined as those who received APRV at any time during the entire clinical course, and no standardized protocol was used. Most comparable in terms of the patient population to the present study was a study from Jacksonville (USA), that retrospectively analyzed CARDS patients that were transferred for ECMO evaluation.¹⁸ Twenty of 30 patients were switched from LTV to APRV as rescue strategy and managed without ECMO, showing a mortality of 45% in APRV patients compared to 70% in patients that received ECMO, but were, according to the reference, mostly in the extremis of respiratory failure. Similarly, in the present study, significantly more APRV patients were ventilated at external hospitals prior to being transferred to the reporting institutions due to progression of respiratory failure or for ECMO evaluation, suggesting a high percentage of critically ill patients failing to previous conventional LTV that were subsequently ventilated using APRV as a rescue strategy. In the APRV group, the presence of severe ARDS was almost twice as common as in the LTV group (45% vs 23%). Nevertheless, the duration of ventilation and ICU stay tended to be lower in the APRV group than in the LTV group. With regard to the described mortality data, the results of the present study are consistent with available literature on mechanically ventilated patients with COVID-19,^{29,30} and no significant

increase in ICU mortality was noted in APRV patients. Additionally, a Cox proportional hazards regression analysis showed that the ventilation mode is not an independent adverse prognostic factor. The rate of ventilation-associated complications such as barotrauma did not differ between the groups similar to previous studies.^{10,14}

In 2022, the first and only RCT comparing APRV with LTV in CARDS was published.¹⁴ However, the single-center study from Guadalajara (Mexico) was terminated early due to an interim analysis that included 45 APRV patients after the occurrence of a series of barotrauma in the APRV group and a trend toward higher mortality (78% in APRV, 60% in LTV). Furthermore, severe transient respiratory acidosis with $\text{pH} < 7.15$ and $\text{PaCO}_2 \geq 55$ mm Hg occurred twice as often in APRV patients than in LTV patients (42% in APRV, 15% in LTV). The authors named patient-related factors, prone positioning, and inconsistent APRV implementation strategies as potential causes for the severe hypercapnia. Regarding the management of hypercapnia, the protocol recommended either favoring a decrease of T_{high} (to increase mandatory ventilation) over prolonging T_{low} (to increase the release volume) or allowing for spontaneous breathing. However, spontaneous breathing was only permitted when P_{high} was less than or equal to 24 cmH_2O to prevent ventilator-induced lung injury. For this reason, patients might have been exposed to higher amounts of sedation and received 57 h of neuromuscular blocking on average. At the same time, the authors stated that the clinicians were “reluctant” to set the T_{high} below 4 to 6 s, which in consequence without spontaneous breathing compensation predisposed to hypoventilation. In the present study, no differences regarding severe acidosis were noted. An opposite effect was even shown in the aforementioned study from New York.¹² After switching from a conventional ventilation mode to APRV, PaCO_2 dropped significantly, while the minute ventilation decreased at the same time. The authors attributed this finding to improved alveolar recruitment and reduction of dead space ventilation. Similar observations were made when applying APRV in ARDS of other etiology.¹⁰

In summary, the interpretation and assessment of the present study on the effect of APRV in CARDS is challenging. The current study situation is characterized by great heterogeneity regarding the indication, timing, and implementation of APRV, the experience of the medical staff, the investigated patient populations as well as the overall setting. A variety of APRV protocols, approaches, and weaning strategies are at hand. Furthermore, the different clinical application of effective treatment strategies such as prone positioning or corticosteroids further aggravates comparability. As successful ventilation using APRV depends on experience, close and frequent patient monitoring by the staff as well thorough titration of sedation and ventilation settings, caution should be exercised in cumulating data and drawing conclusion both pro and con APRV. The present study illustrated that the clinical outcome as well as complication rates can be equivalent using APRV compared to conventional LTV in patients with CARDS, while at the same time showing similar tidal volumes per

PBW and peak pressure values. As a considerable number of patients in the APRV group failed to previous conventional LTV or were transferred for ECMO evaluation, APRV seems to be a safe rescue strategy and worth trying given the experience and manpower to use APRV. However, the present study does have its limitations. The largest limitation results from the small sample size. Due to the retrospective study design, residual confounding and selection bias cannot be excluded. The selected matching parameters, which included a variety of prognostically relevant factors instead of a pure focus on ventilation parameters such as the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, can also be seen critically. Despite thorough propensity score matching, there may be additional unaccounted confounders that could affect the results. Supplementary data regarding additional ventilation parameters, including information on compliance, resistance, and the intrinsic PEEP as well as data on sedation requirements cannot be provided. Due to the selected patient population with a high percentage of ventilated patients from external hospitals, positive effects from early application of APRV, including improved alveolar recruitment and reduced lung injury,^{6–9} could not take effect. In previous studies in ARDS of other etiologies, advantages of APRV such as reduced duration of mechanical ventilation and ICU stay were shown especially when early application of APRV was performed.¹⁰ However, due to its multicenter design, a detailed description of APRV implementation following previously described principles¹⁰ as well as thorough propensity score matching including important prognostic factors this study contributes needed evidence for the effect of APRV as rescue strategy in CARDS.

Conclusion

Intensive care unit survival, duration of mechanical ventilation, and ICU treatment as well as ventilation-associated complication rates were equivalent using APRV compared to conventional LTV in patients with CARDS.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the hard work and devotion to patient care of all ICU physicians and nurses, enabling this study.

Authors' Note

Prior to the start of the study, approval was obtained by the local ethics committee (approval number 20-11729). Given the noninterventional retrospective nature of the study, no informed consent had to be obtained from the included patients. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' Contributions

JHN, ASV, DAE, MK, and BB conceived the study. JHN, JS, JGB, SES, POM, and YA conducted the chart reviews of patient and checked for enrollment. JHN, JS, and BB analyzed the data. JHN, JS, JGB, POM, YA, ASV, DAE, MK, and BB interpreted the data. JHN and BB wrote the first draft of the manuscript. JS, JGB, SES,

POM, YA, ASV, DAE, and MK critically revised the manuscript. BB organized the study as an overall supervisor. All the authors reviewed the final draft of the manuscript and agreed on submitting it to the Journal of Intensive Care Medicine.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: BB received scientific grants and honoraria not related to the submitted manuscript from Novartis, Kite/Gilead, Miltenyi, Roche, and Janssen & Janssen. JGB received scientific grants from Kite/Gilead not related to the submitted manuscript.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

Jan-Hendrik Naendrup  <https://orcid.org/0000-0002-6420-7938>

Jorge Garcia Borrega  <https://orcid.org/0000-0003-1326-1560>

Sandra Emily Stoll  <https://orcid.org/0000-0002-4803-1362>

Supplemental Material

Supplementary material for this article is available online.

References

- Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk factors for severe disease and efficacy of treatment in patients infected with COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2199-2206. doi:10.1093/cid/ciaa576
- Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care*. 2020;24(1):516. doi:10.1186/s13054-020-03240-7
- Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020;75(10):1340-1349. doi:10.1111/anae.15201
- Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):139-148. doi:10.1016/S2213-2600(20)30459-8
- Joseph DK, Baltazar GA, Jacquez RA, et al. A pilot study of patients with COVID-19-related respiratory failure utilizing airway pressure release ventilation (APRV). *Innov Surg Interven Med*. 2021;1(1):3-8. doi:10.36401/ISIM-20-03
- Fredericks AS, Bunker MP, Gliga LA, et al. Airway pressure release ventilation: a review of the evidence, theoretical benefits, and alternative titration strategies. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:117954842090329. doi:10.1177/1179548420903297
- Kollisch-Singule M, Emr B, Jain SV, et al. The effects of airway pressure release ventilation on respiratory mechanics in extrapulmonary lung injury. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(1):35. doi:10.1186/s40635-015-0071-0
- Emr B, Gatto LA, Roy S, et al. Airway pressure release ventilation prevents ventilator-induced lung injury in normal lungs. *JAMA Surg*. 2013;148(11):1005-1012. doi:10.1001/jamasurg.2013.3746
- Cheng J, Yang J, Ma A, et al. The effects of airway pressure release ventilation on pulmonary permeability in severe acute respiratory distress syndrome pig models. *Front Physiol*. 2022;13:927507. doi:10.3389/fphys.2022.927507
- Zhou Y, Jin X, Lv Y, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1648-1659. doi:10.1007/s00134-017-4912-z
- Carsetti A, Damiani E, Domizi R, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):44. doi:10.1186/s13613-019-0518-7
- Mahmoud O, Patadia D, Salonia J. Utilization of airway pressure release ventilation as a rescue strategy in COVID-19 patients: a retrospective analysis. *J Intensive Care Med*. 2021;36(10):1194-1200. doi:10.1177/08850666211030899
- Zorbas JS, Ho KM, Litton E, Wibrow B, Fysh E, Anstey MH. Airway pressure release ventilation in mechanically ventilated patients with COVID-19: a multicenter observational study. *Acute Crit Care*. 2021;36(2):143-150. doi:10.4266/acc.2021.00017
- Ibarra-Estrada MÁ, Garcia-Salas Y, Mireles-Cabodevila E, et al. Use of airway pressure release ventilation in patients with acute respiratory failure due to coronavirus disease 2019: results of a single-center randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2022;50(4):586-594. Published online September 29, 2021. doi:10.1097/CCM.00000000000005312
- Roshdy A, Elsayed AS, Saleh AS. Airway pressure release ventilation for acute respiratory failure due to coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*. 2023;38(2):160-168. Published online June 22, 2022. doi:10.1177/08850666221109779
- Koszutski M, Pequignot B, Kimmoun A, Remen T, Guerci P, Levy B. Implementation and feasibility of inverse-ratio Airway Pressure Release Ventilation (APRV): switching from Conventional Ventilation to APRV in Two French ICUs. Published online December 17, 2020. doi:10.21203/RS.3.RS-127683/V1
- Jain S, Londono CG, Uribe-Marquez S, Nowak K. Conventional protective LTV versus APRV for patients with severe COVID-19 disease. *Crit Care Med*. 2021;49(1):68-68. doi:10.1097/01.ccm.0000726548.79729.74
- Shiber J, Yorkgitis B, Skarupa D, et al. Outcomes using APRV for severe COVID-19 ARDS referred for ECMO. *Crit Care Med*. 2023;51(1):84-84. doi:10.1097/01.ccm.0000906540.80000.57
- Sathanarayanan SP, Hamid K, Hamza M, Jamous F. Airway pressure release ventilation use in COVID-19 ARDS: a single center observational study. *Chest*. 2021;160(4):A1089-A1090. doi:10.1016/j.chest.2021.07.1005
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, The ARDS Definition Task Force, et al. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
- ABL800 FLEX Reference Handbook.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338-1344. doi:10.1164/rccm.2107138
- Brower RG, Matthay MA, Acute Respiratory Distress Syndrome Network B, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and

- the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
24. Guérin C, Albert RK, Beitler J, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med.* 2020;46(12):2385-2396. doi:10.1007/s00134-020-06306-w
25. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168. doi:10.1056/NEJMoa1214103
26. Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. Matchit: nonparametric pre-processing for parametric causal inference. *J Stat Softw.* 2011;42(8):1-28. doi:10.18637/jss.v042.i08
27. Andrews P, Shiber J, Madden M, Nieman GF, Camporota L, Habashi NM. Myths and misconceptions of airway pressure release ventilation: getting past the noise and on to the signal. *Front Physiol.* 2022;13:928562. doi:10.3389/FPHYS.2022.928562
28. Swindin J, Sampson C, Howatson A. Airway pressure release ventilation. *BJA Educ.* 2020;20(3):80-88. doi:10.1016/j.bjae.2019.12.001
29. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, et al. Case fatality rates for patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(1):54-66. doi:10.1164/rccm.202006-2405OC
30. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):853-862. doi:10.1016/S2213-2600(20)30316-7

4. Diskussion

APRV ist ein möglicher Beatmungsmodus in der Therapie von ARDS-Patient*innen. Die optimale Beatmungsstrategie für CARDS-Patient*innen wird kontrovers diskutiert. Bisherige Studien, die den Stellenwert von APRV in der Therapie von ARDS-Patient*innen untersuchten, zeigten heterogene Ergebnisse, die jedoch tendenziell auf leichte Vorteile der APRV-Therapie gegenüber einer LTV-Beatmung hindeuten. Die Studienlage für die Anwendung von APRV bei CARDS-Patient*innen ist bisher unzureichend. Die vorliegende multizentrische retrospektive Kohortenstudie verglich daher 40 CARDS-Patient*innen, die mit APRV behandelt wurden, mit einer Propensity Score gematchten Kontrollgruppe von 40 Patient*innen, die eine Beatmung mit LTV im BIPAP-Modus erhielt. Die Schlüsselergebnisse der vorliegenden Studie sind, dass sich der Outcome von CARDS-Patient*innen, die mit APRV behandelt wurden, von jenem der LTV-Kontrollgruppe nicht signifikant unterscheidet. Dabei waren die Dauer von invasiver Beatmung und Hospitalisierung in beiden Kohorten vergleichbar. Die vorliegenden Daten zeigen außerdem, dass APRV und LTV in gleichem Maße geeignet sind, die Leitlinienempfehlungen einer lungenprotektiven Beatmung umzusetzen. Dabei führte die Beatmung mit APRV, entgegen der Aussage zuvor publizierter Studien, nicht zu einer signifikant besseren Oxygenierung. Die Inzidenzen beatmungsassoziierter sowie nicht-beatmungsassoziierter Komplikationen waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Auch hinsichtlich der Mortalität zeigte sich abhängig vom verwendeten Beatmungsmodus zwischen den Kohorten kein signifikanter Unterschied.

Im Folgenden werden diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der bisher publizierten Evidenz kritisch diskutiert. Dabei werden insbesondere potenzielle Einflussfaktoren mit relevantem Effekt auf die Beatmungsdauer und Mortalität untersucht. Neben den demographischen Patient*innendaten und individuellen Komorbiditäten werden neben therapeutische Interventionen und den angewandten Beatmungseinstellungen auch die aufgetretenen Komplikationen beleuchtet und im klinischen Kontext interpretiert.

4.1 Patient*innencharakteristika und Schweregrad der Erkrankung bei Studieneinschluss

Demographischen Basisdaten wie Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index der Patient*innen waren in beiden Kohorten ähnlich verteilt (siehe Publikation: Table 1). Das männliche Geschlecht und ein höheres Alter stellen wichtige Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und das Versterben an COVID-19 dar.^{115,116} Übergewicht und Adipositas sind ebenfalls prognostisch ungünstige Faktoren. Ab einem Body-Mass-Index (BMI) von größer als 23 kg/m² ist das Risiko für die Aufnahme auf eine Intensivstation sowie für das Versterben an COVID-19 positiv mit einer Zunahme des BMI korreliert.¹¹⁷ Patient*innenindividuelle Komorbiditäten

sind für die Immunantwort und den Krankheitsverlauf von COVID-19 von großer Bedeutung und haben prognostische Relevanz. Hinsichtlich der Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Malignome, chronischer Nierenerkrankungen, einer Immunsuppression oder kardialen und pulmonalen Erkrankungen bestanden zwischen den untersuchten Kohorten keine signifikanten Unterschiede (siehe Publikation: Table 1). Das ARDS steht als zentrale Pathologie von schweren COVID-19-Verläufen im Vordergrund und der Schweregrad des CARDS korreliert linear mit der Mortalität.⁶⁷ Das verwendete Propensity Score Matching, das in der vorliegenden Studie unter anderem auf dem Oxygenierungsindex basierte, bildet somit auch den Schweregrad des ARDS ab und gewährleistet den Vergleich von Patient*innen mit einem ähnlichen Schweregrad der pulmonalen COVID-19-Erkrankung zum Beginn der Beatmungstherapie in beiden Kohorten. Der SOFA- und APACHE II-Score sind zwei etablierte intensivmedizinische Scoring-Systeme, die die Organfunktionen bzw. Organdysfunktionen von Patient*innen abbilden und eine Prognose für die Mortalität auf der Intensivstation geben. Beide Scores waren in den untersuchten Kohorten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jeweils vergleichbar hoch (SOFA-Score: APRV 12 Punkte vs. LTV 11 Punkte, APACHE II-Score: APRV 24 vs. LTV 22 Punkte). Für die entsprechenden Punktwerte geben der SOFA- und APACHE II-Score jeweils eine prädiktive Mortalität von ca. 40% an, die somit etwas niedriger als die tatsächlichen Mortalitätsraten der Patient*innen war (APRV: 60% vs. LTV: 58%).^{118,119} Zusammenfassend wurden mit der APRV- und LTV-Kohorte zwei Patient*innengruppen verglichen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ähnlich schwer an COVID-19 erkrankt waren. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Basisdaten der Patient*innen und relevanten Komorbiditäten, sodass bezüglich bekannter protektiver und negativ prädiktiver Faktoren homogene Gruppen zu bestehen scheinen, was für die Repräsentativität und Aussagekraft der Studie spricht.

4.2 Therapie

4.2.1. Pharmakotherapie

Wie im Einleitungsteil beschrieben setzt sich die intensivmedizinische Therapie von CARDS-Patient*innen aus der Pharmakotherapie und der Beatmungstherapie zusammen. Hinsichtlich der Anwendungsraten der verschiedenen pharmakologischen Wirkstoffe gab es in den untersuchten Kohorten keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Publikation: Table 1). Dexamethason wurde bei 85% der Patient*innen der APRV-Kohorte eingesetzt, während es in der LTV-Gruppe 92% der Patient*innen verabreicht wurde. Insbesondere COVID-19-Patient*innen, die in den ersten Monaten der Pandemie (März bis Juni 2020) intensivmedizinisch behandelt wurden, erhielten keine Kortikosteroidtherapie. Zu diesem Zeitpunkt war der mortalitätssenkende Effekt von Dexamethason noch nicht bekannt. Die

Publikation der RECOVERY Collaborative Group erschien erst im Juli 2020. Diese zeigte, dass die Gabe von Dexamethason bei sauerstoffpflichtigen und invasiv-beatmeten COVID-19-Patient*innen die Dauer der Hospitalisierung reduziert, die Anzahl beatmungsfreier Tage erhöht und die Mortalität signifikant senkt.^{59,120} Zwischen den Anwendungsraten von Dexamethason in der LTV- und APRV-Gruppe zeigt sich somit eine Differenz von 7 Prozentpunkten. Dies entspricht einer absoluten Patient*innenzahl von 3 (LTV: 37/40 vs. APRV: 34/40). Die *number needed to treat* für Dexamethason bei beatmeten COVID-19-Patient*innen wird mit 8,3 beziffert.¹²¹ Die zwar statistisch nicht signifikante unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung von Dexamethason, kann somit dennoch einen klinisch relevanten Einfluss auf den Outcome gehabt haben. In der APRV-Kohorte wurde bei 5/40 Patient*innen Remdesivir eingesetzt, in der LTV-Kontrollgruppe erhielten es 7/40 Patient*innen. Eine Cochrane-Metaanalyse zeigte keine eindeutigen Ergebnisse hinsichtlich einer Mortalitätsreduktion durch die Gabe von Remdesivir bei bereits hospitalisierten COVID-19-Patient*innen.¹²² Tocilizumab wurde in beiden Kohorten jeweils nur einmal verabreicht. Tocilizumab ist ein Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor und bewirkt bei hospitalisierten COVID-19-Patient*innen mit progredienter Erkrankung, Sauerstoffpflichtigkeit und Werten des C-reaktiven-Proteins > 75 mg/l eine leichte Reduktion der Mortalität.⁶⁰ In der Subgruppenanalyse von ausschließlich invasiv beatmeten Patient*innen war für diesen Effekt jedoch keine statistische Signifikanz mehr nachweisbar. Die Substanz wurde bei beiden Patient*innen jedoch erst nach Beginn der invasiven Beatmung eingesetzt. Hinsichtlich der Wirkstoff-spezifischen Anwendungsraten in beiden Kohorten bestanden keine signifikanten Unterschiede, sodass auch unter Berücksichtigung dieses Aspekts eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Kohorten zu bestehen scheint.

4.2.2. Beatmungseinstellungen

Im Folgenden werden die verschiedenen Beatmungseinstellungen und die daraus resultierenden respiratorischen Parameter der APRV- und LTV-Kohorte dargestellt und mit bestehender Evidenz und den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ verglichen.⁶⁹

Tidalvolumina

Die in der vorliegenden Studie verwendeten durchschnittlichen Tidalvolumina unterschieden sich zwischen der APRV- und LTV-Gruppe nicht signifikant (siehe Publikation: Figure 1). In beiden Kohorten wurden durchschnittliche Werte des Tidalvolumens von 6,8 – 8,1 ml/kg Standard-KG verwendet und es zeigte sich eine leichte Zunahme des applizierten Tidalvolumens während des klinischen Verlaufs (durchschnittliches Tidalvolumen an Tag 1 / 3 / 7: APRV 6,81 ml/kg / 7,42 ml/kg / 8,09 ml/kg Standard-KG vs. LTV: 6,9 ml/kg / 7,15ml/kg /

7,49 ml/kg Standard-KG). Die deutsche S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ empfiehlt bei ARDS-Patient*innen die Anwendung einer lungenprotektiven Beatmung mit Tidalvolumina ≤ 6 ml/kg Standard-KG.⁶⁹ In einer Cochrane-Metaanalyse wurde für die lungenprotektive Beatmung ein Tidalvolumen von ≤ 7 ml/kg Standard-KG definiert und mit Tidalvolumina von 10 – 15 ml/kg Standard-KG verglichen. Die Analyse zeigte eine Mortalitätsreduktion für die lungenprotektive Beatmung mit niedrigeren Tidalvolumina.⁷¹ Sowohl unter Berücksichtigung eines Grenzwertes von 6 ml/kg Standard-KG als auch bei 7 ml/kg Standard-KG Tidalvolumen wurde dieser in beiden Kohorten der vorliegenden Studie bei einer relevanten Anzahl von Patient*innen überschritten. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen der APRV- und der LTV-Gruppe (siehe Publikation: Figure 1). In diesem Kontext ist jedoch zu erwähnen, dass dies ein bekanntes Phänomen ist, das in diversen weiteren Studien beobachtet wurde. Drei multizentrische Studien, die nach dem Erscheinen des ARDSnet-Trials die Umsetzung von lungenprotektiven Tidalvolumina an überwiegend größeren akademischen Lehrkrankenhäusern untersuchten, zeigten, dass in allen Studien die empfohlenen Grenzwerte deutlich überschritten wurden. Die applizierten Tidalvolumina lagen in den verschiedenen Studien bei Werten von 10,1 ml/kg Standard-KG, 10,7 ml/kg Standard-KG bzw. 8,1 ml/kg Standard-KG und somit deutlich über den Werten, die in der vorliegenden Arbeit angewandt wurden.^{123–125} Hirshberg et al. untersuchten im Rahmen eines monozentrischen RCT in Murray (USA) die Umsetzbarkeit einer lungenprotektiven Beatmung mit der Applikation niedriger Tidalvolumina unter Verwendung von APRV bei Patient*innen mit hypoxämisch-respiratorischem Versagen. In dieser Studie kam es bei 35% der APRV-Patient*innen und bei 17% der APRV-LTV-Patient*innen an mindestens einem Tag zur Überschreitung eines durchschnittlichen Tidalvolumens von ≥ 12 ml/kg Standard-KG.¹⁰² Die Autor*innen schlussfolgerten, dass die Verwendung von APRV und sogar auch die explizit auf LTV ausgerichtete Anwendungsform von APRV nicht mit der Umsetzbarkeit lungenprotektiver Tidalvolumina kompatibel sei. Der größte RCT aus China, der APRV mit LTV bei nicht-COVID-19-ARDS-Patient*innen verglich, zeigte für die APRV- und LTV-Gruppen nahezu identische Tidalvolumina von 7,6 – 7,8 ml/kg Standard-KG.⁹⁹ Hinsichtlich der Beatmungstherapie von ARDS-Patient*innen mit COVID-19 liegen nur wenige Studien vor, die detaillierte Daten zu den verwendeten Beatmungseinstellungen und respiratorischen Parametern erfasst haben. In einer retrospektiven Analyse mit 60 CARDS-Patient*innen aus New York (USA) kam es nach der Umstellung von einem konventionellen Beatmungsmodus in den APRV-Modus zu einem signifikanten Anstieg des Tidalvolumens von 6,58 auf 7,86 ml/kg Standard-KG ($p < 0,0001$).¹⁰⁸ Eine monozentrische Studie aus Nancy (Frankreich), die ebenfalls die Veränderungen von respiratorischen Parametern nach Umstellung eines konventionellen Beatmungsmodus in den APRV-Modus bei CARDS-Patient*innen untersuchte, zeigte keine relevanten Veränderungen

des durchschnittlichen Tidalvolumens.¹¹⁰ In der randomisierten kontrollierten Studie von Ibarra-Estrada et al. aus Guadalajara (Mexiko) waren die verwendeten Tidalvolumina in der APRV-Gruppe signifikant höher als in der LTV-Kontrollgruppe (mittlere Differenz: 0,76 ml/kg Standard-KG, $p < 0,001$). Die retrospektive multizentrische Studie von Zorbas et al. aus Perth (Australien) wies ebenfalls signifikant höhere Tidalvolumina für APRV-Patient*innen nach.¹⁰⁶ In der vorliegenden Studie wurden in der APRV-Kohorte zu den verschiedenen Messzeitpunkten durchschnittliche Tidalvolumina von 6,8 – 8,1 ml/kg Standard-KG verwendet, während bei der LTV-Kohorte ähnliche Werte von 6,9 – 7,5 ml/kg Standard-KG registriert wurden. Größere Observationsstudien zu CARDS-Patient*innen, in denen hauptsächlich druckkontrollierte Beatmungsmodi mit LTV-Strategie verwendet wurden, zeigten vergleichbare Tidalvolumina von 6,3 – 7,0 ml/kg Standard-KG.^{36,41,66} Somit scheint die Umsetzung einer lungenprotektiver Beatmung hinsichtlich der Begrenzung der Tidalvolumina bei den untersuchten APRV- und LTV-Patient*innen der vorliegenden Arbeit, trotz eines teilweise nicht konsequenten Einhaltens der empfohlenen Grenzwerte, dem internationalen *standard of care* zu entsprechen. Es sollte berücksichtigt werden, dass die Beatmung mit lungenprotektiven Tidalvolumina bei APRV kontrovers diskutiert wird und ein Mortalitätsvorteil durch lungenprotektive Beatmung mit APRV in Studien bisher nicht belegt wurde.¹²⁶ Es bleibt daher unklar inwiefern eine Übertragung des Konzeptes der Begrenzung auf lungenprotektiven Tidalvolumina, das primär im ARDSnet-Trial mit mandatorischer volumenkontrollierter Beatmung untersucht wurde, auch auf APRV übertragbar ist.

Endinspiratorischer Druck

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die durchschnittlichen endinspiratorischen Druckwerte in der APRV- und LTV-Kohorte bei jeweils 26 cmH₂O lagen (siehe Publikation: Figure 1). Hohe Atemwegsdrücke können zu einem beatmungsinduzierten Lungenschaden (*ventilator-induced lung injury*) in Form eines Barotraumas führen. Gleichzeitig sind hohe Atemwegsdrücke jedoch oft zur erfolgreichen Oxygenierungstherapie und zur Wiedereröffnung von Atelektasen bei akuter respiratorischer Insuffizienz von ARDS-Patient*innen notwendig. Hohe endinspiratorische Drücke von > 30 cmH₂O gehen mit einer erhöhten Sterblichkeit einher.^{82,127} Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieses Erkenntnis aus Studien resultiert, bei denen die Applikation höherer endinspiratorischer Drücke auch unter gleichzeitiger Verwendung hoher Tidalvolumina erfolgte. Die Leitlinie empfiehlt daher die Applikation endinspiratorischer Druckwerte von ≤ 30 cmH₂O. Die in der vorliegenden Studie gezeigten endinspiratorische Druckwerte von 26 cmH₂O entsprechen weitestgehend den Werten der CARDS-Patient*innen der randomisierten kontrollierten Studie aus Guadalajara (Mexiko). Dort lagen die initialen endinspiratorischen Druckwerte in einem ähnlichen Bereich (APRV: 28 cmH₂O vs. LTV: 27 cmH₂O) und konnten nach 7 Tagen auf 22 cmH₂O in beiden

Kohorten reduziert werden.¹⁰⁵ Auch die verschiedenen Studien in denen CARDS-Patient*innen, von einem initial verwendeten konventionellen Beatmungsmodus auf APRV umgestellt wurden, zeigten vergleichbare Werte für die endinspiratorischen Drücke. Dies war sowohl für die initialen konventionellen Modi als auch für die anschließend verwendeten APRV-Einstellungen der Fall.^{108,110} Lediglich die australische Studie von Zorbas et al. wies signifikant höhere endinspiratorische Drücke unter APRV nach.¹⁰⁶ Bei einer deutlich höheren Mortalitätsrate in der APRV-Kohorte dieser Studie könnten die höheren applizierten Druckwerte auch im Rahmen einer Rescue-Therapie mit eskalierten Beatmungsdrücken bei progredientem respiratorischem Versagen angewandt worden sein. Im Gegensatz zu den anderen zuvor geschilderten Studien zeigte sich bei den APRV-Patient*innen aus der Studie von Zorbas et al. anstelle einer kontinuierlichen Reduktion sogar ein Anstieg der endinspiratorischen Drücke im klinischen Verlauf. Die endinspiratorischen Drücke in größeren retrospektiven Observationsstudien zu CARDS-Patient*innen lagen ebenfalls im Bereich von 25 - 27 cmH₂O.^{36,41} Unter Berücksichtigung der vorliegenden Arbeit und der dargestellten Studienlage kann davon ausgegangen werden, dass sowohl APRV als auch LTV als Beatmungsmodi geeignet sind, die Leitlinienempfehlung hinsichtlich der Begrenzung der endinspiratorischen Drücke auf ≤ 30 cmH₂O umzusetzen.

Driving Pressure

Eine Mortalitätssteigerung wurde neben hohen Tidalvolumina und hohen endinspiratorischen Drücken auch für höhere *driving pressures* berichtet.⁷³ Die Leitlinie schlägt bei geringer Evidenz diesbezüglich vor einen *driving pressure* von ≤ 15 cmH₂O anzustreben (siehe 2.7.4).⁶⁹ Da für die Applikation kleinerer Tidalvolumina im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung ein geringerer *driving pressure* verwendet wird, ist der vermeintlich mortalitätssenkende Effekt der lungenprotektiven Beatmung möglicherweise auch auf die Applikation niedriger *driving pressures* zurückzuführen (*driving pressure* Hypothese).¹²⁸ Bei tendenziell gesünderen Lungen mit einer höheren respiratorischen Compliance kann es allerdings auch bereits unter Anwendung eines relativ niedrigen *driving pressure* schnell zum Überschreiten des empfohlenen oberen Grenzwerts von 6 ml/kg Standard-KG Tidalvolumen kommen, ohne dass dies automatisch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bedeuten müsste.¹²⁹ Die individuelle Beatmungsphysiologie in Form von respiratorischer Compliance und Resistance scheint zwischen COVID-19-Patient*innen enorm zu variieren und zudem mit dem klinischen Outcome relevant zu korrelieren. Grasselli et al. konnten in einer multizentrischen prospektiven Observationsstudie aus sieben italienischen Krankenhäusern eine deutlich höhere Mortalität für COVID-19-Patient*innen mit unterdurchschnittlich niedriger Compliance und zugleich erhöhten Werten der D-Dimere zeigen.¹³⁰ Der *driving pressure* berechnet sich aus der Druckdifferenz zwischen dem endinspiratorischen Druck und dem PEEP bzw. dem *intrinsic*

PEEP (siehe 2.8.2.) Eine Messung des *intrinsic PEEP* beim APRV-Modus erfolgte in der vorliegenden Studie nicht automatisiert durch das Beatmungsgerät und hätte manuell durch ein *expiratory hold* - Manöver ermittelt werden müssen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war es daher nicht möglich die *intrinsic PEEP*-Werte und somit die *driving pressure* Werte für die APRV-Kohorte anzugeben, sodass die entsprechenden Angaben fehlen. Bisher wurden nur wenige Studien publiziert, die exakte Details zu den angewandten Beatmungseinstellungen in Form von PEEP und *driving pressure* bei COVID-19-Patient*innen lieferten. Im RCT von Ibarra-Estrada et al. aus Guadalajara (Mexiko) zeigten sich identische initiale *driving pressures* für APRV und LTV von jeweils 13,7 bzw. 13,8 cmH₂O, die im klinischen Verlauf an Tag 7 bereits auf jeweils 10,6 bzw. 11,0 cmH₂O reduziert werden konnten ($p=0,94$).¹⁰⁵ Die monozentrische Studie von Koszutski et al. aus Nancy (Frankreich) zeigte identische Werte vor und nach Umstellung in den APRV-Modus (jeweils 15 cmH₂O).¹¹⁰ Lediglich in der Studie von Zorbas et al. aus Perth (Australien) wurden sowohl höhere endinspiratorische Drücke als auch höhere *driving pressures* für APRV nachgewiesen.¹⁰⁶ Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte, wie bereits zuvor beschrieben, eine höhere Mortalitätsrate in der APRV-Kohorte sein. Bei genauer Betrachtung der Daten von Zorbas et al. zeigt sich, dass es in der APRV-Kohorte mit fortschreitendem klinischem Verlauf zu einer Applikation höherer *driving pressures* (analog zu den endinspiratorischen Drücken) kam. Dies kann, wie oben bereits geschildert, als Ausdruck einer eskalierten Beatmungstherapie bei progredientem respiratorischen Versagen der APRV-Patient*innen gewertet werden. Abschließend kann auf Basis der wenigen verfügbaren Daten keine sichere Aussage darüber getroffen werden, inwiefern die Umsetzbarkeit der empfohlenen Begrenzung der *driving pressures* auf ≤ 15 cmH₂O mit APRV bzw. LTV bei CARDS-Patient*innen möglich ist. Eine leitliniengerechte Applikation bei beiden Beatmungsmodi scheint möglich sofern es die patient*innenindividuelle Beatmungsphysiologie und der Schweregrad der Erkrankung zulassen.

PEEP

Bei hoher Qualität der Evidenz mit nachgewiesener Reduktion der Mortalität spricht die Leitlinie zur respiratorischen Insuffizienz eine starke Empfehlung für die Beatmung von ARDS-Patient*innen mit höheren PEEP-Werten (definiert als PEEP > 12 – 15 cmH₂O) anstelle niedrigerer PEEP-Werte von 5 – 10 cmH₂O aus. Wie bereits zuvor beschrieben war die Angabe über die verwendeten *intrinsic PEEP*-Einstellungen in der vorliegenden Studie nicht möglich. Im RCT aus Guadalajara (Mexiko) lagen die initialen PEEP-Werte sowohl bei APRV als auch LTV im empfohlenen Bereich von jeweils 14 cmH₂O. Im weiteren klinischen Verlauf konnte der PEEP unter LTV gegenüber APRV bis Tag 7 signifikant mehr reduziert werden (PEEP an Tag 7 APRV: 12 cmH₂O vs. LTV: 9,5 cmH₂O, $p=0,03$).¹⁰⁵ In der australischen Studie

von Zorbas et al. zeigte sich in der APRV-Kohorte analog zu den höheren endinspiratorischen Drücke auch die Anwendung höherer PEEP-Werte. In der *before after* Observationsstudie aus Nancy (Frankreich) stieg der PEEP von der initialen Einstellung des konventionellen Beatmungsmodus nach Umstellung in den APRV-Modus leicht an (11 cmH₂O auf 12,5 cmH₂O).¹¹⁰ Die Analyse der applizierten PEEP-Einstellungen erscheint vor allem im Kontext der patient*innenindividuellen klinische Verläufe und unter Berücksichtigung der Oxygenierungsdynamik sinnvoll. Die Leitlinien zur respiratorischen Insuffizienz sowie zur Therapie von COVID-19 schlagen diesbezüglich vor, zur Einstellung des PEEP die FiO₂/PEEP-Tabelle des ARDS-Networks zu nutzen und so die respiratorischen Parameter an die individuelle Beatmungssituation der Patient*innen anzupassen.^{58,69} Eine isolierte Betrachtung der angewandten PEEP-Einstellungen aus den verschiedenen präsentierten Studien erscheint in diesem Kontext daher ohne differenzierte Berücksichtigung des individuellen Schweregrads des ARDS und der Oxygenierungssituation nur begrenzt sinnvoll und lässt keine generalisierende Aussage über die Eignung der Beatmungsmodi hinsichtlich der Umsetzung der empfohlenen PEEP-Einstellung zu. Ein potenzieller Nachteil des APRV-Modus in diesem Aspekt ist sicherlich, dass die meisten Beatmungsgeräte den *intrinsic PEEP* als den eigentlichen PEEP beim APRV-Modus nicht automatisch angeben und dieser explizit durch ein manuelles Manöver ermittelt werden muss, was eine zusätzliche Arbeit für das Personal bedeutet und die Datenerhebung insbesondere in retrospektiven Studien erschwert.

Dorsoventrale Wechsellagerung

Das *prone positioning*, also die Anwendung einer dorsoventralen Wechsellagerung, zeigte bei ARDS-Patient*innen mit Oxygenierungsindices < 150 mmHg eine signifikante Reduktion der Mortalität.¹³¹ Somit wird dies auch explizit in der Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ empfohlen, sofern der Oxygenierungsindex entsprechend niedrig ist. Durch die Veränderung der Körperposition werden die Hämodynamik sowie der Gasaustausch relevant beeinflusst, sodass auch insbesondere zur besseren Vergleichbarkeit der respiratorischen Parameter beider Beatmungsmodi im klinischen Verlauf die dorsoventrale Wechsellagerung als Variable im Matching-Prozess der vorliegenden Studie berücksichtigt wurde. In der vorliegenden Arbeit lagen somit vergleichbare Anwendungsraten der dorsoventralen Wechsellagerung in beiden Gruppen vor (APRV: 80% vs. LTV: 78%, p=0,78). In der mexikanischen Studie von Ibarra-Estrada et al. erhielten jeweils 100% der Patient*innen beider Beatmungskohorten eine dorsoventrale Wechsellagerung mit ähnlicher Häufigkeit der Anwendung im klinischen Verlauf und identischer Dauer des Bauchlagerungsintervalls.¹⁰⁵ Dies spricht für eine gute Vergleichbarkeit und ähnlich schwer erkrankte COVID-19-Patient*innen in den Beatmungsgruppen beider Studien. In der Studie aus Perth (Australien) zeigte sich eine

numerisch deutlich höhere Anwendungsrate der dorsoventralen Wechsellagerung bei den APRV-Patient*innen (APRV: 46% vs. 7% konventionelle Modi, $p=0,056$). Hierbei scheint die ausgeprägte Differenz primär Ausdruck schwererer Erkrankungsverläufe der APRV-Patient*innen zu sein. Die Anwendung der dorsoventralen Wechsellagerung spiegelt vermutlich vor allem den Schweregrad des ARDS der eingeschlossenen Patient*innen wieder und ist sicherlich ein relevanter Störfaktor, der die Aussagekraft der Daten hinsichtlich der Unterlegenheit von APRV in der dargestellten Studie von Zorbas et al. schmälert. Die dorsoventrale Wechsellagerungstherapie ist eine gut etablierte Beatmungstherapie für schwere Hypoxämien, die sowohl mit APRV als auch LTV kompatibel ist.

Fazit zur Umsetzbarkeit der ARDS-Leitlinienempfehlungen zur Therapie bei CARDS

Zusammenfassend zeigen die Daten zu den angewandten Beatmungseinstellungen der vorliegenden Studie, dass die Verwendung von APRV zur Therapie von CARDS-Patient*innen ähnlich gut wie eine klassische LTV geeignet ist, die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ umzusetzen. APRV respektiert die empfohlenen Grenzwerte für die Applikation körperrgewichtsadaptierter Tidalvolumina und die endinspiratorischen Drücke in einem ähnlichen Ausmaß, wie es mittels LTV erfolgt. Dabei entsprechen die verwendeten Beatmungseinstellungen jenen größerer internationaler Observationsstudien. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie konnten die Werte des *intrinsic PEEP* sowie *des driving pressure* in der APRV-Kohorte nicht erhoben werden, was die Beurteilung hinsichtlich der Umsetzung der Leitlinienempfehlung in diesen Aspekten einschränkt.

4.2.3. Respiratorische Parameter in der Blutgasanalyse

Oxygenierungsparameter

Zahlreiche Studien konnten für die Verwendung von APRV gegenüber LTV zur Beatmung von ARDS- und CARDS-Patient*innen einen relevant höheren Anstieg des Oxygenierungsindex innerhalb der ersten Tage nachweisen (siehe 2.9.1. und 2.9.2).^{99,105,108,112} In der retrospektiven Analyse von 60 CARDS-Patient*innen aus New York (USA) wurde gezeigt, dass durch die Umstellung eines konventionellen Beatmungsmodus in den APRV-Modus ein signifikanter Anstieg des Oxygenierungsindex erreicht wurde (103 vs. 131,75 mmHg) und gleichzeitig die FiO_2 reduziert werden konnte.¹⁰⁸ Die Umstellung in den APRV-Modus führte dabei jedoch auch zur Applikation etwas höherer Tidalvolumina (6,6 vs. 7,9 ml/kg Standard-KG). Ebenso zeigte auch die monozentrische Studie aus Nancy (Frankreich), dass es nach Umstellung eines konventionellen Beatmungsmodus (*Pressure Support* oder *Volume Assist Control*) in den APRV-Modus zu einem signifikanten Anstieg des Oxygenierungsindex von 126 (± 28) mmHg auf 178 (± 53) mmHg ($p < 0,001$) kam. Nach der Umstellung in den APRV-Modus stieg zudem

der applizierte mittlere Atemwegsdruck von initial 18 cmH₂O unter konventioneller Beatmung auf 23 bzw. 21 cmH₂O im APRV-Modus an. Auch die randomisierte kontrollierte Studie aus Guadalajara (Mexiko) wies einen signifikant höheren Anstieg des Oxygenierungsindex für APRV nach. Hierbei wurden ebenfalls höhere mittlere Atemwegsdrücke bei gleichem *driving pressure* verwendet. Vermutlich scheint insbesondere die Applikation höher mittlerer Atemwegsdrücke zu einem vermehrten alveolärem *recruitment* und damit zu einer verbesserten Oxygenierung beizutragen. In der vorliegenden Arbeit wurde im Unterschied zu den zuvor dargestellten Studienergebnissen keine signifikante verbesserte Oxygenierung für APRV gezeigt (siehe Publikation: Figure 1). Sicherlich sollte in diesem Kontext auch berücksichtigt werden, dass ein Anstieg und somit eine Verbesserung des Oxygenierungsindex als Surrogatparameter für das Ansprechen auf eine Beatmungstherapie verwendet werden kann, dies jedoch nicht zwangsläufig mit klinisch relevantem Benefit und einer Verbesserung harter Endpunkte gleichgesetzt werden kann. Größere ARDS-Studien wie das ARDS Network Trial und das Alveolar Recruitment Trial zeigten beispielsweise, dass Konzepte einer invasiven Beatmung, die zwar initial mit einem besseren Oxygenierungsindex einhergehen, nicht auch zwangsläufig den Outcome verbessern, sondern teilweise sogar zu einer höheren Mortalität führen.^{82,132}

Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck und pH-Wert

Der mittlere arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO₂) der APRV-Gruppe war zu den verschiedenen Messzeitpunkten meist numerisch etwas höher als jener der Kontrollgruppe (Tag 1/3/7: APRV: 53 mmHg / 52 mmHg / 53 mmHg vs. LTV: 48 mmHg / 47 mmHg / 46 mmHg). Zusätzlich war auch der durchschnittliche pH-Wert der APRV-Patient*innen niedriger, was mit einer leichten respiratorischen Azidose vereinbar ist (Tag 1/3/7: APRV: 7,31 / 7,34 / 7,35 vs. LTV: 7,32 / 7,38 / 7,38). Der numerisch höhere Wert des PaCO₂ mit zudem niedrigerem pH-Wert sprechen für eine vermehrte Umsetzung des Konzepts der permissiven Hyperkapnie in der APRV-Gruppe. Diese jedoch lediglich numerisch etwas unterschiedlichen Werte sind hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz von eher geringerer Bedeutung, da die Werte noch in einem physiologisch gut tolerablen Bereich liegen. Die Leitlinie schlägt vor, dass bei ARDS-Patient*innen leicht azidotische pH-Werte bis > 7,2 toleriert werden können um die empfohlenen Tidalvolumina einer lungenprotektive Beatmung zu erreichen.⁶⁹ Im mexikanischen RCT zu APRV bei CARDS beschrieben die Autor*innen, dass es bei APRV-Patient*innen mehr als doppelt so häufig wie bei LTV zu einer schweren respiratorischen Azidose mit pH-Werten < 7,15 und PaCO₂-Werten ≥ 55 mmHg kam (APRV: 42% vs. LTV: 15%, p=0,009).¹⁰⁵ Als potenzielle Ursachen dieser schweren Hyperkapnien werden von den Autor*innen sowohl die Umsetzung der Beatmungstherapie durch die behandelnden Kliniker*innen als auch Patient*innen bezogene Faktoren diskutiert. Eine Spontanatmung der

APRV-Patient*innen, war innerhalb der ersten 5 Tage der Studie aufgrund einer neuromuskulären Relaxation beim Großteil der Patient*innen nicht möglich. Gleichzeitig zögerten die praktizierenden Kliniker*innen, das T_{hoch} auf Werte unterhalb der üblichen 4 – 6 Sekunden einzustellen, woraus eine signifikant niedrigere mandatorische Atemfrequenz und ein niedrigeres Atemminutenvolumen resultierten. Zu ähnlich schweren Azidosen mit pH-Werten $< 7,15$ und $P_aCO_2 \geq 55$ mmHg kam es bei der vorliegenden Studie nur bei drei der APRV- und zwei der LTV-Patient*innen. In der US-amerikanischen *before after study* aus New York wurde durch die Verwendung von APRV ein gegensätzlicher Effekt beobachtet. Nach der Umstellung eines konventionellen Beatmungsmodus in den APRV-Modus kam es zu einer signifikanten Reduktion des P_aCO_2 , während sich gleichzeitig das Atemminutenvolumen reduzierte.¹⁰⁸ Diese Konstellation wurde von den Autor*innen als ein Hinweis auf ein besseres alveoläres *recruitment* mit reduzierter Totraumventilation gedeutet. In der randomisierten kontrollierten Studie von Zhou et al. zu APRV bei ARDS-Patient*innen in China wurden keine Unterschiede von P_aCO_2 und pH-Wert zwischen APRV- und LTV-Kohorte registriert.⁹⁹ Das Atemminutenvolumen war jedoch auch hier in der APRV-Kohorte relevant niedriger (APRV: 6,86 l/min, LTV: 8,22 l/min, $p=0,001$). Bei ähnlich suffizienter Decarboxylierung wurde dies, ebenfalls als Hinweis auf eine verminderte Totraumventilation unter APRV interpretiert. Nach Synthese der Daten der dargestellten Studienergebnisse ist die hohe Rate schwerer pH-relevanter Hyperkapnien von $>40\%$ unter den APRV-Patient*innen des mexikanischen RCT eher auf eine anwendergebundene Ursache zurückzuführen und scheint keine primäre Schwäche des Beatmungsmodus zu sein. Zudem kann aus der Gesamtschau der präsentierten Daten abgeleitet werden, dass APRV als Beatmungsmodus das Therapiekonzept der permissiven Hyperkapnie ermöglicht ohne dabei vermehrt Patient*innen durch respiratorische Azidosen zu gefährden.

4.3 Dauer der invasiven Beatmung und intensivmedizinischen Therapie

In der chinesischen Studie von Zhou et al. wurde für die mit APRV behandelten ARDS-Patient*innen eine signifikant kürzere invasive Beatmungsdauer nachgewiesen (APRV: 8 vs. LTV 15 Tage, $p=0,001$).⁹⁹ Ausgehend von diesen Daten wurde in der vorliegenden Studie somit die Hypothese untersucht, ob APRV auch bei CARDS-Patient*innen zu einer kürzeren Dauer der invasiven Beatmung und einer kürzeren gesamten Hospitalisierungsdauer führt. Die mediane Dauer der invasiven Beatmung war mit 12 Tagen (APRV) und 14 Tagen (LTV) in beiden Kohorten sehr ähnlich ($p=0,64$). Die mediane Dauer der Hospitalisierung lag bei 19 Tagen (APRV) bzw. 23 Tagen (LTV) und unterschied sich nicht signifikant ($p=0,48$). Gleichzeitig entsprechen diese Werte der Beatmungsdauer und der Hospitalisierung in etwa jenen Werten, die auch eine Studie von Karagiannidis et al. für ein entsprechendes Kollektiv beatmeter COVID-19-Patient*innen in Deutschland gezeigt hatte. Diese gab für die Dauer der

invasiven Beatmung 15,1 Tage und die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts 23 Tage an.³⁵ Bei Betrachtung der Dauer der invasiven Beatmung in der vorliegenden Studie zeigen sich in beiden Kohorten sehr große Interquartilsabstände. Dies suggeriert eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität der klinischen Verläufe von COVID-19-Patient*innen auf der Intensivstation (siehe Publikation: Table 1). In der retrospektive Kohortenstudie von Jain et al. aus Detroit (USA) wurden 18 APRV-Patient*innen mit einer Kontrollgruppe von 160 LTV-Patient*innen verglichen.¹⁰⁷ Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dauer des intensivstationären Aufenthalts (APRV: 21,6 vs. LTV 18,6 Tage, $p=0,185$) sowie in der Anzahl der beatmungsfreien Tage (APRV 6,8 vs. LTV 6,1 Tage, $p=0,49$). Der RCT aus Mexiko gab für APRV- und LTV-Patient*innen eine ähnliche mediane Dauer der invasiven Beatmung an (APRV: 9 Tage, LTV: 10 Tage, $p=0,28$). Allerdings erhielten 93% der berücksichtigten APRV-Patient*innen Muskelrelaxantien, was eine Spontanatmung innerhalb der ersten 5 Tage unmöglich machte.¹⁰⁵ Die Autor*innen argumentieren an dieser Stelle, dass Patient*innen nur dann eine Spontanatmung ermöglicht wurde, wenn diese mit P_{hoch} -Werten ≤ 24 cmH₂O beatmet wurden. Somit sollten hohe transpulmonale Drücke durch die sich zusätzlich addierende Spontanatmung der Patient*innen auf dem höheren Druckniveau vermieden werden um einer P-SILI (*patient self inflicted lung injury*) vorzubeugen. Der größte RCT von Zhou et al., der mehr beatmungsfreie Tage durch APRV bei nicht-COVID-19-ARDS-Patient*innen zeigte, lies eine frühe Spontanatmung durch die Patient*innen zu.⁹⁹ Als relevante Vorteile der Spontanatmung werden ein *recruitment* nicht belüfteter Lungenareale, eine bessere kardiale Funktion und eine kürzere Beatmungsdauer genannt.¹⁰¹ In der retrospektiven multizentrischen Observationsstudie von Zorbas et al. aus Perth (Australien) erhielten von 25 CARDS-Patient*innen insgesamt 11 Patient*innen eine Beatmung mit APRV. Die anderen 14 Patient*innen wurden mit konventionellen Beatmungsmodi wie SIMV und BIPAP und einer LTV-Strategie behandelt. 90 Tage nach Studieneinschluss betrug die Mortalitätsrate bei APRV-Patient*innen 46%, während sie bei den LTV-Patient*innen bei 7% lag. Die Anzahl der beatmungsfreien Tage an Tag 90 war bei den LTV-beatmeten Patient*innen gegenüber jenen, die APRV erhielten, signifikant höher (82 vs. 57 Tage, $p=0,001$).¹⁰⁶ Erklärend hierfür ist sicherlich die deutlich höhere Mortalitätsrate in der APRV-Kohorte, während sich die Dauer der invasiven Beatmung nicht signifikant unterschied (APRV: 12 Tage, konventionell Beatmungsmodi 8 Tage, $p=0,107$). Ein relevanter potenzieller Selektionsbias, der den schlechteren Outcome der APRV-Patient*innen bedingt haben könnte, ist, dass als APRV-Patient*innen jene definiert wurden, die zu irgendeinem Zeitpunkt des gesamten klinischen Verlaufs eine Beatmung im APRV-Modus erhielten. Aus der Studie geht jedoch nicht klar hervor, ob die Beatmung mit APRV auch konsequent fortgeführt wurde. Zusätzlich wurde in der APRV-Kohorte kein einheitliches Protokoll für die Verwendung des APRV-Modus verwendet. Von den 11 APRV-Patient*innen dieser Studie wurden nur 3 initial

mit APRV behandelt, während die 8 weiteren Patient*innen zuvor einen anderen primären Beatmungsmodus erhielten und erst im Verlauf auf APRV gewechselt wurde. Dies deutet daraufhin, dass APRV möglicherweise als Rescue-Strategie für jene Patient*innen angewandt wurde, die zuvor auf einen der konventionellen Beatmungsmodi nicht gut angesprochen hatten. Daraus könnte man schlussfolgern, dass bei diesen Patient*innen tendenziell schon von einer schwierigeren Beatmungssituation mit einer schlechteren Prognose ausgegangen werden kann, auch wenn die Baseline-Patient*innencharakteristika ähnliche Oxygenierungsindices und APACHE-II Werte aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit konnte dagegen gezeigt werden, dass die CARDS-Patient*innen der APRV-Kohorte, die signifikant häufiger initial an einem externen Krankenhaus vorbehandelt worden waren (APRV: 38% vs. LTV: 15%, $p=0,022$) und im Verlauf meist aufgrund einer therapierefraktären Hypoxämie verlegt wurden, nach einer Umstellung in den APRV-Modus einen vergleichbaren Outcome wie jene Patient*innen der LTV-Kohorte zeigten, die nicht verlegt werden mussten. Dies impliziert, dass APRV eine wirksame Rescue-Strategie für CARDS-Patient*innen darstellen kann, bei denen es unter LTV zu einem Versagen der Beatmungstherapie kommt. Eine im Juni 2022 von Roshdy et al. veröffentlichte Metaanalyse untersuchte den Effekt von APRV in CARDS und verglich den Outcome mit konventionellen LTV-Beatmungsstrategien.¹¹² Insgesamt wurden in der Metaanalyse 354 Patient*innen aus 7 Studien berücksichtigt, wobei für den Vergleich der Dauer des intensivstationären Aufenthalts sowie der beatmungsfreien Tage nur die drei zuvor beschriebenen Studien (Jain et al. , Ibarra-Estrada et al. und Zobras et al.) verwendet wurden.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Die heterogenen Studienergebnissen hinsichtlich des Effekts von APRV, verglichen mit LTV, auf die Dauer der invasiven Beatmung und des intensivstationären Aufenthalts von Patient*innen mit CARDS lassen keinen Vor- bzw. Nachteil durch die Anwendung dieses Modus zu. Die Metaanalyse zeigt sowohl für die beatmungsfreien Tage als auch die Dauer der invasiven Beatmung keine signifikanten Unterschiede auf. Die Aussagekraft dieser Analyse ist dennoch unter Berücksichtigung der Qualität der eingeschlossenen Studien und der relativ kleinen Patient*innenzahlen kritisch zu sehen.¹¹²

4.4 Mortalität

Die Mortalitätsraten auf der Intensivstation der APRV- und der LTV-Kohorte in der vorliegenden Arbeit unterscheiden sich nicht signifikant (APRV: 60% vs. LTV 58%, $p=0,82$) und liegen in der gleichen Größenordnung, wie die in der Literatur erwähnte Mortalitätsrate von 53% für invasiv beatmete COVID-19-Patient*innen in Deutschland.³⁵ Durch das Propensity Score Matching der vorliegenden Arbeit wurden die untersuchten Kohorten hinsichtlich verschiedener prognostisch relevanter Variablen wie Alter, Geschlecht, Schweregrad des ARDS und Komorbiditäten (APACHE-II) und die Anwendung einer dorsoventralen Wechsellagerung vergleichbar gemacht. Zusätzlich wurde eine Cox-

proportional hazard Regressionsanalyse zu unabhängigen Risikofaktoren durchgeführt, die Prädiktoren für das Versterben an COVID-19 auf der Intensivstation sind. Hier wurden ein höheres Alter, ein schweres ARDS sowie das Auftreten eines septischen Schocks als prognostisch ungünstig identifiziert (siehe Publikation: Figure 3). Der Beatmungsmodus stellte hierbei keine relevante Einflussvariable dar. Ebenso war auch eine externe Vorbehandlung mit konsekutiver Verlegung nicht mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Es liegt bisher nur relativ schwache Evidenz zum Effekt von APRV auf die Mortalität bei CARDS vor. Erste Studien, die sich dieser Fragestellung widmeten, lieferten bisher unterschiedliche Ergebnisse. Der bisher einzige RCT, in dem Ibarra Estrada et al. APRV mit LTV bei CARDS-Patient*innen in Mexiko verglichen, zeigte eine numerisch höhere Mortalitätsrate unter den APRV-Patient*innen, ohne dass das statistische Signifikanzniveau erreicht wurde (APRV: 78%, LTV: 60%, $p=0,07$).¹⁰⁵ Die Mortalitätsraten dieser Studie lagen mit einer von Differenz 18 bzw. 2 Prozentpunkten über jenen Werten der korrespondierenden Kohorten der vorliegenden Arbeit 60% (APRV) und 58% (LTV). Gleichzeitig waren die APACHE II – Scores der Patient*innen der mexikanischen Studie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit durchschnittlich 14,8 Punkten deutlich geringer als jene Scores der Patient*innen aus der vorliegenden Studie. In der vorliegenden Arbeit betrug der durchschnittliche APACHE II - Score am ersten Tag 23 Punkte, sodass bei der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit von einem relevant kränkeren bzw. vulnerableren Patient*innenkollektiv ausgegangen werden kann. Dennoch wiesen die Patient*innen der vorliegenden Studie einen besseren klinischen Outcome auf, wobei sich insbesondere die Mortalität der APRV-Patient*innen unterscheidet (78% im RCT vs. 60% in der vorliegenden Studie). Aufgrund einer erhöhten Inzidenz schwerer respiratorischer Azidosen und der Tendenz zu einer höheren Mortalität der APRV-Gruppe, wurde die Studie von Ibarra-Estrada et al. frühzeitig durch das *safety monitoring board* beendet. Vor dem Studienstart wurde eine Kalkulation mit Poweranalyse durchgeführt, um die benötigte Fallzahl zu ermitteln. Diese ergab eine Anzahl von 130 Patient*innen um eine mögliche Differenz von 4 beatmungsfreien Tagen zwischen den Kohorten zu detektieren. Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs wurde die geplante Patient*innenzahl von 130 nicht erreicht, sodass mit den vorgelegten Ergebnissen keine statistisch valide Aussage bezüglich des Outcomes der beatmungsfreien Tage, der Dauer des intensivstationären Aufenthalts sowie der Mortalität möglich ist. In der retrospektiven multizentrischen Observationsstudie von Zorbas et al. aus Australien lag die Mortalitätsrate der APRV-Patient*innen bei 46%, während sie bei den LTV-Patient*innen nur 7% betrug. Die Hazard-Ratio für das Überleben der APRV-Patient*innen wurde mit 0,17 angegeben und zeigte somit ein statistisch signifikant geringeres Überleben ($p=0,036$). Die statistische Teststärke war bei der Fallzahl von 25 Patient*innen relativ klein und die methodischen Limitationen dieser Studie wurden bereits unter 4.3 ausführlich dargestellt. In der retrospektive Kohortenstudie von Jain et al. aus Detroit (USA)

unterschieden sich die Mortalitätsraten zwischen den beiden Beatmungsgruppen nicht signifikant (APRV: 50% vs. LTV: 60%, $p=0,584$).¹⁰⁷ Ein signifikanter Unterschied, der zu einer gewissen Inhomogenität der Gruppe führte, war die Pharmakotherapie. APRV-Patient*innen erhielten hier signifikant häufiger eine immunmodulatorische Therapie mit dem Interleukin-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab (APRV: 33% vs. 10% LTV, $p=0,015$). Eine frühe Gabe bei progressiver respiratorischer Verschlechterung kann die Mortalität senken (siehe 2.7.1). Aus den Studiendaten geht allerdings nicht hervor, wann die Substanz verabreicht wurde, sodass Rückschlüsse auf potenziell mortalitätssenkende Effekte nicht möglich sind. Zudem macht die Studie keine Angaben zur Applikation einer dorsoventralen Wechsellagerung. Die Metaanalyse von Roshdy et al. verglich neben der Dauer der intensivmedizinischen Therapie und der beatmungsfreien Tage auch die Mortalität der CARDS-Patient*innen in APRV- und LTV-Kohorte.¹¹² Für den Vergleich der Mortalität wurden analog der zuvor geschilderten intensivmedizinischen Therapiedauer ebenfalls nur die drei zuvor beschriebenen Studien verwendet.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Die Metaanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der Mortalität abhängig vom verwendeten Beatmungsmodus. Das relative Risiko, unter APRV zu versterben, wird mit 1,2 (95%-Konfidenzintervall: 0,70 – 2,05) beziffert. Aufgrund der geringen Patient*innenzahl und der Qualität der berücksichtigten Studien sollte auch dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden. Die Synthese dieser Daten, in Berücksichtigung der nahezu identischen Mortalitätsraten in der vorliegenden Studie, impliziert dennoch am ehesten eine Gleichwertigkeit der beiden Beatmungsmodi hinsichtlich ihres Effekts auf die Mortalität von CARDS-Patient*innen.

4.5 Komplikationen und therapeutische Maßnahmen

Die CARDS-Patient*innen dieser Studie verbrachten im Median 21 Tage im Krankenhaus und wurden 14 Tage lang invasiv beatmet (siehe Publikation: Table 1). Dementsprechend bestand bei schwerer Grunderkrankung und langer Beatmungsdauer ein hohes Risiko für beatmungsassoziierte und nicht-beatmungsassoziierte Komplikationen. Im Folgenden werden die Inzidenzen der verschiedenen Komplikationen dargestellt und unter Berücksichtigung von Vergleichswerten aus der Literatur interpretiert.

4.5.1. Beatmungsassoziierte Komplikationen

Beatmungsassoziierte Pneumonien

In der vorliegenden Studie entwickelten insgesamt 56% der COVID-19-Patient*innen beider Kohorten (APRV: 62% vs. LTV: 50%, $p=0,26$) eine beatmungsassoziierte Pneumonie. Die kumulative Inzidenz liegt somit bei 26,7 beatmungsassoziierten Pneumonien / 1.000 Tage invasiver Beatmung. Dies entspricht in etwa den in der Literatur publizierten Werten, die für

die Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien bei invasiv beatmeten CARDS-Patient*innen Werte zwischen 18 - 28 beatmungsassoziierte Pneumonien / 1.000 Tage invasiver Beatmung angeben.¹³³ Laut der S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patient*innen mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017“ liegt die Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien bei 3,65 / 1.000 Tage invasiver Beatmung.¹³⁴ Dieser Wert, der sich allerdings im Allgemeinen auf invasiv beatmete Patient*innen bezieht, liegt deutlich unter den berichteten Inzidenzraten der CARDS-Patient*innen. Zusätzlich scheint die Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien unter CARDS-Patient*innen deutlich höher zu sein als jene von Nicht-COVID-19-ARDS-Patient*innen (CARDS: 48%, Nicht-COVID-19-ARDS: 16%, $P < 0,01$).¹³⁵ In einer retrospektiven Kohortenstudie zu Patient*innen mit Lungenkontusion konnte gezeigt werden, dass das Risiko beatmungsassoziierter Pneumonien unter APRV signifikant niedriger war als unter LTV.¹³⁶ Eine experimentelle Studie, die in- und expiratorischen *peak flow rates* bei verschiedenen APRV und LTV Einstellungen an porzinen Lungenmodellen untersuchte, zeigte eine bessere Mukusclearance und Sekretmobilisation für den APRV-Modus.¹³⁷ In der vorliegenden Studie konnte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz beatmungsassoziierter Pneumonien zwischen beiden Kohorten zeigen.

COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillosen (CAPA)

Bei CAPA handelt es sich um eine Form der invasiven pulmonalen Aspergillose, die in zeitlichem Zusammenhang mit COVID-19 auftritt. Insbesondere schwer erkrankte Patient*innen mit invasiver Beatmung auf der Intensivstation sind davon betroffen. Die Mortalität unter CAPA-Patient*innen ist, verglichen mit jener von COVID-19-Patient*innen ohne diese Komplikation, signifikant erhöht (44% vs. 19%, $p = 0,002$).¹³⁸ Zu den Risikofaktoren an CAPA zu erkranken zählen eine vorangegangene Kortikosteroidtherapie, eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie ein hoher Punktwert im SOFA-Score und somit ein schwerer Krankheitszustand.¹³⁹ Bei insgesamt 8 APRV- (20%) und 5 LTV-Patient*innen (12%) der vorliegenden Arbeit wurde eine COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillose nachgewiesen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,36$). Die CAPA-Inzidenz in der gesamten untersuchten Studienpopulation aus APRV- und LTV-Patient*innen liegt bei 16%. Die in der Literatur angegebenen Inzidenzen für CAPA variieren stark. Dies ist sowohl auf den unterschiedlichen Einsatz von routinemäßigem Screening als auch auf verschiedene Definitionskriterien zurückzuführen. In Metaanalysen wird die Inzidenz für CAPA bei beatmeten COVID-19-Patient*innen mit 10-15% beziffert.^{139,140} Somit ist die Inzidenz mit jener von 16% der vorliegenden Studie vereinbar.

Barotraumata

Insgesamt 11 der untersuchten 80 Patient*innen (14%) entwickelten ein Barotrauma (APRV: 15% vs. LTV: 12%, $p=0,75$). Die Inzidenz unterschied sich somit nicht relevant zwischen den beiden Beatmungskohorten. Eine Metaanalyse ergab eine Barotrauma-Inzidenz von 18% bei invasiv beatmeten CARDS-Patient*innen, was mit den vorliegenden Daten übereinstimmt. Für Patient*innen mit Barotraumata wurde eine längere intensivstationäre Verweildauer und eine höhere Mortalität berichtet.^{141,142} Das Auftreten eines Barotraumas stellt dabei einen unabhängigen Risikofaktor für die 30-Tage-Mortalität dar.¹⁴³ Patient*innen, die an CAPA erkranken, weisen signifikant höhere Inzidenzen von Barotraumata auf. Möglicherweise könnte eine Gewebsinvasion der Aspergillus-Hyphen zu Atemwegsschädigungen führen, die insbesondere bei der Applikation höherer Atemwegsdrücke eine Prädilektionsstelle für das Auftreten einer bronchopleuralen Fistel mit resultierendem Barotrauma darstellen.¹⁴² In zwei größeren Analysen, die Daten zu ARDS-Patient*innen aus multizentrischen prospektiven Studien berücksichtigten, konnten keine Einstellungen der Beatmungsparameter festgestellt werden, die das Risiko für ein Barotrauma signifikant erhöhen.^{144,145} Eine weitere Datenanalyse von 902 ARDS-Patient*innen aus multizentrischen RCTs dagegen zeigte, dass ein höherer PEEP einen Risikofaktor für das Auftreten eines Barotraumas bei ARDS-Patient*innen darstellt.¹⁴⁶ In einer Studie mit insgesamt 75 CARDS-Patient*innen wurde gezeigt, dass bei den Patient*innen, die ein Barotrauma entwickelten, signifikant häufiger APRV verwendet worden war, als es unter den Patient*innen ohne Barotraumata der Fall war. Gleichzeitig bestand keine Korrelation zwischen den mittleren Atemwegsdrücken und dem Auftreten von Barotraumata. Als ursächlich für das vermehrte Auftreten von APRV-assoziierten Barotraumata diskutieren die Autor*innen, dass eine vermehrte Lungengewebsdehnung durch die länger applizierten P_{hoch} -Werte auf Basis vorgeschädigter Alveolen weitere Entzündungen und Rupturen bedingt haben könnten. Alternativ wird auch die Möglichkeit einer inkorrekten Messung der mittleren Atemwegsdrücke aufgeführt, die nicht die zusätzlichen Spontanatmungen durch die Patient*innen berücksichtigte.¹⁴⁷ Randomisierte kontrollierte Studien zu CARDS-Patient*innen von Ibarra-Estrada et al. bzw. zu ARDS-Patient*innen von Zhou et al. zeigten dagegen keine Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz von Barotraumata zwischen den untersuchten LTV- und APRV-Gruppen.^{99,105} Die Beobachtung einer höheren Inzidenz von Barotraumata unter APRV kann auch auf Basis der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Die Gesamtschau der Daten deutet nicht darauf hin, dass abhängig von APRV oder LTV die Barotrauma-Inzidenz signifikant beeinflusst wird.

4.5.2. Nicht-beatmungsassoziierte Komplikationen

Auch hinsichtlich der nicht-beatmungsassoziierten Komplikationen weisen die beiden untersuchten Kohorten keine signifikanten Unterschiede auf. Gleichzeitig scheint es keinen

plausiblen kausalen Zusammenhang zu geben, der das vermehrte Auftreten einer dieser Komplikationen abhängig vom verwendeten Beatmungsmodus erklärt hätte. Im Folgenden werden diese Komplikationen und ihre Inzidenzen daher lediglich mit den Daten aus der Literatur verglichen.

Thromboembolische Ereignisse und Blutungsereignisse

In der vorliegenden Arbeit kam es bei 5% der APRV-Patient*innen und 12% der LTV-Patient*innen zu einem thromboembolischen Ereignis in Form einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenarterienembolie. Dies entspricht einer Inzidenz von 8,8% in der gesamten Kohorte. Für Patient*innen mit schweren Verläufen von COVID-19 wurde eine vermehrte inflammatorische Aktivität mit endothelialer Dysfunktion, Thrombozytenaktivierung und Verbrauchskoagulopathie berichtet.¹⁴⁸ Erhöhte D-Dimere sind zudem mit einem schweren Verlauf assoziiert.^{149,150} Eine zu Beginn der Pandemie durchgeführte monozentrische Studie am Hamburger Universitätsklinikum zeigte bei der Obduktion von 12 verstorbenen COVID-19-Patient*innen, dass 7 Patient*innen (58%) venöse Thromboembolien aufwiesen, die zuvor klinisch nicht vermutet worden waren. Bei 4 dieser Patient*innen war eine Lungenembolie die direkte Todesursache.¹⁵¹ Die Inzidenz thromboembolischer Ereignissen bei COVID-19-Patient*innen auf der Intensivstation wird in Metaanalysen mit 23 - 28% angegeben.^{39,40} In einer multizentrischen retrospektiven Studie aus Frankreich wurde mittels Propensity Score Matching, das neben demographischen Charakteristika zusätzliche diverse weitere Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse berücksichtigte, die Rate thromboembolischer Ereignisse bei 150 CARDS-Patient*innen mit einer Vergleichsgruppe von Nicht-COVID-19-ARDS-Patient*innen verglichen. Als Resultat zeigten sich signifikant mehr thromboembolische Ereignisse, insbesondere Lungenarterienembolien, bei den CARDS-Patient*innen.¹⁵² In der vorliegenden Studie kam es insgesamt bei 3 von 80 Patient*innen (3,8%) zu einem größeren Blutungsereignis. Dieses wurde als Transfusionsbedarf von zwei oder mehr Erythrozytenkonzentraten aufgrund einer klinisch-manifesten Blutung oder als Bedarf einer chirurgischen/interventionellen Blutungsstillung oder als intrakranielle Blutung mit letalem Ausgang definiert. Die Inzidenz größerer Blutungsereignisse bei intensivmedizinisch versorgten COVID-19-Patient*innen wird mit 5,6% beziffert.¹⁵³ Dies entspricht exakt der Rate (5,6%) größerer Blutungsereignisse bei kritisch kranken Patient*innen, die aufgrund einer anderen Erkrankung als COVID-19 auf einer Intensivstation versorgt werden.¹⁵⁴

Septischer Schock

Der septische Schock ist definiert als eine arterielle Hypotonie, die trotz adäquater Volumentherapie persistiert und eine kreislaufunterstützende Therapie mit Vasopressoren

erforderlich macht um einen mittleren arteriellen Blutdruck von ≥ 65 mmHg zu gewährleisten. Zudem muss der Wert des Serum-Laktats > 2 mmol/l betragen. In der „Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021“ wird explizit auf SARS-CoV-2 als viralen Auslöser für eine Sepsis hingewiesen.¹⁵⁵ Ein septischer Schock trat bei den Patient*innen in der vorliegenden Studie in 84% der Fälle auf. Der septische Schock geht bei COVID-19-Patient*innen, im Vergleich zur Sepsis ohne Schock, mit einer signifikant erhöhten Mortalität einher.¹⁵⁶ Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit mit der *Cox-proportional hazard* Regressionsanalyse bestätigt werden (siehe Figure 3).

Akutes Nierenversagen und Nierenersatzverfahren

Von 80 Patient*innen der vorliegenden Studie entwickelten 31 (39%) ein akutes Nierenversagen mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Für SARS-CoV-2 wurde ein direkter Organotropismus mit Infektion von Nierenzellen nachgewiesen.¹⁵⁷ Eine Metaanalyse zeigte, dass 46% der intensivmedizinisch versorgten COVID-19-Patient*innen ein akutes Nierenversagen entwickeln und 19% ein Nierenersatzverfahren benötigen.⁴² Die Mortalität invasiv beatmeter CARDS-Patient*innen, die ein Nierenersatzverfahren benötigen, liegt bei 73% und ist somit deutlich höher als die durchschnittliche Mortalität invasiv beatmeter COVID-19-Patient*innen, die 53% beträgt.³⁵ Der Vergleich mit der Literatur zeigt, dass die in der vorliegenden Studie untersuchten Patient*innen aus APRV- und LTV-Gruppe nahezu doppelt so häufig ein Nierenersatzverfahren benötigten wie es bei CARDS-Patient*innen in anderen Studien beschrieben wurde. Dies spricht dafür, dass es sich bei der untersuchten Patient*innenpopulation der vorliegenden Studie um tendenziell schwerer erkrankte Patient*innen handelt. Dies könnte durch den hohen Anteil von Studienpatient*innen bedingt sein, die an der Uniklinik Köln, einem Krankenhaus der Maximalversorgung, behandelt wurden.

4.6 Limitationen der Studie

Der folgende Abschnitt beinhaltet eine kritische Analyse der Limitationen der Studie. Es werden die Stärken und Schwächen des verwendeten Studiendesigns, der Stichprobe sowie der angewandten Methodik aufgezeigt.

4.6.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie mit einer Fallzahl von 80 Patient*innen. Der Evidenzgrad für retrospektive Kohortenstudien wurde von Sackett mit dem Evidenzlevel IV von VI versehen. Als den höchsten Evidenzgrad I klassifizierte Sackett große randomisierte kontrollierte Studien bzw. deren Metaanalysen.¹⁵⁸

Ein systematischer Cochrane-Review, der die Resultate randomisierter kontrollierter Studien mit denen aus Observationsstudien zu identischen Fragestellungen verglich, kam zu dem Schluss, dass es wenig Evidenz für einen signifikanten Unterschied zwischen den Effektschätzungen beider Studiendesigns gibt.¹⁵⁹ Somit sind Observationsstudien insbesondere für die Generierung von *real world data* aus der Versorgungsforschung relevant. Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie ist es nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse durch residuelle Confounding-Effekte relevant beeinflusst wurden.

4.6.2. Stichprobengröße

Die Stichprobengröße beträgt 80 Patient*innen, von denen jeweils 40 Patient*innen mit APRV bzw. LTV behandelt wurden. Der Outcome beider Kohorten unterscheidet sich nicht signifikant, sodass primär von einer Gleichwertigkeit der Beatmungsstrategien auszugehen ist. Aufgrund der geringen Fallzahl von 80 Patient*innen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich einige der numerischen Unterschiede bei der Untersuchung größerer Stichproben als dennoch signifikant herausstellen. Die Studie liefert zeitnah wichtige Informationen über den Outcome von CARDS-Patient*innen, die mit APRV behandelt wurden. Bisher wurde erst eine Studie publiziert, die ebenfalls APRV und LTV bei CARDS verglich und eine höhere Anzahl von APRV-Patient*innen eingeschlossen hatte.¹⁰⁵

4.6.3. Untersuchtes Kollektiv

Die Behandlung der untersuchten COVID-19-Patient*innen erfolgte auf zwei Intensivstationen der Uniklinik Köln, einem Universitätskrankenhaus der Maximalversorgung (Versorgungsstufe III) und auf den Intensivstationen des Krankenhauses Porz am Rhein und des St. Vinzenz Hospitals in Köln-Nippes, zwei Krankenhäusern der Regelversorgung (Versorgungsstufe II). In einer bundeslandweiten Analyse aus Rheinland-Pfalz wurde exemplarisch untersucht, wie groß die jeweiligen prozentualen Anteile der verschiedenen Krankenhausversorgungsstufen waren, die die intensivmedizinische Versorgung von COVID-19-Patient*innen im Verlauf der Pandemie sicherstellten. Hier zeigte sich, dass jeweils ca. 30% der intensivmedizinisch behandelten COVID-19-Patient*innen an Krankenhäusern der Maximalversorgung und ebenfalls ca. 30% an Krankenhäusern der Regelversorgung behandelt wurden.¹⁶⁰ Krankenhäuser der Schwerpunktversorgung sowie Krankenhäuser der Grundversorgung versorgten ähnlich viele COVID-19-Patient*innen auf Normalstation, jedoch prozentual deutlich weniger COVID-19-Intensivpatient*innen. Hieraus leitet sich ab, dass die vorliegende Studie, in der Patient*innen aus Krankenhäusern der Versorgungsstufen II und III eingeschlossen wurden, eine repräsentative Stichprobe für die intensivmedizinische Versorgungsstruktur von COVID-19-Patient*innen in Deutschland darstellt. Die Uniklinik Köln

als Krankenhaus der Maximalversorgung bietet die Möglichkeit einer Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung. Dies könnte zu einer Anreicherung von tendenziell schwerer erkrankten CARDS-Patient*innen in dem Patient*innenkollektiv der Uniklinik-Kohorte geführt haben. Die Patient*innen der APRV- und LTV-Kohorte wurden auf zwei verschiedenen Intensivstationen der Uniklinik Köln behandelt, wobei insbesondere die Intensivstation, die präferenziell APRV als Beatmungsmodus verwendet auch primär die Patient*innen übernahm, die als ECMO-Anfrage an die Uniklinik Köln verlegt wurden. Von den APRV-Patient*innen wurden 38% der Patient*innen zuvor an externen Krankenhäusern intensivmedizinisch behandelt, bevor sie an die Uniklinik verlegt wurden. In der LTV-Kohorte waren es mit 15% signifikant weniger ($p=0,022$). Dieser hohe Anteil extern vorbehandelter Patient*innen der APRV-Kohorte, die z.T. als ECMO-Anfrage an die Uniklinik Köln verlegt wurden, impliziert eine besonders hohe Krankheitslast dieser Patient*innen, bei denen möglicherweise eine konventionelle Beatmungstherapie mit LTV an externen Krankenhäusern versagt hatte und APRV somit als Rescue-Strategie eingesetzt wurde. Die Indikationsstellung zur ECMO-Anfrage erfolgte jedoch nicht nach etablierten Kriterien (wie z.B. mittels Kriterien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) oder jenen des EOLIA-Trials), sondern erfolgte lediglich anhand des persönlichen Ermessens der behandelnden Ärzt*innen am externen Krankenhaus.^{79,161} Diese inhomogene Zusammensetzung der Patient*innen hinsichtlich einer extern begonnen intensivmedizinischen Therapie, erschwert die Vergleichbarkeit der Kohorten. Dennoch ist es umso eindrücklicher, dass die APRV-Patient*innen trotz dieser vermeintlich schlechteren Ausgangslage, dennoch einen identischen klinischen Outcome wie die Patient*innen der LTV-Kohorte zeigten.

4.6.4. Fehlende Daten

Die retrospektiven Datenerhebung und das multizentrische Studiendesign führten dazu, dass manche Daten nur unvollständig erhoben werden konnten. Insgesamt wurden 6 Patient*innen, die an den teilnehmenden Krankenhäusern behandelt wurden, nach initialer intensivmedizinischer Therapie und Stabilisierung zur Fortführung der Therapie in externe Krankenhäuser verlegt. Da eine weitere Datenerhebung an diesen Krankenhäusern nicht möglich war, fehlen bei diesen 6 Patient*innen die entsprechenden Zeitangaben zur Dauer der invasiven Beatmung und des gesamten Krankenhausaufenthalts. Das retrospektive Design der Studie führte zudem dazu, dass keine Informationen über den verwendeten *intrinsic PEEP* und den *driving pressure* im APRV-Modus erhoben werden konnten. Hierfür wären zusätzliche manuelle Messungen am Beatmungsgerät durch das intensivmedizinische Personal notwendig gewesen. Die Werte von respiratorischer Compliance und Resistance wurden in den intensivmedizinischen Fieberkurven der teilnehmenden Intensivstationen häufig lediglich unvollständig dokumentiert, sodass auf eine Evaluation dieser Parameter verzichtet wurde.

4.6.5. Propensity Score Matching

Für das Propensity Score Matching der APRV- und LTV-Kohorten wurden zunächst mittels multivariatem logistischem Regressionsmodell die Schätzungen der Propensity Scores der Patient*innen vorgenommen. Als unabhängige Variablen wurden neben respiratorischen Parametern zusätzlich bekannte prognostisch relevante Faktoren wie Alter, Geschlecht, APACHE-II-Score sowie die Anwendung einer dorsoventralen Wechsellagerungstherapie berücksichtigt. Das Matching erfolgte anschließend als 1:1-Matching nach der *nearest-neighbor*-Methode. Das männliche Geschlecht sowie ein höheres Alter stellen wichtige Risikofaktoren für einen schweren Verlauf und das Versterben an COVID-19 dar.^{115,116} Insbesondere konnte für ein höheres Patient*innenalter eine starke Korrelation zu einer damit einhergehenden erhöhten Sterblichkeit von beatmeten CARDS-Patient*innen gezeigt werden (siehe 2.6). Neben dem kalendarischen Alter und der damit verbundenen alterierten immunologischen Host-Antwort spielt sicherlich auch die höhere Prävalenz der Komorbiditäten eine zentrale Rolle. Neben einem höheren Alter korreliert auch der Schweregrad eines CARDS linear mit der Mortalität (siehe 2.7.3.).⁶⁷ Der APACHE-II-Score bildet neben dem Schweregrad der akuten Erkrankung auch patient*innenspezifische Vulnerabilitätsfaktoren wie Komorbiditäten und das Alter ab, sodass es sich hiermit um ein validiertes Instrument zur intensivstationären Mortalitätsprognose mit ganzheitlicher Patient*inneneinschätzung handelt. Da für die dorsoventrale Wechsellagerung eine signifikante Reduktion der Mortalität von ARDS-Patient*innen gezeigt werden konnte, wurde auch diese Variable im Matching berücksichtigt.¹³¹ Das Propensity Score Matching, basierend auf den respiratorischen Parametern: Oxygenierungsindex, FiO₂ und dem pH-Wert durchzuführen, ermöglicht somit den Vergleich von respiratorisch ähnlich schwer erkrankten CARDS-Patient*innen unter gleichzeitiger Berücksichtigung des hostspezifischen Mortalitätsrisiko in beiden Kohorten. Zusätzlich ermöglicht das u.a. auf respiratorischen Parametern basierende Matching eine gute Vergleichbarkeit der Oxygenierungsindices im klinischen Verlauf. Ausgehend von der Hypothese, dass APRV signifikant die Oxygenierung verbessern würde, stellte diese Form des Matchings eine gute Methode dar, um diese Hypothese zu überprüfen. Die Akquirierung von diversen Labor- und Beatmungsparameter an mehreren Tagen im klinischen Verlauf lässt Rückschluss auf das Ansprechen der Patient*innen auf die Beatmungstherapie zu und ermöglichte eine detaillierte Evaluation der Umsetzbarkeit von lungenprotektiven Beatmungsstrategien mittels APRV und LTV. Durch die Auswahl der Matchingparameter konnte eine gute Vergleichbarkeit der beiden Beatmungsmodi sowie die Elimination des Einflusses bekanntermaßen prognostisch relevanter Einflussgrößen erzielt werden. Dennoch ist nicht vollends auszuschließen, dass das Ergebnis durch residuelle unbekannte Störgrößen beeinflusst wurde.

4.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der Outcome von CARDS-Patient*innen unter APRV mit dem der LTV-Kontrollgruppe vergleichbar ist. Sowohl die zeitliche Dauer der intensivmedizinischen Therapie als auch die der invasiven Beatmung war dabei in beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich. Die Komplikationsraten unter APRV und LTV- waren vergleichbar. Die Auswertung der angewandten Beatmungseinstellungen zeigt, dass APRV in ähnlichem Maß wie LTV geeignet ist, die Leitlinienempfehlungen zur lungenprotektiven Beatmung umzusetzen. Im Gegensatz zu verschiedenen zuvor publizierten Studien zu ARDS- und CARDS-Patient*innen, konnte in dieser Arbeit keine signifikant bessere Oxygenierung für APRV gegenüber einer Beatmung mit LTV nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Mortalitätsrate zeigte sich zwischen den Kohorten kein signifikanter Unterschied. Dies ist umso erstaunlicher, da sich die APRV-Kohorte aus vermutlich schwerer erkrankten und häufiger vorbehandelten Patient*innen zusammensetzte (siehe 4.6.3), sodass die Performance des APRV-Modus in dieser Studie eher unterschätzt als überschätzt wird. Die präsentierten Ergebnisse bilden eine wissenschaftliche Grundlage um zukünftig größere prospektive Studien zum Stellenwert von APRV in der Therapie von CARDS-Patient*innen durchzuführen.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- 2 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Zuletzt abgerufen am 17.10.2021).
- 3 Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Advances in Virus Research* 2018; 100: 163–88. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>.
- 4 Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> (Zuletzt abgerufen am 10.10.2022).
- 5 Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020; 382: 970–71. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>.
- 6 Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clinical Microbiology Reviews* 2007; 20: 660–94. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-07>.
- 7 Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_2 (Zuletzt abgerufen am 10.10.2022).
- 8 International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee. The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nature Microbiology* 2020; 5: 668–74. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0709-x>.
- 9 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- 10 Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature medicine* 2020; 26: 681–87. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.
- 11 Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science (New York, N.Y.)* 2021; 373. <https://doi.org/10.1126/science.abd9149>.

- 12 European Centre for Disease Prevention and Control. Infection. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/infection> (Zuletzt abgerufen am 10.10.2022).
- 13 Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA network open* 2021; 4: e2035057. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35057>.
- 14 McAloon C, Collins Á, Hunt K, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ open* 2020; 10: e039652. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039652>.
- 15 Dinnes J, Sharma P, Berhane S, et al. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 7: CD013705. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705.pub3>.
- 16 Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *American Journal of Infection Control* 2021; 49: 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.07.011>.
- 17 Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of Travel Medicine* 2020; 27. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.
- 18 Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (Zuletzt abgerufen am 20.12.2022).
- 19 Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science (New York, N.Y.)* 2021; 372. <https://doi.org/10.1126/science.abg3055>.
- 20 Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet* 2021; 397: 2461–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1).
- 21 Ito K, Piantham C, Nishiura H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *Journal of Medical Virology* 2022; 94: 2265–68. <https://doi.org/10.1002/jmv.27560>.
- 22 Kahn F, Bonander C, Moghaddassi M, et al. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities - surveillance results from southern Sweden, July 2021 to January 2022. *Euro Surveill* 2022; 27. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.9.2200121>.
- 23 Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 with subsampling focused globally. <https://nextstrain.org/ncov/open/global/6m> (Zuletzt abgerufen am 26.03.2023).

- 24 Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, et al. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz 2020. <https://doi.org/10.25646/7169>.
- 25 Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran* 2020; 34: 62. <https://doi.org/10.34171/mjiri.34.62>.
- 26 Menni C, Valdes AM, Freidin MB, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature medicine* 2020; 26: 1037–40. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>.
- 27 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- 28 Marshall JC, Murthy S, Diaz J, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases* 2020; 20: e192-e197. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7).
- 29 Variation in the COVID-19 infection–fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. *The Lancet* 2022; 399: 1469–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02867-1).
- 30 Sanmarchi F, Golinelli D, Lenzi J, et al. Exploring the Gap Between Excess Mortality and COVID-19 Deaths in 67 Countries. *JAMA network open* 2021; 4: e2117359. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.17359>.
- 31 König S, Pellissier V, Hohenstein S, et al. A Comparative Analysis of In-Hospital Mortality per Disease Groups in Germany Before and During the COVID-19 Pandemic From 2016 to 2020. *JAMA network open* 2022; 5: e2148649. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.48649>.
- 32 Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; 72: e206-e214. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>.
- 33 Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 2020; 15: e0239802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802>.
- 34 Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *American journal*

- of respiratory and critical care medicine 2021; 203: 54–66.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2405OC>.
- 35 Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8: 853–62.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7).
- 36 Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* 2020; 46: 2200–11. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2>.
- 37 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- 38 Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>.
- 39 Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax* 2021; 76: 970–79.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215383>.
- 40 Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2021; 159: 1182–96. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.005>.
- 41 Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2021; 9: 139–48.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30459-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30459-8).
- 42 Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Medicine* 2021; 3: 83-98.e1. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.11.008>.
- 43 Jansson S, Blixt PJ, Didriksson H, et al. Incidence of acute myocardial injury and its association with left and right ventricular systolic dysfunction in critically ill COVID-19 patients. *Annals of intensive care* 2022; 12: 56. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01030-8>.
- 44 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
- 45 Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2024; 209: 37–47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558WS>.

- 46 Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009; 179: 220–27. <https://doi.org/10.1164/rccm.200805-722OC>.
- 47 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>.
- 48 Tomaszewski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 435–66. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70158-1](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70158-1).
- 49 Spieth PM, Güldner A, Gama de Abreu M. Akutes Lungenversagen : Grundlagen und Therapie. *Anaesthesist* 2017; 66: 539–52. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0337-x>.
- 50 Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Critical care (London, England)* 2020; 24: 198. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02911-9>.
- 51 Pfeifer M, Hamer OW. COVID-19-Pneumonie. *Gastroenterologe* 2020; 15: 457–70. <https://doi.org/10.1007/s11377-020-00488-x>.
- 52 Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment - A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2021; 35: 351–68. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.011>.
- 53 Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
- 54 Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2451–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>.
- 55 Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020; 202: 356–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP>.
- 56 Dhont S, Derom E, van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020; 21: 198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>.
- 57 Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virology* 2022; 19: 92. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.
- 58 Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit

COVID-19, AWMF-Register-Nr. 113/001, (Stand 02.03.2023).

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG> (Zuletzt abgerufen am 15.01.2023).

- 59 Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- 60 Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2021; 397: 1637–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
- 61 Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021; 27: 1752–60. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>.
- 62 Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020; 24: 529. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03253-2>.
- 63 Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA* 2020; 323: 2329–30. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>.
- 64 Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020; 201: 1299–300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>.
- 65 Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46: 1099–102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
- 66 Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2020; 8: 1201–08. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2).
- 67 COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021; 47: 60–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>.
- 68 Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021; 9: 1387–95. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8).
- 69 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie - Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz,

AWMF-Register-Nr. 001 - 021 (Stand: 20.11.2017).

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-021> (Zuletzt abgerufen am 15.01.2023).

- 70 Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD008807. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008807.pub2>.
- 71 Petrucci N, Feo C de. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD003844. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003844.pub4>.
- 72 Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Annals of internal medicine* 2009; 151: 566–76. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00011>.
- 73 Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>.
- 74 Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD008095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008095.pub2>.
- 75 Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 332–41. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3194-3>.
- 76 Park SY, Kim HJ, Yoo KH, et al. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of thoracic disease* 2015; 7: 356–67. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.49>.
- 77 Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2014; 186: E381-90. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140081>.
- 78 Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2009; 374: 1351–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61069-2).

- 79 Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>.
- 80 Karagiannidis C, Slutsky AS, Bein T, Windisch W, Weber-Carstens S, Brodie D. Complete countrywide mortality in COVID patients receiving ECMO in Germany throughout the first three waves of the pandemic. *Critical care (London, England)* 2021; 25: 413. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03831-y>.
- 81 Supady A, Combes A, Barbaro RP, et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med* 2022; 48: 1326–37. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06815-w>.
- 82 Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–08. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005043421801>.
- 83 Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014; 40: 332–41. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3194-3>.
- 84 Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 1311–18. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01>.
- 85 Kredel M, Bierbaum D, Lotz C, Küstermann J, Roewer N, Muellenbach RM. Therapie des akuten Lungenversagens : Umfrage an deutschen ARDS-Zentren und wissenschaftliche Evidenz. *Anaesthesist* 2015; 64: 277–85. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0010-1>.
- 86 Baum M, Benzer H, Putensen C, Koller W, Putz G. Biphasic positive airway pressure (BIPAP) - Eine neue Form der augmentierenden Beatmung. *Anaesthesist* 1989; 38: 452–58.
- 87 Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208707>.
- 88 Dorinsky PM, Whitcomb ME. The Effect of PEEP on Cardiac Output. *Chest* 1983; 84: 210–16. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)33500-5](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)33500-5).
- 89 Stock MC, Downs JB, Frolicher DA. Airway pressure release ventilation. *Critical Care Medicine* 1987; 15: 462–66. <https://doi.org/10.1097/00003246-198705000-00002>.
- 90 Miller AG, Gentile MA, Davies JD, MacIntyre NR. Clinical Management Strategies for Airway Pressure Release Ventilation: A Survey of Clinical Practice. *Respir Care* 2017; 62: 1264–68. <https://doi.org/10.4187/respcare.05494>.

- 91 Kollisch-Singule M, Andrews P, Satalin J, Gatto LA, Nieman GF, Habashi NM. The time-controlled adaptive ventilation protocol: mechanistic approach to reducing ventilator-induced lung injury. *Eur Respir Rev* 2019; 28. <https://doi.org/10.1183/16000617.0126-2018>.
- 92 Fredericks AS, Bunker MP, Gliga LA, et al. Airway Pressure Release Ventilation: A Review of the Evidence, Theoretical Benefits, and Alternative Titration Strategies. *Clinical Medicine Insights. Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine* 2020; 14: 1179548420903297. <https://doi.org/10.1177/1179548420903297>.
- 93 Modrykamien A, Chatburn RL, Ashton RW. Airway pressure release ventilation: an alternative mode of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *CCJM* 2011; 78: 101–10. <https://doi.org/10.3949/ccjm.78a.10032>.
- 94 Grinnan DC, Truitt JD. Clinical review: respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation. *Critical care (London, England)* 2005; 9: 472–84. <https://doi.org/10.1186/cc3516>.
- 95 Carsetti A, Damiani E, Domizi R, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Intensive Care* 2019; 9: 44. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0518-7>.
- 96 Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 1327–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070447>.
- 97 Daoud EG, Farag HL, Chatburn RL. Airway pressure release ventilation: what do we know? *Respir Care* 2012; 57: 282–92. <https://doi.org/10.4187/respcare.01238>.
- 98 Rose L, Hawkins M. Airway pressure release ventilation and biphasic positive airway pressure: a systematic review of definitional criteria. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1766–73. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1216-3>.
- 99 Zhou Y, Jin X, Lv Y, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce the duration of mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1648–59. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4912-z>.
- 100 Li J-Q, Li N, Han G-J, et al. Clinical research about airway pressure release ventilation for moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016; 20: 2634–41.
- 101 Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001; 164: 43–49. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2001078>.

- 102 Hirshberg EL, Lanspa MJ, Peterson J, et al. Randomized Feasibility Trial of a Low Tidal Volume-Airway Pressure Release Ventilation Protocol Compared With Traditional Airway Pressure Release Ventilation and Volume Control Ventilation Protocols. *Critical Care Medicine* 2018; 46: 1943–52. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003437>.
- 103 Habashi NM. Other approaches to open-lung ventilation: airway pressure release ventilation. *Critical Care Medicine* 2005; 33: S228-40. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000155920.11893.37>.
- 104 Lim J, Litton E. Airway Pressure Release Ventilation in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 2019; 47: 1794–99. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003972>.
- 105 Ibarra-Estrada MÁ, García-Salas Y, Mireles-Cabodevila E, et al. Use of Airway Pressure Release Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure Due to COVID-19: Results of a Single-Center Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine* 2022; 50: 586–94. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005312>.
- 106 Zorbas JS, Ho KM, Litton E, Wibrow B, Fysh E, Anstey MH. Airway pressure release ventilation in mechanically ventilated patients with COVID-19: a multicenter observational study. *Acute Crit Care* 2021; 36: 143–50. <https://doi.org/10.4266/acc.2021.00017>.
- 107 Jain S, Londono CG, Uribe-Marquez S, Nowak K. 165: Conventional Protective LTV Versus APRV for Patients With Severe COVID-19 Disease. *Critical Care Medicine* 2021; 49: 68. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000726548.79729.74>.
- 108 Mahmoud O, Patadia D, Salonia J. Utilization of Airway Pressure Release Ventilation as a Rescue Strategy in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med* 2021; 36: 1194–200. <https://doi.org/10.1177/08850666211030899>.
- 109 Joseph DK, Baltazar GA, Jacquez RA, et al. A Pilot Study of Patients With COVID-19-Related Respiratory Failure Utilizing Airway Pressure Release Ventilation (APRV). *Innovations in Surgery and Interventional Medicine* 2021; 1: 3–8. <https://doi.org/10.36401/ISIM-20-03>.
- 110 Koszutski M, Pequignot B, Kimmoun A, Remen T, Guerci P, Levy B. Implementation and feasibility of inverse-ratio Airway Pressure Release Ventilation (APRV): Switching from Conventional Ventilation to APRV in Two French ICUs 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-127683/v1>.
- 111 Perinkulam Sathyanarayanan S, Hamid K, Hamza M, Fady Jamous. Airway Pressure Release Ventilation Use in COVID-19-ARDS: a Single Center Observational Study. *Chest* 2021; 160: A1089-A1090. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.1005>.
- 112 Roshdy A, Elsayed AS, Saleh AS. Airway Pressure Release Ventilation for Acute Respiratory Failure Due to Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *J Intensive Care Med* 2022; 8850666221109779.
<https://doi.org/10.1177/08850666221109779>.
- 113 Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Eine höhere Letalität und lange Beatmungsdauer unterscheiden COVID-19 von schwer verlaufenden Atemwegsinfektionen in Grippewellen. *Epid Bull* 2020;41:3–10.
<https://doi.org/10.25646/7111>.
- 114 Sud A, Jones ME, Broggio J, et al. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31: 1065–74.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.009>.
- 115 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430–36.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- 116 Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ open* 2021; 11: e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>.
- 117 Gao M, Piernas C, Astbury NM, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021; 9: 350–59.
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00089-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9).
- 118 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985; 13: 818–29.
- 119 Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317: 290–300.
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.20328>.
- 120 Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
- 121 Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Rogliani P, Chetta A. Dexamethasone in Patients Hospitalized with COVID-19: Whether, When and to Whom. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 1607. <https://doi.org/10.3390/jcm10081607>.
- 122 Ansems K, Grundeis F, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8: CD014962.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.

- 123 Weinert CR, Gross CR, Marinelli WA. Impact of randomized trial results on acute lung injury ventilator therapy in teaching hospitals. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2003; 167: 1304–09. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-478OC>.
- 124 Young MP, Manning HL, Wilson DL, et al. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? *Critical Care Medicine* 2004; 32: 1260–65. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000127784.54727.56>.
- 125 Wolthuis EK, Korevaar JC, Spronk P, et al. Feedback and education improve physician compliance in use of lung-protective mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; 31: 540–46. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2581-9>.
- 126 Swindin J, Sampson C, Howatson A. Airway pressure release ventilation. *BJA Education* 2020; 20: 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.12.001>.
- 127 Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 1311–18. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01>.
- 128 Goligher EC, Costa ELV, Yarnell CJ, et al. Effect of Lowering Vt on Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome Varies with Respiratory System Elastance. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021; 203: 1378–85. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3536OC>.
- 129 Andrews P, Shiber J, Madden M, Nieman GF, Camporota L, Habashi NM. Myths and Misconceptions of Airway Pressure Release Ventilation: Getting Past the Noise and on to the Signal. *Frontiers in Physiology* 2022; 13: 928562. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.928562>.
- 130 Grasselli G, Cattaneo E, Florio G, et al. Mechanical ventilation parameters in critically ill COVID-19 patients: a scoping review. *Crit Care* 2021; 25: 115. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03536-2>.
- 131 Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159–68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
- 132 Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 1335–45. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14171>.
- 133 Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Critical care (London, England)* 2021; 25: 25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>.

- 134 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie – Update 2017 - AWMF-Register-Nr. 020-013 (Stand: 11.09.2017) 2017.
- 135 Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Critical care (London, England)* 2020; 24: 699. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03417-0>.
- 136 Zhong X, Wu Q, Yang H, et al. Airway pressure release ventilation versus low tidal volume ventilation for patients with acute respiratory distress syndrome/acute lung injury: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Translational Medicine* 2020; 8: 1641. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6917>.
- 137 Mahajan M, DiStefano D, Satalin J, et al. Time-controlled adaptive ventilation (TCAV) accelerates simulated mucus clearance via increased expiratory flow rate. *Intensive care medicine experimental* 2019; 7: 27. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0250-5>.
- 138 Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; 73: e3606-e3614. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>.
- 139 Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. *Infection* 2022; 50: 43–56. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01701-x>.
- 140 Mitaka H, Kuno T, Takagi H, Patrawalla P. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses* 2021; 64: 993–1001. <https://doi.org/10.1111/myc.13292>.
- 141 Shrestha DB, Sedhai YR, Budhathoki P, et al. Pulmonary barotrauma in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2022; 73: 103221. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103221>.
- 142 Naendrup J-H, Steinke J, Grans-Siebel J, Koehler P, Böll B. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) might be associated with increased risk for pneumopleural fistula. *Intensive Care Med* 2023: 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07040-9>.
- 143 Gazivoda VP, Ibrahim M, Kangas-Dick A, Sun A, Silver M, Wiesel O. Outcomes of Barotrauma in Critically Ill COVID-19 Patients With Severe Pneumonia. *J Intensive Care Med* 2021; 36: 1176–83. <https://doi.org/10.1177/08850666211023360>.
- 144 Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Incidence, risk factors and outcome of barotrauma in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2004; 30: 612–19. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2187-7>.

- 145 Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032193>.
- 146 Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D, Anzueto A, Matthay MA. Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165: 978–82. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.7.2109059>.
- 147 Kahn MR, Watson RL, Thetford JT, Wong JI, Kamangar N. High Incidence of Barotrauma in Patients With Severe Coronavirus Disease 2019. *J Intensive Care Med* 2021; 36: 646–54. <https://doi.org/10.1177/0885066621989959>.
- 148 McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology* 2020; 2: e437-e445. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1).
- 149 Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thrombosis and Haemostasis* 2020; 120: 876–78. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709650>.
- 150 Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21: 855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>.
- 151 Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2020; 173: 268–77. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.
- 152 Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
- 153 Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* 2020; 136: 489–500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>.
- 154 Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 2135–43. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3044-3>.
- 155 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021; 47: 1181–247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
- 156 Cidade JP, Coelho LM, Costa V, et al. Septic shock 3.0 criteria application in severe COVID-19 patients: An unattended sepsis population with high mortality risk. *World*

- Journal of Critical Care Medicine 2022; 11: 246–54.
<https://doi.org/10.5492/wjccm.v11.i4.246>.
- 157 Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 383: 590–92. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
- 158 Sackett DL. Rules of Evidence and Clinical Recommendations on the Use of Antithrombotic Agents. Chest 1989; 95: 2S-4S.
https://doi.org/10.1378/chest.95.2_Supplement.2S.
- 159 Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2014: MR000034. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000034.pub2>.
- 160 Gitt AK, Lober C, Bernhardt A, Neumer A, Zahn R, Zeymer U. Stationäre Versorgung: Coronabelastung auf den Normalstationen stärker beachten. Dtsch Arztebl 2022; A221.
- 161 Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 2021; 67: 601–10.
<https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001432>.
- 162 Naendrup J-H, Steinke J, Garcia Borrega J, et al. Airway Pressure Release Ventilation in COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome-A Multicenter Propensity Score-Matched Analysis. J Intensive Care Med 2024; 39: 84–93.
<https://doi.org/10.1177/08850666231207303>.

6. Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Phylogenetischer Stammbaum der Varianten von SARS-CoV-2	12
Abbildung 2: Phasenadaptierte Pharmakotherapie bei COVID-19	18
Abbildung 3: Therapiestufen bei akuter respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19	20
Abbildung 4: Druck-Zeit-Kurve bei Beatmung mit Biphasic Airway Pressure	25
Abbildung 5: Druck-Zeit-Kurve bei Airway Pressure Release Ventilation und Adaptation der Releasephase (T_{tief}) an den peak expiratory flow	26
Abbildung 6: Respiratorische Compliance als Druck-Volumen-Kurve	27

7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die Promotion erfolgt kumulativ. Die vorliegenden Studienergebnisse wurden in der Fachzeitschrift *Journal of Intensive Care Medicine* als “Airway Pressure Release Ventilation in COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome - A Multicenter Propensity Score–Matched Analysis” im Januar 2024 (Online-Publikation: 20.10.2023) in geteilter Erstautorenschaft von Herrn Dr. Jan-Hendrik Naendrup und mir Jonathan Steinke publiziert.¹⁶²

Naendrup J-H, Steinke J, Garcia Borrega J, et al. Airway Pressure Release Ventilation in COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome-A Multicenter Propensity Score-Matched Analysis. *J Intensive Care Med* 2024; 39: 84–93. <https://doi.org/10.1177/08850666231207303>.

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten wurden ebenfalls für eine weitere retrospektive Studie verwendet in der mittels Propensity Score Matching Risikofaktoren für das Auftreten von Barotraumata bei CARDS-Patient*innen untersucht wurden. Hier konnten COVID-19-assoziierte pulmonale Aspergillosen als unabhängiger Risikofaktor für Barotraumata identifiziert werden. Die Studie erschien 2023 in der Fachzeitschrift *Intensive Care Medicine*.¹⁴²

Naendrup J-H, Steinke J, Grans-Siebel J, Koehler P, Böll B. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) might be associated with increased risk for pneumopleural fistula. *Intensive Care Med* 2023: 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07040-9>.