

Aus der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. Jens Wippermann

**Analyse der Ergebnisse von Patienten mit Coronavirus-Krankheit-2019 und Notwendigkeit
einer veno-venösen ECMO bei akutem Lungenversagen**

DISSERTATION

zu Erlangung
des Doktorgrades Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Boris Kuzmin

aus Nowosibirsk, Russland

Magdeburg 2023

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Autor: Kuzmin, Boris

Titel: Analyse der Ergebnisse von Patienten mit Coronavirus-Krankheit-2019 und Notwendigkeit einer veno-venösen ECMO bei akutem Lungenversagen. – 2023. – 76 Blatt, 11 Abb., 11 Tab.

Kurzreferat

Der Ausbruch von Lungenentzündungen im Zusammenhang mit dem neuen respiratorischen Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) begann im Dezember 2019 in Wuhan, China. Die Sterblichkeit bei Patienten mit der Coronavirus-Krankheit-2019, die schwere Atemwegsbeeinträchtigungen entwickeln und eine mechanische Beatmung benötigen, ist sehr hoch. Die Patienten mit einem schweren akuten respiratorischen Distresssyndrom benötigen in 10 bis 15% der Fälle eine venöse extrakorporale Membranoxygenierung (V-V-ECMO). Es ist aber noch wenig über die tatsächliche Wirksamkeit der V-V-ECMO bei den COVID-19-Patienten bekannt. Im Jahr 2021 wurde das Magdeburger ECMO-Register ins Leben gerufen, um die Sicherheit und Effektivität von V-V-ECMO im klinischen Alltag zu untersuchen. Als eine Nachbeobachtungsstudie wurden Daten aus dem Labor, klinische Indikatoren, Beatmungsparameter, Therapiedauer und Überleben bei 85 Patienten retrospektiv erhoben, die von 2014 bis 2021 eine ECMO-Behandlung am Universitätsklinikum Magdeburg erhalten hatten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: COVID-19-Gruppe (52 Patienten) und Nicht-COVID-19-Gruppe (33 Patienten). Demografische sowie prä-, intra- und posttherapeutische Daten wurden retrospektiv erfasst. Es gab einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Überleben: 38,5 % der COVID-19-Patienten und 63,6 % der Nicht-COVID-19-Patienten überlebten 60 Tage. Die Vergleichsgruppen unterschieden sich in assoziierten Erkrankungen wie ischämische Herzerkrankung, immungeschwächter Status und akutes Leberversagen vor der V-V-ECMO. Die Komplikationsrate war in beiden Gruppen vergleichbar, wobei signifikante Unterschiede in der zerebralen Blutung (6,1 % vs. 23,1 %) und der bakteriellen Superinfektion der Lunge (9,1 % vs. 53,8 %) beobachtet wurden. Die höhere Sterberate bei COVID-19-Patienten mit schwerem ARDS ist durch eine Superinfektion und das Vorhandensein einer Koronarherzkrankheit beeinflusst.

Schlüsselwörter:

Viruspneumonie – Lungenversagen – ARDS – Extrakorporale Membranoxygenierung – Beatmung – COVID-19 – Bakterielle Superinfektion

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einführung.....	8
1.1 COVID-19.....	8
1.1.1 Epidemiologie und Nomenklatur.....	8
1.1.2 Ätiopathogenese und Klinik.....	9
1.1.3 COVID-19 und ARDS.....	11
1.1.4 Therapiestrategien bei ARDS.....	12
1.2 Venovenöse ECMO als Organunterstützung bei ARDS.....	14
1.2.1 Zum Hintergrund der klinischen Anwendung einer venovenösen ECMO.....	14
1.2.2 Prinzip der ECMO.....	14
1.2.3 Venovenöse ECMO bei ARDS ohne COVID-19.....	17
1.2.4 Anwendung einer venovenösen ECMO bei COVID-19 und Einschränkungen.....	19
1.3 Fragestellung und Studienziel.....	21
2 Material und Methoden.....	22
2.1 Design der Studie.....	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
2.3 Stationärer Verlauf und klinische Nachkontrollen.....	23
2.4 Studienendpunkte.....	25
2.5 Datenerfassung.....	25
2.6 Statistik.....	26
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Allgemeine Patientencharakteristika.....	28
3.2 Ätiologie der Lungeninfektion.....	29
3.3 Labor- und Beatmungsparameter vor der ECMO-Anwendung.....	30
3.4 Primäre und sekundäre Ergebnisse.....	33
3.5 Krankenhausaufenthalt.....	35
3.6 Komplikationen.....	37
3.6.1 Dramatische Prävalenz zerebraler Einblutungen.....	37

3.6.2 Bakterielle Superinfektion.....	39
3.6.3 Transfusionstherapie.....	40
3.7 Labor- und Beatmungsparameter während der ECMO-Unterstützung	41
3.8 Prognosemodell des Krankenhaustodes.....	44
4 Diskussion	47
4.1 ECMO-Indikationen und Kontraindikationen	47
4.2 Allgemeine Patientencharakteristika	47
4.3 Krankenhausaufenthalt.....	50
4.4 Laborparameter	50
4.5 Beatmungsparameter	52
4.6 ECMO-assoziierte Komplikationen.....	55
4.7 Einflussreiche Risikofaktoren und Komplikationen während der ECMO- Unterstützung	59
5 Zusammenfassung	62
6 Literaturverzeichnis	64
Danksagung.....	74
Ehrenerklärung.....	75
Publikationsverzeichnis	76

HINWEIS

IN DER VORLIEGENDEN ARBEIT WIRD ZUR BESSEREN LESBARKEIT DAS GENERISCHE MASCULINUM VERWENDET, ABWEICHUNGEN SIND GGF. EXPLIZIT ERWÄHNT.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Bilaterale Boden-Glas-Opazität oder fleckige Schatten in der Thorax-CT bei COVID-19-Pneumonie.....	11
Abbildung 2:	Bilaterale Trübungen (Pfeilen) bei ARDS und nebenbefundlich Pleuraergüsse beidseits (Sternchen) in der Thorax-Computertomographie.....	13
Abbildung 3:	Die Konfigurationen der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (V-V-ECMO).....	17
Abbildung 4:	Korrekte Lage der Zuflusskanüle im rechten Vorhof (Pfeile) bei der Anlage über die Vena femoralis (A) und Vena jugularis interna rechts (B).....	18
Abbildung 5:	Überblick über das Studiendesign	23
Abbildung 6:	Ätiologie der Lungenkrankheit in der Nicht-COVID-19-Gruppe (%)	31
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Grafik zwischen COVID-19- (n = 52) und Nicht-COVID-19-Gruppe (n = 33) während der ersten 60 Tage nach der ECMO-Anlage.....	35
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Grafik zwischen COVID-19- (n = 52) und Nicht-COVID-19-Gruppe (n = 33) für 1 Jahr nach der ECMO-Anlage	35
Abbildung 9:	Kliniken, in welche die Patienten initial aufgenommen wurden.....	36
Abbildung 10:	Bakterielles Spektrum bei COVID-19-Patienten mit einer bakteriellen Superinfektion (%)	40
Abbildung 11:	Fehllagen der ECMO-Kanülen bei COVID-19 Patienten.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Patientencharakteristika: demografischen Ergebnisse, Nebenerkrankungen und Risikofaktoren (Werte gerundet)*	29
Tabelle 2:	Laborparameter des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet)	31
Tabelle 3:	Beatmungsparameter vor der ECMO-Anlage und 24 Stunden nach dem Beginn der ECMO-Therapie des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet).....	32
Tabelle 4:	Überleben, Dauer des Aufenthaltes während der V-V-ECMO des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet).....	36
Tabelle 5:	Spezielle Verfahren und Komplikationsrate während der V-V-ECMO des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19	37
Tabelle 6:	Bakterielles Spektrum bei Überlebenden/Nicht-Überlebenden COVID-19-Patienten mit Superinfektion während der V-V-ECMO	40
Tabelle 7:	Transfusionstherapie während der V-V-ECMO des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19	41
Tabelle 8:	Laborparameter während der ECMO-Therapie des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet).....	42
Tabelle 9:	Einige Gerinnungsparameter während der ECMO-Unterstützung des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet).....	43
Tabelle 10:	Beatmungsparameter während der ECMO-Therapie des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19	44
Tabelle 11:	Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse	45

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
ARDS	Akutes respiratorisches Distresssyndrom
BMI	Body mass index
COVID-19	Coronavirus Disease 2019/Coronavirus-Krankheit-2019
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
DC	Dynamic compliance
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung/extracorporeal membrane Oxygenation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
ITS	Intensivstation
INR	International normalized ratio
KI	Konfidenzintervall
KD	Kontinuierliche Dialyse
KHK	Koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
MERS	Middle East respiratory syndrome
PEEP	Positive end-expiratory pressure
PIP	Peak inspiratory pressure
PTT	Activated partial thromboplastin time
REDCap	Research Electronic Data Capture
RESP	Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
Thorax-CT	Thorax-Computertomographie
UKMD	Universitätsklinikum Magdeburg
V-V-ECMO	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung

1 Einführung

1.1 COVID-19

1.1.1 Epidemiologie und Nomenklatur

COVID-19 (Akronym von Englisch – Coronavirus Disease 2019, Deutsch – Coronavirus-Krankheit-2019) ist eine Krankheit, die durch das neue SARS-CoV-2-Virus verursacht wird, das erstmals im Dezember 2019 in Wuhan (China) gemeldet wurde. Obwohl viele Patienten oft nur Symptome einer akuten Atemwegsinfektion haben, entwickeln einige Patienten eine schwere respiratorische Insuffizienz mit der Notwendigkeit einer mechanischen Lungenventilation. Seit Beginn der COVID-19-Epidemie gab es eine hohe Rate an Krankenhausaufenthalten, Aufnahme auf den Intensivstationen (ITS), und begleitend eine hohe Sterblichkeit [1].

Ursprünglich wurden Coronaviren, die zur Familie der Coronaviridae gehört, in Säugetieren wie Fledermäuse, Kamele, maskierte Palmzikaden und in Vogelarten gefunden, bei denen sie Atemwegsinfektionen verursachten [2, 3, 4]. Vor kurzem entwickelte das Coronavirus die Fähigkeit, eine Epidemie zu initiieren, indem es sich über die zoonotische Übertragung an den Menschen anpasste [2, 5, 6]. Bisher wurden drei große Coronavirus-Ausbrüche unter den Menschen gemeldet, die in den Jahren 2002 bis 2004 [Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom (SARS)], 2012 bis 2015 [Middle East respiratory syndrome (MERS)] und 2019 bis heute auftraten [5, 7, 8]. Die aktuelle Ausbreitung von einem Coronavirus (SARS-CoV-2-Virus) war die größte Bedrohung für die menschliche Gesundheit. Daher erklärte die WHO am 11. März 2020 die COVID-19 aufgrund der schnellen Ausbreitung und des schweren Verlaufs der Krankheit zur Pandemie [9]. Bis zum 5. August 2022 zählte die Weltgesundheitsorganisation etwa 580 Millionen bestätigte Fälle, wobei fast 6,4 Millionen Todesfälle bestätigt wurden und 12,3 Milliarden Dosen Impfstoff verabreicht wurden [10]. Bis heute bleibt die Situation mit dem SARS-CoV-2-Virus hoch aktuell, weil das Virus mutiert und sich mit den neuen Varianten ausbreitet [11].

1.1.2 Ätiopathogenese und Klinik

SARS-CoV-2 ist ein einzelsträngiges RNA-Virus aus der Betacoronavirus-Gruppe, das sich aus dem Genom von SARS-CoV (SARS-Epidemie 2002-2004) entwickelte, mit dessen Nukleotidsequenz es zu etwa 79 % identisch ist [12]. Die humanen Coronaviren (HCoV-OC43 und HCoV-HKU1) und das Middle East respiratory syndrome Coronavirus (MERS-CoV) wurden ebenfalls als Teil des neuen SARS-CoV-2-Virus bestätigt [13]. Das ACE2-Enzym wurde ursprünglich 2003 als Rezeptor für SARS-CoV identifiziert [14]. Das Coronavirus wird über das ACE2-Enzym in die Zellen eingebracht [15].

Das Coronavirus besteht aus den Strukturproteinen Nukleokapsid (N), Membran (M), Hüllkurve (Envelope, E) und Spike (S-Glykoprotein), durch das die Eintrittsschritte der viralen Partikel in die Zellen vermittelt werden [13]. Das S-Glykoprotein auf dem reifen Virion besteht aus zwei nicht kovalent assoziierten Untereinheiten: Die S1-Untereinheit bindet ACE2 und die S2-Untereinheit verankert das S-Protein an der Membran [13]. Die Studien zeigten, dass SARS-CoV-Infektionen zu einer Herunterregulation von ACE2 durch Bindung des S-Glykoproteins an ACE2 führen und zur Schwere der Erkrankung beitragen, indem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gestört wird [16]. Die Herunterregulierung des ACE2-Enzyms kann ein Lungenödem und ein akutes Lungenversagens auslösen, was wahrscheinlich der Mechanismus des schweren Krankheitsverlaufs ist [13, 16].

Die ACE2-Expression ist im Nasenepithel am höchsten, insbesondere in den Zilienzellen, sowie im oberen Bronchialepithel und begrenzt in den unteren Lungensegmenten [17, 18]. Darüber hinaus findet sich die höchste Expression von ACE2 im Dün- und Dickdarm, in der Niere, im Herzmuskel, in Hoden und der Schilddrüse [19]. Aus diesem Grund wird vermutet, dass die Nieren- und Darmkomplikationen durch die ACE2-Expression verursacht sind [13].

Mehrere Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes, chronische Lungenerkrankungen, Alter und Rauchen wurden als Modulatoren der ACE2-Expression ermittelt [20, 21]. Zum Beispiel zeigten einige Studien, dass die ACE2-Expression in Lungengewebe von Rauchern und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung erhöht ist [22, 23]. Daher kann geschlussfolgert werden, dass die Patienten mit den genannten Nebenerkrankungen zur Hochrisikogruppe gehören und oft einen schweren

Verlauf der COVID-19 haben. Einige Studien zeigten ein höheres Sterberisiko für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Bluthochdruck, Diabetes, Atemwegserkrankungen und Nierenerkrankungen sowie Malignität, Demenz und Adipositas [24, 25, 26].

COVID-19 ist eine hoch infektiöse Atemwegserkrankung, die hauptsächlich durch aerogenen Kontakt übertragen wird. Die häufigsten Symptome sind Fieber, Husten, Atemnot, Müdigkeit, Anorexie, Myalgie und Dyspnoe und in einigen Fällen auch gastrointestinale und neurologische Symptome [1, 27, 28, 29]. Die Diagnose einer schweren COVID-19-Pneumonie wird anhand typischer Symptome und anderen Kriterien wie der Anstieg der Lymphozytenzahl, der Leukozytenzahl sowie der Nachweis der bilateralen Boden-Glas-Opazität oder fleckiger Verschattungen in der Thorax-Computertomographie (CT) und einem positivem PCR-Test gestellt (Abb. 1) [1, 28, 30].

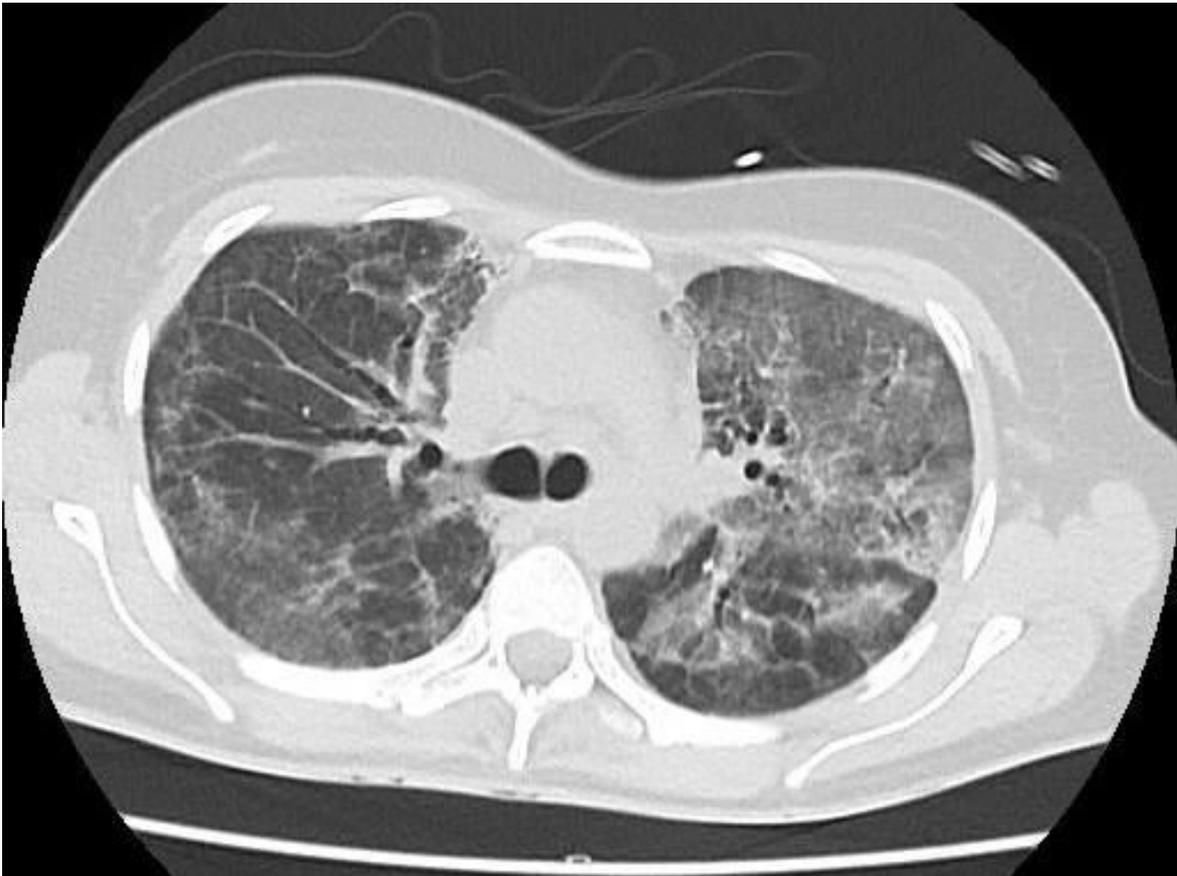


Abbildung 1: Bilaterale Boden-Glas-Opazität oder fleckige Schatten in der Thorax-CT bei COVID-19-Pneumonie

Obwohl die meisten COVID-19-Patienten moderate Symptome haben und sich schnell erholen, entwickeln einige Patienten innerhalb von einer Woche ein schweres Lungenversagen [mit einem akuten respiratorischen Distresssyndrom (ARDS)], geraten in den septischen Schock, eine refraktäre metabolische Azidose, eine Koagulopathie, oder sogar multiples Organversagen [28, 31]. Diese Patienten benötigen ggf. eine langfristige Beatmung und es kommt zu einem langen Aufenthalt auf der Intensivstation (ITS). Die Inzidenz des ARDS bei den Patienten im Krankenhaus liegt bei 15 % [32]. Die Sterblichkeit bei COVID-19-Patienten, die schwere Atemwegsbeeinträchtigungen entwickeln und eine mechanische Beatmung benötigen, ist sehr hoch (der Anteil schwerer Fälle in allen infizierten Fällen bis 18,8 %; die gesamte Fallletalität bei Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion bis 4,3 %) [1, 32].

1.1.3 COVID-19 und ARDS

Die beatmeten Patienten mit COVID-19 werden abhängig von der Dynamic Compliance (DC) des respiratorischen Systems (ml/cmH₂O) in Nicht-ARDS- und ARDS-Gruppen eingeteilt [33]. Seit einer ersten Definition in einer Fallserie im Jahr 1967 änderten sich das Verständnis und die Behandlung des ARDS [34]. Die letzten Veränderungen wurden zuletzt 2012 mit der Berliner Definition vorgenommen [35]. Diagnose und Stratifizierung des Schweregrads von ARDS werden aufgrund der folgenden Kriterien gestellt: (1) das Auftreten der sich verschlechternden respiratorischen Symptome innerhalb einer Woche nach einer klinischen Manifestation; (2) Thorax-Bildgebung, die bilaterale Trübungen zeigt; (3) Ausschluss eines Lungenödems oder Atemversagens, das durch die Herzinsuffizienz oder eine Flüssigkeitsüberlastung verursacht wurden; und (4) nach dem Grad der Hypoxämie durch den Horowitz-Index [das Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (paO₂) zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂): mild (200 - 300 mmHg), moderat (100 mmHg - 200 mmHg) und schwer (<100 mmHg) [35, 36]. Die Thorax-Bildgebung erfolgt meistens mittels einer Thorax- Computertomographie (Thorax-CT), wobei sich bilaterale Trübungen zeigen (Abb. 2).

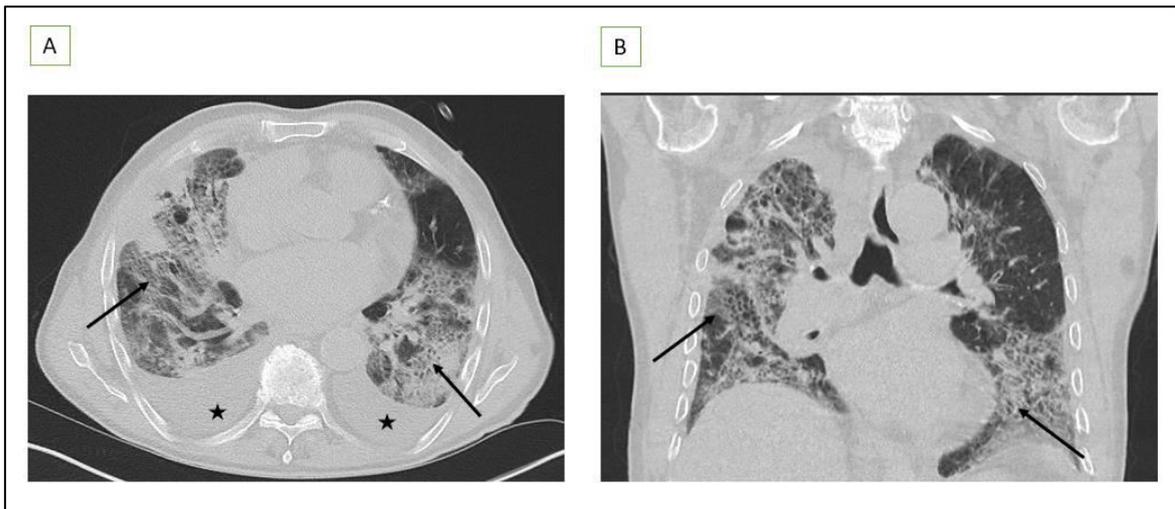


Abbildung 2: Bilaterale Trübungen (Pfeilen) bei ARDS und nebenbefundlich Pleuraergüsse beidseits (Sternchen) in der Thorax-Computertomographie

1.1.4 Therapiestrategien bei ARDS

Angesichts des Mangels an effektiver pharmakologischer Behandlung fokussiert sich das Management erst auf *Beatmungsstrategien*, die den Gasaustausch stabilisieren und gleichzeitig weitere Verletzungen des Lungengewebes vermeiden. Eine ARDS-Studie zeigte, dass die Mortalität bei ARDS reduziert war, wenn bei Patienten ein geringeres Tidalvolumen (anfängliches Tidalvolumen von 6 ml/kg) im Vergleich zu höheren Tidalvolumen (anfängliches Tidalvolumen 12 ml/kg) angestrebt wurde [37]. Der PEEP (Positive end-expiratory pressure) verhindert bei Patienten mit ARDS, dass Lungeneinheiten am Ende der Ausatmung kollabieren. Ausserdem verhindert er ein zyklisches Öffnen und Schließen von Alveolen. Es gibt verschiedene Strategien bezüglich der PEEP-Titration. In früheren Studien waren höhere PEEP-Werte (13-15 cm H₂O) mit besseren Ergebnissen verbunden [38, 39]. Die ALVEOLI-Studie zeigte jedoch bisher keinen Nutzen eines höheren PEEP gegenüber niedrigem PEEP bei ARDS, wenn ein niedriges Tidalvolumen verwendet wurde [36, 40]. Es wurden die Wirkungen von verschiedenen Beatmungsparametern auf die Patienten mit ARDS untersucht. Eine retrospektive Analyse zeigte, dass der Driving Pressure (Plato-Pressure – PEEP) am besten mit den Ergebnissen assoziiert war: Die Abnahme des Driving Pressure war stark mit einem erhöhten Überleben verbunden [41]. Die ART-Studie bewertete den Effekt eines Lungenrekrutierungsmanövers (kurzzeitige Erhöhung der Beatmungsparameter, um die Lungen zu blähen) und die PEEP-Titration auf die Gesamtmor-

talität [42]. Die Studienautoren fanden eine signifikant erhöhte 28-Tage-Mortalität in der Lungenrekrutierungsmanöver-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (55,3 % gegenüber 49,3 %), was Fragen zur Sicherheit solcher Rekrutierungsmanöver im Rahmen einer Lungenbeatmungsstrategie aufwirft [42]. Es bleibt jedoch unbekannt, ob Rekrutierungsmanöver mit niedrigeren (und möglicherweise sichereren) Atemwegsdrücken in einer beatmeten Kohorte von Patienten den Vorteil der alveolären Rekrutierung mit weniger Risiko bieten können. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es bei schwerem ARDS eine gewisse Grenze bezüglich der Beatmungstherapie gibt, wobei weitere Zunahmen der Beatmungsdrucke die Sterblichkeit erhöhen können. Bei einem empfohlenen PEEP von 13 bis 15 mmH₂O führt die Erhöhung des PIP (peak inspiratory pressure) und folglich des Plato-Pressures zur Steigerung des Driving Pressures, was wiederum die Prognose verschlechtert.

Die Lagerung von Patienten mit ARDS in der *Bauchlage* hat mehrere vorteilhafte physiologische Effekte. Die Bauchlage verbessert aufgrund der homogeneren Verteilung der Perfusion der Lunge und der Rekrutierung kollabierter Lungeneinheiten die Sauerstoffversorgung. Darüber hinaus kann die alleinige Bauchlage von Vorteil sein, da sie das Funktionsvolumen der Lunge erhöht und das Risiko von Barotrauma verringert. Es gibt anhaltende Bedenken hinsichtlich möglicher unerwünschter Ereignisse einschließlich der Abtrennung der Beatmungsschläuchen oder des Endotrachealtubus sowie der Druckgeschwüre der Haut [43]. Eine große randomisierte klinische PROSEVA-Studie zeigte einen beeindruckenden Mortalitätsvorteil (32,8 % gegenüber 16,0 % 28-Tage-Mortalität) bei Patienten, die frühzeitig (< 48 Stunden nach ARDS-Beginn) in die Bauchlage gebracht wurden, bis sich der Gasaustausch deutlich verbesserte [44].

Die neuromuskuläre Blockade als *pharmakologische Therapie* (Verwendung von verschiedenen Muskelrelaxantien) ist eine häufige Therapie für Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS. Es wurde eine geringere Mortalität bei Patienten mit ARDS, die eine neuromuskuläre Blockade erhielten, nachgewiesen [45]. Durch das Nutzen der neuromuskulären Blockade werden die Patientenbeatmungs-Asynchronien beseitigt und das Risiko für ein Volumentrauma oder Barotrauma reduziert [36]. Viele andere pharmakologische Therapien wurden untersucht und konnten keinen klinischen Nutzen nachweisen. Dazu gehören Surfactant, N-Acetylcystein, inhalierte oder intravenös-verabreichte Beta-

Agonisten [36]. Sogar inhaliertes Stickstoffmonoxid, das eine vorübergehende Verbesserung der Sauerstoffversorgung bieten kann, erwies sich bei der Behandlung von ARDS als nutzlos und erhöhte eher die Inzidenz von unerwünschten renalen Ereignissen [36]. Die am meisten untersuchte und diskutierte medikamentöse Therapie für das ARDS sind Steroide. Mehrere Studien demonstrierten gemischte Ergebnisse. Die LaSRS-Studie wies eine ähnliche und erhöhte Sterblichkeitsrate bei Methylprednisolon versus Placebo 7 und 14 Tage nach Beginn der ARDS-Therapie auf, was auf einen nachteiligen Effekt von Steroiden für den weiteren Verlauf bei ARDS hindeutet [46]. Das Fehlen einer wirksamen medikamentösen Therapie soll weiterhin großes Interesse erwecken, Medikamente zu identifizieren, die die ARDS-Behandlung verbessern könnten.

1.2 Venovenöse ECMO als Organunterstützung bei ARDS

1.2.1 Zum Hintergrund der klinischen Anwendung einer venovenösen ECMO

Kolff und Berk stellten 1944 fest, dass das Blut, das durch die Zellophankammern ihrer künstlichen Niere fließt, mit Sauerstoff versorgt wurde [47]. Diese Idee wurde 1953 von Gibbon angewendet, der für die erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen eine künstliche Oxygenierung und Perfusionsunterstützung verwendete [48]. Eine langzeitige extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als Unterstützung bei einer schweren respiratorischen Insuffizienz wurde zum ersten Mal 1972 bei einem Patienten mit einem Polytrauma ausprobiert. Eine regelmäßige ECMO-Anwendung nahm jedoch signifikant zu, als Morris et al. einen Ergebnisvorteil einer zusätzlichen extrakorporalen Unterstützung im Vergleich zur konventionellen mechanischen Beatmungsunterstützung bei ARDS zeigten und zu Beginn der 1990er Jahre in der entsprechenden randomisierten Studie veröffentlichten [49, 50].

1.2.2 Prinzip der ECMO

Bei der ECMO wird venöses Blut aus dem Körper abgelassen, durch einen extrakorporalen Membranoxygenator mit Sauerstoff versorgt und zurück in den Körper transfundiert, wobei der gesamte Prozess durch eine Pumpe angetrieben wird. Die ECMO ist eine Technologie, die spezielle künstliche Geräte verwendet, um die kardiopulmonale Funktion zu

ersetzen und hierbei insbesondere die Blutversorgung sowie den Gasaustausch des ganzen Körpers aufrechtzuerhalten. Die ECMO funktioniert wie ein kardiopulmonaler Bypass und besteht grundsätzlich aus einem Oxygenator, einer Blutpumpe und Schläuchen mit Kanülen (Abb. 3) [51]. Der Oxygenator, auch „künstliche Lunge“ genannt, ist ein Gasaustauschgerät für den Blutfluss, und seine Funktion besteht hauptsächlich darin, Sauerstoff aufzunehmen, Kohlendioxid zu entsorgen und die Temperatur zu regulieren [52]. Der Oxygenator besteht aus einer nicht mikroporösen Polymethylpenten-Membran, die in eine Hohlfaserstruktur integriert ist. Die Verwendung von Polymethylpenten-Oxygenatoren ist mit verringertem Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionsbedarf, verbessertem Gasaustausch und größerer Haltbarkeit verbunden [53]. Die Blutpumpe funktioniert zentrifugal und bewegt das Blut, indem sie eine Druckdifferenz über einen Pumpenkopf erzeugt, der ein magnetisch angetriebenes Laufrad enthält, das sich mit bis zu 4000 Umdrehungen/min dreht. Neben der Blutpumpe und dem Oxygenator besteht das Gerät auch aus einer Gasblende, einem Wärmeaustauscher, einem Druckmodul und eine Bladder-Box für das Antikoagulans (Heparin oder Argatroban).

Je nach den Gefäßen, in die das Blut abgelassen oder hineingepumpt wird, werden die Modifikationen als V-A (veno-arteriell, das Blut aus einer Vene zieht und es zurück in eine Arterie injiziert) und V-V (veno-venös, das Blut einer Vene entnimmt und es zurück in die andere Vene injiziert) ECMO klassifiziert. V-V-ECMO eignet sich für Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz, und V-A-ECMO ist in der Lage, sowohl Perfusions- als auch Ventilationsstörungen zu unterstützen [51]. Der Zweck von ECMO ist es, Hypoxämie zu beheben und die Durchblutung zu verbessern, um letztendlich wertvolle Zeit für die Erholung des Herz-Lungen-Systems zu gewinnen.

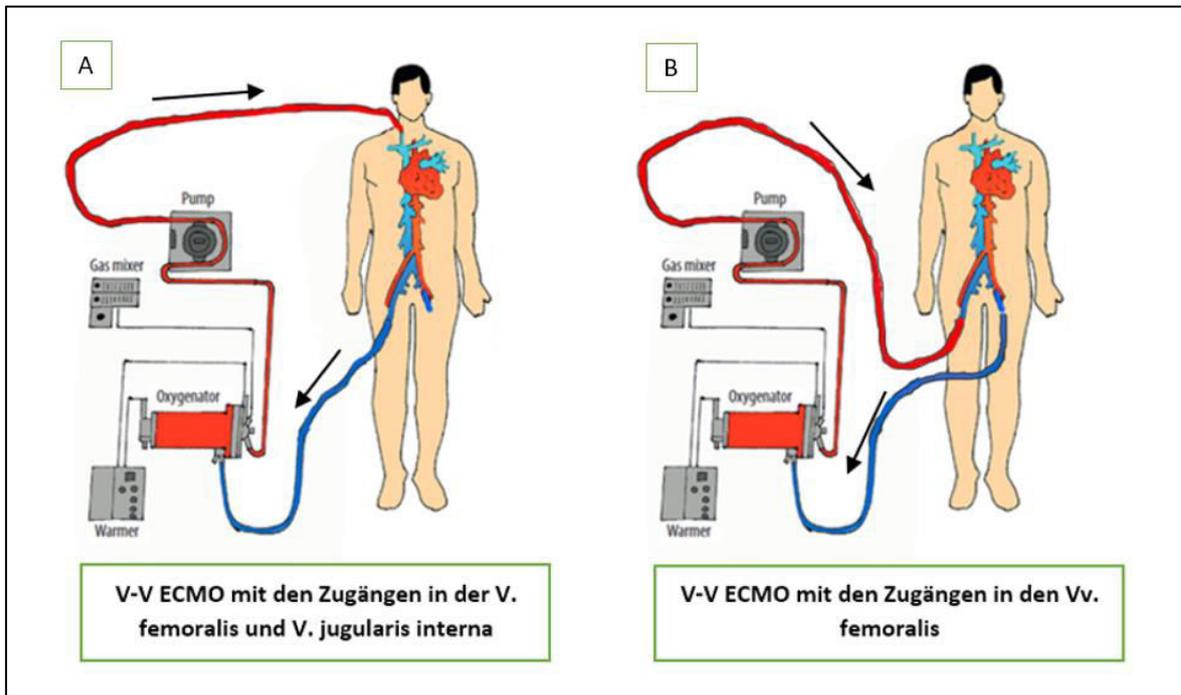


Abbildung 3: Die Konfigurationen der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (V-V-ECMO)

A) Blutabfluss aus der Vene femoralis und die Rückführung von sauerstoffreichem Blut in die Vene jugularis interna. B) Blutentnahme aus der Vene femoralis und einer Rückführung von sauerstoffreichem Blut in die Vene femoralis auf der gegenüberliegenden Seite.

Quelle: In Anlehnung an Ma et al., Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill patients, *Medical Science Monitor*, 2020, S. e925364-4 [51]

Die Kanülierung der Gefäße kann perkutan oder chirurgisch erfolgen. Die perkutane Kanülierung wird häufiger verwendet. Ultraschallvisualisierung zur Lokalisation des Gefäßes gefolgt von Punktion und Einführung der Kanüle ist nach Richtlinien eine empfohlene Vorgehensweise [54]. Es gibt verschiedene Kanülierungsarten: Zum einen werden Vena jugularis interna rechts und eine Femoralvene, zum anderen beide Femoralvenen kanüliert. Damit die ECMO einen guten Gasaustausch gewährleistet, ist es notwendig, dass das zurückgeführte oxygenierte Blut nicht in den Bereich der abnehmenden Kanüle gepumpt wird (Shunt-Mechanismus). Daher ist es notwendig, dass die Enden der Kanüle in einem ausreichend großen Abstand voneinander liegen. Bei der doppelten Kanülierung für eine V-V-ECMO sollte zwischen den beiden Kanülen ein Mindestabstand von 8-10 cm liegen, um eine signifikante Rezirkulation zu vermeiden [55]. Deshalb ist die Konfiguration der V-V-ECMO mit der Kanülierung der V. jugularis interna in dem Sinne optimal. Jedoch wählen

die Operateure häufiger die Option mit der Kanülierung der beiden Femoralvenen, weil es sicherer ist. Zum einen kann es während der Kanülierung der Vene jugularis möglicherweise tödliche Komplikationen in Form eines Hämatothorax oder einer Herztamponade geben, zum anderen wird die Vene(n) jugularis häufig bereits für andere Katheter (Dialysatkatheter, Zentralvenenkatheter) verwendet werden oder sie ist aufgrund früherer Manipulationen schon thrombosiert.

Bei der Variante mit der Kanülierung beider Femoralvenen wird die Kanüle mit dem Zufluss tief angelegt, um sicherzustellen, dass ihr Ende auf Höhe des rechten Vorhofs liegt. Die Abflusskanüle wird in einer Tiefe von 35 bis 40 cm angelegt, sodass ihr Ende im unteren Teil der unteren Hohlvene liegt. Dies gewährleistet einen großen Abstand zwischen den Kanülen und somit einen optimalen Gasaustausch. Die Lagekontrolle der Kanülen der V-V-ECMO erfolgt direkt nach der Anlage mittels eines Röntgen-Thorax (Abb. 4) oder Ultraschalls [56].

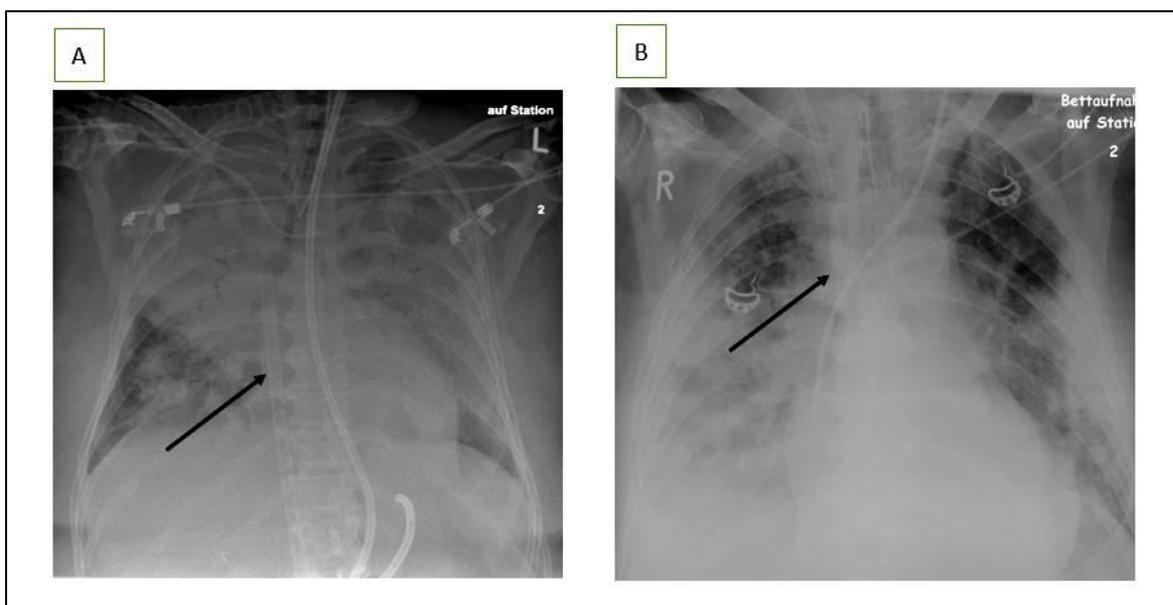


Abbildung 4: Korrekte Lage der Zuflusskanüle im rechten Vorhof (Pfeile) bei der Anlage über die Vena femoralis (A) und Vena jugularis interna rechts (B)

1.2.3 Venovenöse ECMO bei ARDS ohne COVID-19

Die allgemeine Einführung der ECMO-Unterstützung bei ARDS im Rahmen einer Lungeninfektion in die klinische Praxis begann in den 1990er Jahren mit der Veröffentlichung von Morris et al [50]. Schon damals zeigte die Studie eine hohe Mortalität trotz der Anwen-

dung der ECMO (70 % Mortalität in der ARDS-Gruppe mit ECMO gegen 60 % Mortalität in der ARDS-Gruppe ohne ECMO), sodass die Forscher zunächst die Wirksamkeit der Anwendung von ECMO infrage gestellt hatten, vor allem wegen der Blutungskomplikationen bei den ECMO-Patienten [50]. Die weitere Erforschung und Optimierung der Therapie führte jedoch zu einer signifikanten Reduzierung der Mortalität durch den Einsatz von ECMO. Kolla et al. berichteten 1997 über das Überleben in 54 % bei schwerem ARDS und ECMO-Anwendung [57]. Die Erfahrung aus den 1990er Jahren führte zur Etablierung eines standardisierten Protokolls zur Behandlung eines schweren ARDS bei Erwachsenen, wobei die ECMO eingeschlossen wurde, falls weniger invasive Methoden nicht mehr effektiv waren. Eine weitere Wirksamkeit von ECMO wurde auch während der Influenza A(H1N1)-Epidemie nachgewiesen, die von einem hohen Prozentsatz an ARDS begleitet wurde [58].

Mitte 2019, kurz vor dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie, wurden zwei Leitlinien bezüglich der Behandlung eines ARDS veröffentlicht, die einige Unterschiede aufwiesen. Die britischen Leitlinien empfahlen die Anwendung von ECMO bei ausgewählten Erwachsenen, die an schwerem ARDS litten (pH < 7,20 aufgrund unkompensierter Hyperkapnie). Auf der Grundlage wurde mit einer sehr niedrigen Qualitätsevidenz eine ECMO schwach positiv empfohlen. Die Empfehlung besteht darin, die Beatmungsvolumina und -drücke drastisch zu reduzieren und dadurch beatmungsassoziierte Lungenverletzungen zu verringern [59]. Die Autoren der Leitlinien [59] deuteten auf ein erhöhtes Blutungsrisiko im Zusammenhang mit der Verwendung von ECMO hin [die Inzidenz schwerer Blutungen (ca. 15 % insgesamt) und intrakranieller Blutungen (3,9 %)].

In den formalen Leitlinien zur Behandlung eines schweren ARDS von der Gruppe der französischen Autoren wurde die ECMO vor allem bei nicht beherrschbarer Hypoxämie stark empfohlen (Grad 2+) [60]. Die V-V-ECMO soll bei schwerem ARDS mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg und/oder wenn die Beatmungsdrücke trotz neuromuskulärer Blockade und der Bauchlage weiter erhöht werden müssen und dadurch gefährlich werden [60]. Im Gegensatz zu den britischen Leitlinien wurde die Hyperkapnie als ein ungünstiger prognostischer Faktor bei ARDS beschrieben, der mit pulmonal-vaskulärer und rechtsventrikulärer Dysfunktion sowie einer höheren Mortalität verbunden war [60, 61]. Tatsächlich beschreiben die genannten Leitlinien keine Kontraindikationen für die ECMO-Anwendung aufgrund von Alter oder Nebenerkrankungen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass es trotz 30-

jähriger Erfahrung in der Prä-COVID-19-Ära noch keine klaren Risikofaktoren und Ausschlusskriterien für Patienten mit ARDS, die eine ECMO-Unterstützung benötigen, gab.

1.2.4 Anwendung einer veno-venösen ECMO bei COVID-19 und Einschränkungen

Die Patienten mit schwerer COVID-19-Pneumonie benötigen in 10,5 bis 15 % der Fälle eine ECMO-Unterstützung [27, 28, 62]. Dies ist von besonderer Bedeutung angesichts der potenziellen Zugänglichkeit zur venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (V-V-ECMO), da sie als lebensrettende Therapie dienen kann. Die V-V-ECMO kann bei COVID-19-Patienten indiziert sein, wenn ein ARDS refraktär zu einer optimal konventionellen Behandlung, wie z. B. eine lungenprotektive Beatmung, Beatmungsvolumenoptimierung, Bauchlage und neuromuskuläre Blockade ist. Ein Nutzen der ECMO für ARDS beinhaltet auch den Lungenschutz, weil eine aggressive langfristige Beatmung mit hohen Druckwerten mit geringeren nachteiligen Ergebnissen verbunden ist [63].

Im Jahr 2020 wurden detaillierte Richtlinien für die ECMO-Anwendung bei Patienten mit COVID-19 erstellt. Die V-V-ECMO soll nicht vor dem Ausschöpfen der Maximaltherapie des ARDS verwendet werden, sondern wird als lebensrettende Organunterstützung für das schwere ARDS aufgeführt, nachdem die Beatmung in der Bauchlage und jegliche Maßnahmen zur Lungenrekrutierung unwirksam waren [51]. Die V-V-ECMO sollte in Betracht gezogen werden, wenn: (1) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$; (2) etwas von: I) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ für mehr als 6 Stunden; II) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ für mehr als 3 Stunden; III) $\text{pH} < 7,20$ und $\text{PaCO}_2 > 80 \text{ mmHg}$ innerhalb von mehr als 6 Stunden; (3) keine Kontraindikation für ECMO; oder (1) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150 \text{ mmHg}$; (2) $\text{pH} < 7,20$ mit $\text{PaCO}_2 > 80 \text{ mmHg}$ für mehr als 6 Stunden; (3) keine Kontraindikation für ECMO [51, 64, 65]. Da das Gesundheitssystem während der COVID-19-Pandemie überlastet war, wurden initial die Auswahlkriterien für die Anlage einer V-V-ECMO strenger gewählt, um diese Ressource für diejenigen zu verwenden, welche davon am ehesten profitieren [65]. Es wurden sowohl relative Kontraindikationen (Alter mehr als 65 Jahre, Adipositas mit $\text{BMI} > 40$, Immungeschwächter Status, schwere chronische Herzinsuffizienz, hohe Dosis von Katecholaminen) als auch absolute Kontraindikationen (fortgeschrittenes Alter, mechanische Beatmung mehr als 10 Tage, signifikante Komorbiditäten: chronische Niereninsuffizienz Stadium mehr als III, Zirrhose, Demenz, neurologische Grunderkrankung, die ein Rehabilitationspo-

tenzial ausschließen, disseminierte Malignität, fortgeschrittene Lungenerkrankung, unkontrollierter Diabetes mit chronischer Endorgandysfunktion, schwere periphere Gefäßerkrankung, schweres Versagen mehrerer Organe, schwere akute neurologische Verletzung (anoxisch, Schlaganfall), unkontrollierte Blutungen und andere) festgelegt [65].

Mit Beginn der COVID-19-Pandemie wurden widersprüchliche Daten zur Behandlung mittels V-V-ECMO publiziert, die inkonsistent waren und sich in der Anzahl der Patienten unterschieden. Solche Lungenersatztherapie ist eine fortschrittliche, ressourcenintensive Form der lebensrettenden Therapie und wird in spezialisierten Zentren angeboten. Vor der COVID-19-Pandemie wurde die V-V-ECMO bei Patienten mit schwerem ARDS verwendet, die auf weniger invasive Therapien nicht reagierten. Die V-V-ECMO wurde für eine schwere COVID-19-Erkrankung in Erwägung gezogen, da der Krankheitsprozess einem ARDS ähnelte. Trotzdem war die Wirksamkeit der ECMO nicht bewiesen, weil der Krankheitsverlauf bei schwerer COVID-19-Erkrankung noch nicht ausführlich untersucht war. Ein Jahr nach Ausbruch der COVID-19-Pandemie wurde die Sterblichkeit nach der ECMO-Verwendung höher. In einer großen internationalen Studie konnte festgestellt werden, dass von 1182 Patienten mit COVID-19, die vom 1. Januar bis 1. Mai 2020 mit V-V-ECMO behandelt wurden, 448 (38 %) starben, während von 2824 Patienten, die vom 2. Mai bis 31. Dezember 2020 mit ECMO behandelt wurden, 1488 Fälle (53 %) ums Leben kamen [66]. Dieser Trend verschlechterte sich im Jahr 2021 mit der Ausbreitung des Delta-Coronavirus, welches einen schwereren Verlauf hatte [67]. Die Patienten über 70 Jahre mit akuter Nierenschädigung, chronischer Lungenerkrankung, einem immungeschwächten Zustand oder einem Prä-ECMO-Herzstillstand hatten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [68]. In einem systematischen Review aus dem Zeitraum 2020/2021 wurde die Mortalität in einer Meta-Analyse von Patienten mit COVID-19 und ECMO-Therapie untersucht, wobei in 134 Studien eine Gesamtmortalitätsrate von 39 % ermittelt wurde [69]. Bei der Analyse von 119 Patienten, die während der ersten Pandemiewelle in Deutschland mit V-V-ECMO behandelt wurden, betrug die Mortalitätsrate 71 % [70]. Es wurde schlussgefolgert, dass die hohe Mortalität in Deutschland entstand, weil zum einen auf der Grundlage eines gut vorbereiteten und angepassten Gesundheitssystems die Einstellungen zur maximalen Versorgung des einzelnen Patienten ohne Angst vor Ressourcenbeschränkungen eine liberale Indikation für ECMO beeinflusst haben könnten, während in anderen Län-

dern diese Indikationen viel restriktiver gehandhabt wurden, und es zum anderen im Gegensatz zu anderen Gesundheitssystemen in Deutschland das Konzept der „klinischen Freiheit der Ärzte“ gibt, sodass Ärzte meistens eine freie Entscheidung (z. B. ECMO ohne kommerzielle oder rechtliche Einschränkungen) treffen. Dies führte dazu, dass einigen Patienten mit relativen oder absoluten Kontraindikationen doch noch eine Chance gegeben wurde [70].

1.3 Fragestellung und Studienziel

Aus den durchgeführten Studien wird ersichtlich, dass über die tatsächliche Wirksamkeit von ECMO bei den COVID-19-Patienten erst wenig bekannt ist. Die ECMO-Unterstützung und COVID-19 sind selbst oft mit synergistischen Veränderungen im hämatologischen und entzündlichen Status der Patienten verbunden [62, 71, 72]. Mögliche Risikofaktoren (Labor- und klinische Indikatoren, Beatmungsparameter) sind in der Literatur noch nicht ausreichend beschrieben, was die Relevanz dieser Studie zeigt.

Im Jahr 2020 wurde eine Aktualisierung der Leitlinien für den Patienten an der ECMO für COVID-19 angepasst, in denen die Indikationen, Kontraindikationen und Therapiestrategien vorgegeben wurden. Die Kriterien basieren auf Erfahrungen mit anderen Lungeninfektionen. Die ersten Daten zeigten jedoch, dass der Verlauf von COVID-19 ausgeprägte Besonderheiten aufweist, die eine neue Vorgehensweise sowohl für die Indikation als auch für die Unterstützung mittels einer ECMO erfordern. Die Nachbeobachtung der Unterstützung mittels ECMO für COVID-19 Patienten ergab immer noch eine hohe Mortalitätsrate.

Mit diesen Daten wird eine Gruppe von Patienten identifiziert, welche die Unterstützung mittels einer V-V-ECMO auf unterschiedlichen Intensivstationen des Universitätsklinikums Magdeburg (UKMD) erhielten. Die Trennung von Patienten in eine COVID-19 - und eine Nicht-COVID-19-Gruppe ermöglicht die Identifizierung von charakteristischen Eigenschaften im Sinne von Krankheitsverlauf, Laborparametern, Komplikationsraten. Das Ziel der geplanten Analyse ist es, die möglichen Risikofaktoren zu identifizieren, welche die Prognose einer der COVID-19-Erkrankung bestimmen können, sowie einige Therapieoptionen finden, welche die Ergebnisse der Behandlung verbessern können.

2 Material und Methoden

2.1 Design der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse mit einem prospektiven Anteil. Die Grundlage ist ein Datensatz von Patienten an dem UKMD, die zwischen 2014 und 2021 eine veno-venöse ECMO erhalten haben. Insgesamt wurden 128 Patienten mit der V-V-ECMO identifiziert. Alle Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: COVID-19-Patienten und Nicht-COVID-19-Patienten. Nach der Anwendung der Ausschlusskriterien befanden sich in der Nicht-COVID-Gruppe 33 Patienten und der COVID-Gruppe 52 Patienten (Abb. 5). Im prospektiven Anteil der Studie wurde eine 1-Jahresüberleben bei den Patienten angefertigt, die nach der ECMO-Therapie entlassen bzw. verlegt wurden.

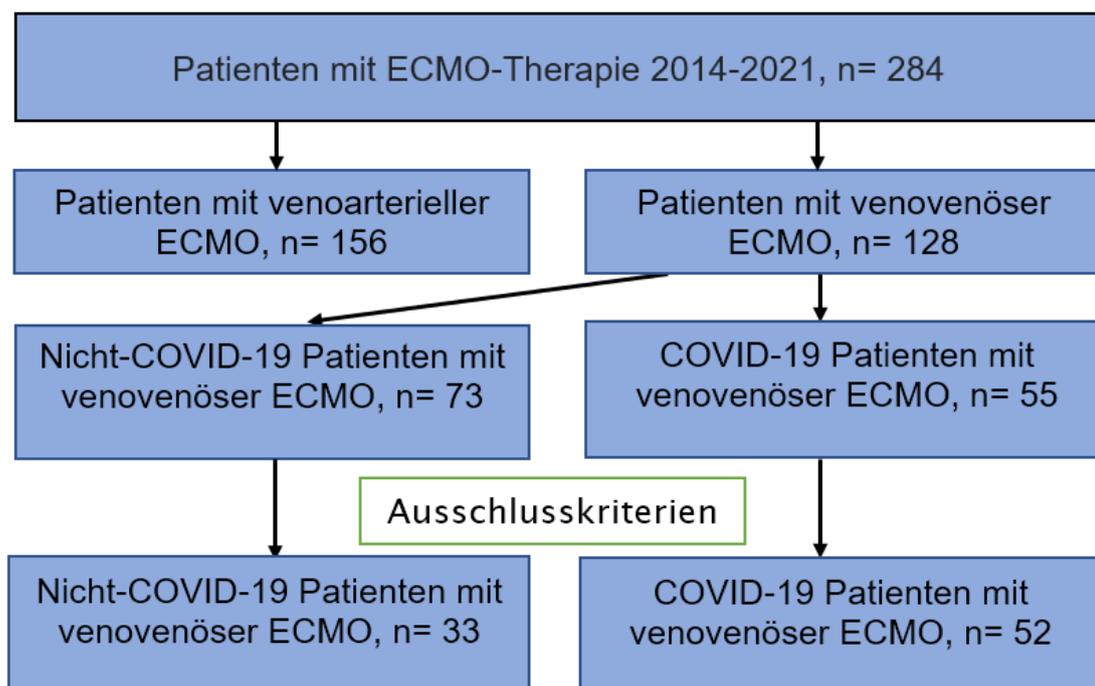


Abbildung 5: Überblick über das Studiendesign

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019, ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung.

Es wurden Beatmungsparameter, Laborparameter vor, während und nach der ECMO-Therapie sowie Vorerkrankungen und Komplikationen während der ECMO-Therapie verglichen. Die Patientendaten wurden pseudonymisiert verwendet. Für den prospektiven

Anteil der Studie erhielten die Patienten postalisch einen Aufklärungs- und Fragebogen, welche sie ausgefüllt zurücksendete.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Patienten wurden in die Untersuchung eingeschlossen, falls sie den folgenden Kriterien entsprachen:

- Alter \geq 18 Jahre;
- Anlage einer veno-venösen ECMO im Rahmen eines ARDS bei COVID-19-Infektion;
- Anlage einer veno-venösen ECMO im Rahmen eines ARDS bei einer anderen Infektion.

Es wurden folgenden Ausschlusskriterien vorgenommen:

- Tod in weniger als 48 Stunden nach der ECMO-Implantation;
- Patienten mit Polytrauma;
- Patienten mit akuter Pankreatitis;
- Patienten nach einer frischen Herz-Operation oder Lungen-Operation mit einer Lungenteilresektion.

Für eine sinnvolle Auswertung wurde der Tod in weniger als 48 Stunden nach der ECMO-Unterstützung als Ausschlusskriterium angenommen, weil in dieser kurzen Zeitspann die Auswirkungen des Prozederes auf Patienten nicht beurteilt werden kann. Ein Polytrauma, eine akute Pankreatitis, eine frische Herz-Operation sowie eine Lungenresektion stehen für schwere Vorerkrankungen, welche einer erhöhten Mortalität einhergehen.

2.3 Stationärer Verlauf und klinische Nachkontrollen

Für die geplante Studie kommen grundsätzlich alle Patienten infrage, die sich einer ECMO unterzogen und anschließend auf unterschiedlichen Intensivstationen des UKMD befanden. Drei verschiedene ECMO-Systeme waren in Verwendung: CardioHelp, Rotaflow I und Rotaflow II (Getinge AB, Rastatt, Deutschland). Für die Verbindung der ECMO mit dem Kreislauf des Patienten wurde eine bifemorale oder femoro-jugulare Kanülierung (in der rechten Vena jugularis) verwendet. In den meisten Fällen waren die initialen Kanülierungsstellen die beide Femoralvenen. Kam es zur Fehlpunktion oder wurde das Gefäß bereits

für andere Kathetersysteme verwendet, so wurde die Vene jugularis kanüliert. Als Schläuche wurden HLS- oder PLS-Systeme (Getinge AB, Rastatt, Deutschland) verwendet. Zur Antikoagulation wurde unfraktioniertes Heparin oder Argatroban mit einem Ziel-PTT von 40-60 s angestrebt. Die Verwendung von Heparin erfordert Kontrolle und Substitution von Antithrombin bei dem Spiegelabfall unter 70 %.

Die ECMO-Parameter variierten bei den Patienten: der Blutfluss betrug 4,0-6,4 l/min, der Gasfluss war 3-8 l/min, die Drehzahl zwischen 3000-4500 Umdrehungen/min. Der initiale FiO₂ am ECMO-Gerät war anfangs 80-100 %, diese konnte bei Verbesserung des Patientenzustands im Verlauf reduziert werden.

Alle Patienten erhielten eine ECMO, wenn alle möglichen Therapieoptionen– wie Bauchlage, neuromuskuläre Blockade, Optimierung der mechanischen Beatmung mit maximal zulässigen Beatmungsdrücken, ausgeschöpft waren. Darüber hinaus befanden sich die Patienten insbesondere bei COVID-19 in einer tiefen Analgosedierung mit Midazolam und Sufentanil.

Es gab in der Klinik keine vordefinierten Kriterien für die Beendigung der ECMO. Diese Entscheidung wurde im Einzelfall von einem interdisziplinären Behandlungsteam (Pulmonologen, Anästhesisten, Herzchirurgen) getroffen. In einigen Fällen wurde die Lungenorganunterstützung von Intensivmedizinern, Pulmonologen und Herz-Thorax-Chirurgen wegen einer schweren nicht therapierbaren Komplikation wie Hirnblutung, Lungenblutung oder einem massiven Hämothorax abgebrochen. In anderen Fällen zeigte sich während der ECMO-Unterstützung von mehr als 3 Wochen ein schwerer Verlauf von COVID-19, welches mittels Thorax-CT festgestellt wurde. Es hatte keine Erholung der Lunge stattgefunden und das Organ war strukturell zerstört. Die Lungenorganunterstützung musste daraufhin beendet werden, teils aufgrund der Kombination mit einer weiteren neuen Komplikation.

Die Daten wurden aus einer elektronischen Akte im Programm Imeso GmbH, aus den Arztbriefen im Programm MEDICO und aus den Operationsprotokollen im Programm QUIMS gesammelt [73]. Die Patienten, die entlassen bzw. verlegt wurden, erhielten routinemäßige telefonische Befragungen bezüglich des aktuellen Zustandes, um ihre Outcomes nach einem Jahr festzustellen. Die Erhebung und Verwaltung der Studiendaten er-

folgte über die elektronischen Datenerfassungswerkzeuge REDCap (Research Electronic Data Capture) am UKMD. REDCap ist eine sichere webbasierte Softwareplattform, welche die Datenerfassung von wissenschaftlichen Studien unterstützt und eine intuitive Schnittstelle für die validierte Datenerfassung, Audit-Trails für die Verfolgung von Datenmanipulationen und Exportverfahren, automatisierte Exportverfahren für nahtlose Datendownloads in gängige Statistikpakete und Verfahren zur Datenintegration und Interoperabilität mit externen Quellen bietet [74, 75]. Der Zugang zu REDCap ist mit der Informationssicherheit IT abgestimmt, sodass der Zugriff auf REDCap aus Sicherheitsgründen nur auf einem Server im UKMD möglich ist.

2.4 Studienendpunkte

Als primäre Studienendpunkte sind zu definieren:

- 60-Tage- und 1-Jahres-Überleben nach der Anwendung einer V-V-ECMO in COVID-19- und Nicht-COVID-19-Gruppen;
- Einflussfaktoren der erhöhten Mortalität.

Zusätzlich wurden als sekundäre Studienendpunkte die ECMO-Dauer, Komplikationen, Verfahren wie Tracheotomie oder ECMO-Wechsel, Krankenhausaufenthalt und ITS-Aufenthalt, Beatmungsparameter und Laborparameter im Verlauf der V-V-ECMO ausgewertet. Diese Werte und die Inzidenz wurden in einer Subgruppenanalyse zwischen Nicht-COVID-19- und COVID-19-Patienten verglichen.

2.5 Datenerfassung

Die im Folgenden aufgelisteten Daten wurden im Laufe des stationären Aufenthaltes dokumentiert:

- Alter, Gewicht, Größe, BMI;
- Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, chronische Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, hämatologische Malignität, Lungenerkrankung vor der ECMO, immunsupprimierter Status, akutes Leberversagen vor der ECMO;

-
- Länge eines Aufenthaltes auf der ITS, im Krankenhaus, Beatmungsdauer;
 - eingenommene Medikation vor der ECMO;
 - Laborparameter vor, während und nach der ECMO: pO₂ (mmHg), pCO₂ (mmHg), pH, Bicarbonate (mmol/l), Laktat (mmol/l), Hämoglobin (mmol/l), Leukozytenzahl (10⁹/l), Thrombozytenzahl (10⁹/l), CRP (mg/l), Procalcitonin (ng/ml), PTT (s), INR, ATIII (%), D-Dimer (mg/l), Fibrinogen (g/l), LDH (μmol/l), ALT (μmol/l), AST (μmol/l), Kreatinin (μmol/l), Gesamt-Bilirubin (μmol/l);
 - Beatmungsparameter: Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score, sepsis-related organ failure assessment (SOFA) Score, PaO₂/FiO₂ (mmHg), PIP (cmH₂O), Mean airway pressure (cmH₂O), PEEP (cmH₂O), Measured tidal volume (ml/kg), Dynamic compliance (ml/cmH₂O);
 - spezifische Therapien: Kanülierungsseite, Tracheotomie, ECMO-Wechsel, Transfusion der Blutprodukte;
 - Komplikationen: Blutungskomplikationen, Schlaganfall, Bakteriämie, akutes Nierenversagen mit kontinuierlicher Dialyse während der ECMO, akute Nierenschädigung ohne Nierenersatztherapie, akutes Leberversagen unter ECMO, abdominales Kompartmentsyndrom, Pneumothorax, heparininduzierte Thrombozythopenie, Lungenabszess oder Pleuraempyem, tracheale Ruptur oder Pneumomediastinum, Darmischämie/explorative Laparotomie, Lungenembolie, bakterielle Superinfektion der Lunge;
 - zeitlicher Verlauf der dokumentierten Endpunkte.

2.6 Statistik

Es werden Daten zu Medikation und Vorerkrankungen sowie Laborparameter erhoben. Diese Daten werden routinemäßig auf den Servern der Uniklinik Magdeburg gespeichert. Eine Erhebung von Daten aus der perioperativen Periode der ECMO-Therapie erfolgt im Sinne eines Follow-up. Eine Speicherung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form. Ein Rückschluss auf die Patienten und Patientinnen ist nicht möglich. Es soll anhand von deskriptiven statistischen Verfahren ermittelt werden, welche Labor- und klinischen Indikatoren, Beatmungsparameter, Vorerkrankungen und Komplikationen die Überlebensrate beeinflussen. Anhand statistischer Tests sollen die Parameter miteinander verglichen werden. Anhand des Kolmogorow-Smirnow-Tests mittels SPSS-Programms

(Version 28 (IBM)) liess sich berechnen, ob die Daten gut verteilt waren. Die Grafiken wurden von Microsoft®Excel®add in XLSTAT für Windows 10 erstellt. Falls die Daten gut verteilt waren, erfolgte der unabhängige T-Test für den Vergleich von numerischen Variablen. Falls die Daten ungleichmäßig verteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich von numerischen Variablen verwendet. Der Chi-Quadrat- oder exakte Fisher-Test gelang für den Vergleich kategorialer Variablen. Die Daten wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) für numerische Variablen mit Normalverteilung oder Median (Interquartilsabstand; IQR) für numerische Variablen ohne Normalverteilung präsentiert. Die kategorialen Daten wurden als Zahl (Prozent) präsentiert. Die Signifikanz wurde mit $\alpha = 0,05$ ermittelt. Zur Abschätzung der Überlebenskurve erfolgte die Kaplan-Meier-Analyse. Man nutzte die univariate logistische Regressionsmethode, um die unabhängigen Prädiktoren der Krankenhausmortalität zu identifizieren. Verarbeitet wurden Variablen vor V-V-ECMO und Variablen wie Komplikationen während V-V-ECMO durch die univariate logistische Regressionsmethode. Im Anschluss gelang eine multivariate Analyse mit denjenigen Variablen, welche sich als signifikant oder tendenziell signifikant herausgestellt haben ($p \leq 0,1$). Bei der multivariaten Analyse erfolgte die Einschlussmethode, um das endgültige Vorhersagemodell zu erstellen.

3 Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum von Januar 2014 bis Januar 2022 konnten 284 Patienten identifiziert werden, bei denen eine ECMO-Unterstützung verwendet wurde. Nach der Anwendung von Ausschlusskriterien konnten 85 Patienten eingeschlossen werden, 52 Patienten hatten COVID-19 und 33 Patienten hatten andere Lungeninfektionen.

3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 21 Frauen (24,7 %) und 64 Männern (75,3 %) zusammen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $57,0 \pm 13,4$ Jahre. Die COVID-19-Gruppe zeichnete ein höheres Gewicht [Body-Mass-Index (BMI) 27,6 (23,3-31,3) vs. 29,4 (27,4-34,6), $p = 0,033$] aus. Darüber hinaus war das Krankheitsbild von COVID-19-Patienten dadurch gekennzeichnet, dass sie eine V-V-ECMO 6,5 (2,0 – 11,0) Tage nach Beginn der Beatmung benötigten, während die Nicht-COVID-19-Patienten eine V-V-ECMO 2,0 (1,0-6,0) Tage nach Beginn der Beatmung brauchten ($p = 0,048$). Die Dauer des Krankenhausaufenthalts vor V-V-ECMO war auch in der COVID-19-Gruppe deutlich höher [5,3 (2,2-13,0) vs. 10,6 (7,0-14,7), $p = 0,013$].

Die Patienten in den Vergleichsgruppen unterschieden sich in ihren Begleiterkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit, die häufiger bei COVID-19-Patienten auftrat [1 (3 %) gegenüber 11 (21,2 %), $p = 0,019$], während ein immungeschwächter Status und ein akutes Leberversagen vor ECMO in der Nicht-COVID-19-Gruppe häufiger auftraten [11 (33,3 %) vs. 2 (3,8 %), $p = 0,0002$; 5 (15,2 %) vs. 1 (1,9 %), $p = 0,020$]. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz von Bluthochdruck, chronischer Nierenerkrankung, Autoimmunerkrankung, hämatologischer Malignität, Lungenerkrankung vor der Aufnahme und Diabetes mellitus zwischen den beiden Gruppen. Die Basismerkmale sind in Tabelle 1 zusammengefasst, die einen umfassenden Überblick über die Patientencharakteristika gibt.

Tabelle 1: Allgemeine Patientencharakteristika: demografischen Ergebnisse, Nebenerkrankungen und Risikofaktoren (Werte gerundet)

COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019; BMI – body mass index; ECMO – extrakorporale Membranoxygenierung

Patientencharakteristika	Gesamtkollektiv, n = 85	Nicht-COVID-19 Gruppe, n = 33	COVID-19 Gruppe, n = 52	p-Wert
Alter (Jahre)	57,0 ± 13,4	52,8 ± 15,7	59,7 ± 11,0	0,212
Männliches Geschlecht	64 (75,3 %)	25 (75,8 %)	39 (75 %)	0,937
BMI	29,3 (24,6-33,8)	27,6 (23,3-31,3)	29,4 (27,4-34,6)	0,033
Aufenthalt im Krankenhaus vor ECMO (Tag)	10,0 (4,0-14,0)	5,3 (2,2-13,0)	10,6 (7,0-14,7)	0,013
Beatmung vor ECMO (Tag)	4,0 (1,0-9,0)	2,00 (1,0-6,0)	6,5 (2,0-11,0)	0,048
Chronische Niereninsuffizienz	11 (12,9 %)	4 (12,1 %)	7 (13,5 %)	0,857
Autoimmunerkrankung	4 (4,7 %)	3 (9,1 %)	1 (1,9 %)	0,128
Hämatologische Malignität	7 (8,2 %)	5 (15,2 %)	2 (3,8 %)	0,064
Arterielle Hypertonie	52 (61,2 %)	16 (48,5 %)	36 (69,2 %)	0,056
KHK	12 (14,1 %)	1 (3 %)	11 (21,2 %)	0,019
Diabetes mellitus	25 (29,4 %)	7(21,2 %)	18 (34,6 %)	0,186
Lungenerkrankung	14 (16,5 %)	5 (15,2 %)	9 (17,3 %)	0,793
Immungeschwächter Status	13 (15,3 %)	11 (33,3 %)	2 (3,8 %)	0,001
Akutes Leberversagen vor ECMO	6 (7,1 %)	5 (15,2 %)	1 (1,9 %)	0,020

3.2 Ätiologie der Lungeninfektion

In der Nicht-COVID-19-Gruppe zeigten sich verschiedene Krankheitsmerkmale. Nämlich 16 Patienten (48,5 %) dieser Gruppe litten initial an ARDS wegen schwerer bakterieller Pneumonie (7 (21,2 %) nach Aspiration). Bei 11 (33,3 %) Patienten konnte ein Bakterium, bei 3 (9,1 %) Patienten 2 Bakterien und bei 2 (6,1 %) Patienten 3 Bakterien nachgewiesen werden. Folgende Bakterien wurden in dieser Gruppe festgestellt: *Klebsiella pneumoniae/oxytoca* (3; 9,1 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4; 12,1 %), *Proteus mirabilis* (3; 9,1 %), *Streptococcus pneumoniae* (3; 9,1 %), *E. coli* (3; 9,1 %), *Acinetobacter baumannii* (2; 6,1 %), *Enterobacter cloacea* (1, 3,0 %). Bei 11 (33,3 %) Patienten wurde initial eine virale Pneumonie [Influenza-A-Virus (2, 6,1 %), Influenza-B-Virus (1, 3,0 %), Respiratorisches Synzyti-

al-Virus (1, 3,0 %), Cytomegalovirus (4, 12,1 %), Herpes-Simplex-Virus (5, 15,2 %)] festgestellt, wobei in 3 Fällen Herpes-Simplex-Virus bzw. Cytomegalovirus als zweiter Erreger gefunden wurden. Nur 3 (9,1 %) Patienten erlitten eine Pilzpneumonie, die durch *Pneumocystis jirovecii* und *Candida* verursacht wurde. Trotz Aspiration wurde bei 3 Patienten keine Erreger identifiziert. Die Anwesenheit von niedrig pathogenen Viren und Pilzen in der Nicht-COVID-19-Gruppe lässt sich dadurch erklären, dass 33,3 % der Patienten immungeschwächt waren. Die Erreger der Nicht-COVID-19-Gruppe sind in Abb. 6 dargestellt.

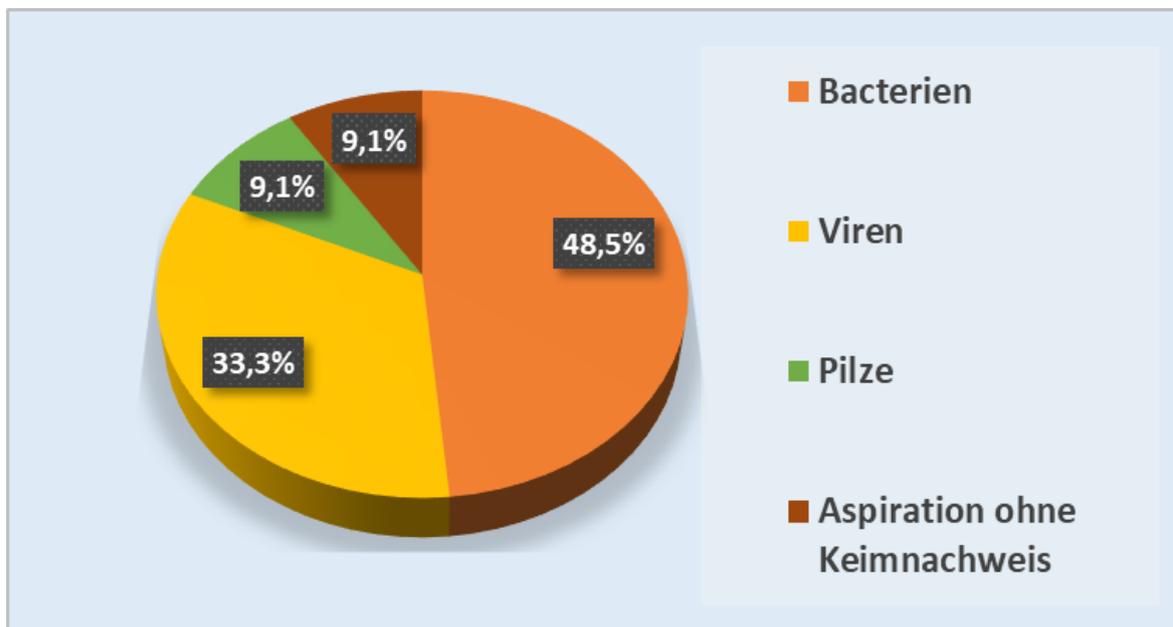


Abbildung 6: Ätiologie der Lungenkrankheit in der Nicht-COVID-19-Gruppe (%)

3.3 Labor- und Beatmungsparameter vor der ECMO-Anwendung

Die Datenanalyse ergab Unterschiede in den Laborparametern beider Gruppen. Insbesondere war die Nicht-COVID-19-Gruppe durch eine schwerere Hypoxämie [62,0 (53,5-70,0) vs. 71,5 (61,0-90,0) mmHg, $p = 0,001$] gekennzeichnet, während die COVID-19-Gruppe an einer größeren Hyperkapnie litt, obwohl diese statistisch nicht signifikant war [61,0 (50,5-82,3) vs. 77,5 (56,4-99,0) mmHg, $p = 0,125$]. Ein höheres Laktat [2,3 (1,3-4,5) vs. 1,6 (1,1-2,4) mmol/l, $p = 0,029$] und Procalcitonin [2,8 (1,3-15,9) vs. 0,7 (0,3-1,4) ng/ml, $p < 0,001$] in der Nicht-COVID-19-Gruppe korreliert wahrscheinlich mit einer höheren Inzidenz einer Sepsis bei einer bakteriellen Infektion, weil bei Patienten mit Pneumonie bei COVID-19 ein Anstieg von Procalcitonin nur bei bakterieller Superinfektion beobachtet

wurde [76, 77]. Es zeigten sich einige Unterschiede hinsichtlich der Hämostaseparameter [Thrombozytenzahl (193,6±151,6 vs. 294,6±103,8, p = 0,002), INR [1,23 (1,17-1,46) vs. 1,17 (1,11-1,24), p = 0,010), Antithrombin (59,7±22,5 vs. 75,0±15,0 %, p = 0,001), Fibrinogen (5,2±2,3 vs. 6,7±2,0 g/l, p = 0,004)]. Festgestellt wurde eine höhere LDH (µmol/l) [5,8 (4,6-8,4) vs. 8,4 (6,0-12,3), p = 0,006] in COVID-19-Patienten. Es gab keine Unterschiede beim SOFA Score. Die Parameter sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Laborparameter des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet)

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019; pO₂ – Sauerstoffpartialdruck; pCO₂ – Kohlendioxidpartialdruck; pH – pH-Wert (Abkürzung für Potenzial des Wasserstoffs); CRP – C-reaktives Protein; PTT – partielle Thromboplastinzeit; INR – International Normalized Ratio; LDH – Laktat-Dehydrogenase; ALT – Alanin-Aminotransferase; AST – Aspartat-Aminotransferase; SOFA Score – sepsis-related organ failure assessment Score.

Laborparameter unmittelbar vor der V-V-ECMO-Anlage				
	Gesamtkollektiv, n= 85	Nicht-COVID-19-Gruppe, n= 33	COVID-19-Gruppe, n= 52	p-Wert
pO ₂ (mmHg)	68,0 (58,0-79,5)	62,0 (53,5-70,0)	71,5 (61,0-90,0)	0,001
pCO ₂ (mmHg)	70,0 (53,0-90,0)	61,0 (50,5-82,3)	77,5 (56,4-99,0)	0,125
pH	7,22±0,14	7,21±0,14	7,22±0,14	0,626
Bicarbonat	28,3±5,9	27,1±6,5	29,0±5,5	0,185
Laktat (mmol/l)	1,8 (1,2-2,8)	2,3 (1,3-4,5)	1,6 (1,1-2,4)	0,029
Hämoglobin (mmol/l)	6,7±1,2	6,5±1,2	6,8±1,3	0,216
Leukozyten (10 ⁹ /l)	15,4 (9,4-20,9)	17,1 (10,4-24,6)	15,1 (9,3-20,2)	0,446
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	253,3±133,5	193,6±151,6	294,6±103,8	0,002
CRP (mg/l)	274,9±127,1	253,6±139,1	244,2±120,2	0,752
Procalcitonin (ng/ml)	1,1 (0,5-2,9)	2,8 (1,3-15,9)	0,7 (0,3-1,4)	< 0,001
PTT (s)	32,0 (29,9-40,7)	33,0 (30,0-39,5)	31,6 (29,0-40,7)	0,419
INR	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,2-1,5)	1,2 (1,1-1,2)	0,010
Antithrombin (%)	69,0±19,7	59,7±22,5	75,0±15,0	0,001
D-Dimer (mg/l)	6,9±6,2	8,3±6,5	6,1±6,0	0,130
Fibrinogen (g/l)	6,1±2,2	5,2±2,3	6,7±2,0	0,004
LDH (µmol/l)	7,1 (5,5-10,6)	5,8 (4,6-8,4)	8,4 (6,0-12,3)	0,006
ALT (µmol/l)	0,6 (0,4-1,7)	0,6 (0,4-2,1)	0,6 (0,4-1,6)	0,828
AST (µmol/l)	1,1 (0,7-1,7)	1,2 (0,8-1,8)	0,9 (0,7-1,6)	0,425
Kreatinin (µmol/l)	99,0 (66,0-139,0)	99,5 (71,0-180,0)	96,5(62,8-131,2)	0,230
Gesamt-Bilirubin (µmol/l)	12,2 (7,8-26,1)	13,5 (8,2-36,2)	10,8 (7,6-19,8)	0,123
SOFA score	9,3±3,4	9,7±3,7	9,1±3,2	0,411

Bezüglich der Beatmungsparameter (Tabelle 3) wurden hohe Beatmungsdrücke vor der ECMO-Anlage in beiden Gruppen [Peak inspiratory pressure (cmH₂O): 36,0 (33,0-40,0) vs. 33,5 (30,0-36,0), p = 0,011; Mean airway pressure (cmH₂O): 24,38±4,45 vs. 22,39±2,73, p = 0,025] festgestellt, wobei die Beatmungsdrücke in der Nicht-COVID-19-Gruppe etwas höher waren, sowie ein Abfall der Beatmungsdrücke in dieser Gruppe 24 Stunden nach der ECMO-Anlage auftrat [Peak inspiratory pressure (cmH₂O): 26,0 (24,7-27,0) vs. 29,00 (26,0-31,0), p= 0,001; Mean airway pressure (cmH₂O): 17,4 (16,9-20,0) vs. 20,0 (18,4-22,0), p= 0,002; PEEP (cmH₂O): 12,0 (9,88-15,0) vs. 15,0 (13,7-15,0), p = 0,006]. Daher konnte festgestellt werden, dass, um ein minimales Tidalvolumen (ml/kg) zu gewährleisten, die Beatmungsdrücke bei COVID-19-Patienten hoch bleiben mussten. Laut dem RESP Score zeigten sich Unterschiede, die ein besseres Überleben in der COVID-19-Gruppe vorhersagten, was nicht mit den Ergebnissen dieser Studie übereinstimmt. Daher ist es wahrscheinlich, dass der RESP-Score für COVID-19-Patienten korrigiert werden muss, was auch in anderen Studien nachgewiesen wurde [78].

Tabelle 3: Beatmungsparameter vor der ECMO-Anlage und 24 Stunden nach dem Beginn der ECMO-Therapie des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet)

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019; RESP score – Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction Score; PaO₂/FiO₂ – Oxygenierungsindex nach Horovitz als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der Konzentration von Sauerstoff in der eingeatmeten Luft; Peak inspiratory pressure – inspiratorischer Spitzendruck, Mean airway pressure – mittlerer Atemwegsdruck; PEEP – positiver endexpiratorischer Druck; Measured tidal volume – das Tidalvolumen entspricht dem Luftvolumen pro Atemzug pro 1 kg Körpergewicht; Dynamic compliance – dynamische Compliance ist die kontinuierliche Messung der pulmonalen Compliance, die an jedem Punkt berechnet wird und schematische Änderungen während der rhythmischen Atmung darstellt [79].

Beatmungsparameter vor der ECMO-Anlage				
	Gesamtkollektiv, n= 85	Nicht-COVID-19- Gruppe, n= 33	COVID-19-Gruppe, n= 52	p-Wert
RESP Score	0,0 (-1,0-3,0)	-1,0 (-2,0-3,0)	1,0 (0,0-3,0)	0,073
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	72,0 (58,0-113,0)	62,2 (53,0-78,0)	93,5 (67,0-131,0)	0,001
Peak inspiratory pressure (cmH ₂ O)	34,0 (31,0-37,0)	36,0 (33,0-40,0)	33,5 (30,0-36,0)	0,011
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	23,2±3,6	24,4±4,5	22,4±2,7	0,025
PEEP (cmH ₂ O)	15,0 (12,0-16,0)	13,0 (11,0-16,0)	15,0 (13,0-16,0)	0,148
Measured tidal vol-	5,0 (3,9-6,7)	5,8 (4,0-7,3)	5,0 (3,9-5,6)	0,092

Beatmungsparameter vor der ECMO-Anlage				
	Gesamtkollektiv, n= 85	Nicht-COVID-19- Gruppe, n= 33	COVID-19-Gruppe, n= 52	p-Wert
ume (ml/kg)				
Dynamic compliance (ml/cmH ₂ O)	24,0±8,8	21,8±9,3	25,4±8,2	0,071
Ventilator parameters after 24 h of venovenous extracorporeal membrane oxygenation				
Peak inspiratory pressure (cmH ₂ O)	27,0 (25,0-30,0)	26,0 (24,8-27,0)	29,0 (26,0-31,0)	0,001
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	20,0 (17,0-21,0)	17,4 (16,9-20,0)	20,0 (18,4-22,0)	0,002
PEEP (cmH ₂ O)	14,0 (12,0-15,0)	12,0 (9,9-15,0)	15,0 (13,8-15,0)	0,006
Measured tidal vol- ume (ml/kg)	3,2±1,5	3,0±1,3	3,3±1,5	0,292
Dynamic compliance (ml/cmH ₂ O)	20,9±10,2	18,4±7,9	22,4±11,1	0,058

3.4 Primäre und sekundäre Ergebnisse

Die 60-Tage- und 1-Jahres-Mortalität wurde bei allen Patienten beobachtet. Es wurden 41 (48,2 %) Patienten von 85 erfolgreich von der ECMO entwöhnt und sie haben den Zeitraum von 60 Tagen überlebt. Es zeigte sich ein besseres Überleben in der Nicht-COVID-19-Gruppe mit 63,6 % gegenüber 38,5 % auf der ITS (p = 0,024). In der Kaplan-Meier Kurve in Abb. 7 wird das Überleben auf der ITS deutlich dargestellt.

Ein Jahr nach der ECMO-Unterstützung lebten in der Nicht-COVID-19-Gruppe 17 Patienten (51,5 %) von 33, während es in der COVID-19-Gruppe nur 17 Patienten (32,7 %) von 52 waren (p = 0,084). Das 1-Jahres-Überleben wird in der Kaplan-Meier Kurve in Abb. 8 dargestellt. Die Nachbeobachtungszeit von COVID-19-Patienten betrug im Durchschnitt 15,5 ± 3,5 Monate. Alle Überlebenden benötigten eine lange Genesung von 2 bis 6 Monaten in einer Rehabilitationsklinik vor allem aufgrund der Critical-Illness-Polyneuropathie.

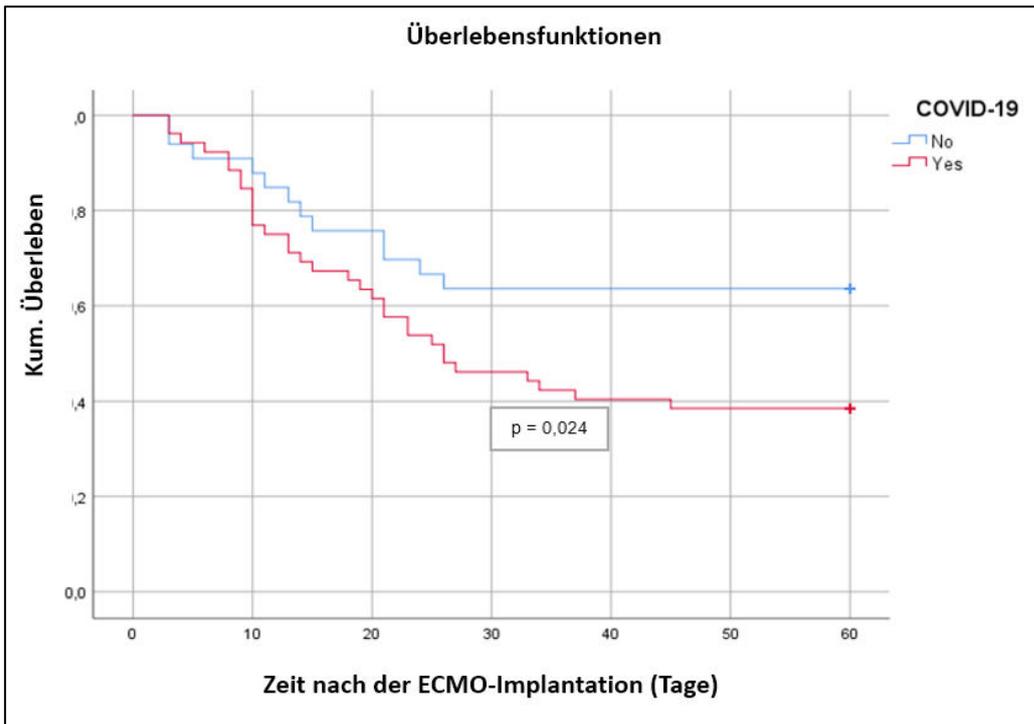


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Grafik zwischen COVID-19- (n = 52) und Nicht-COVID-19-Gruppe (n = 33) während der ersten 60 Tage nach der ECMO-Anlage

COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019

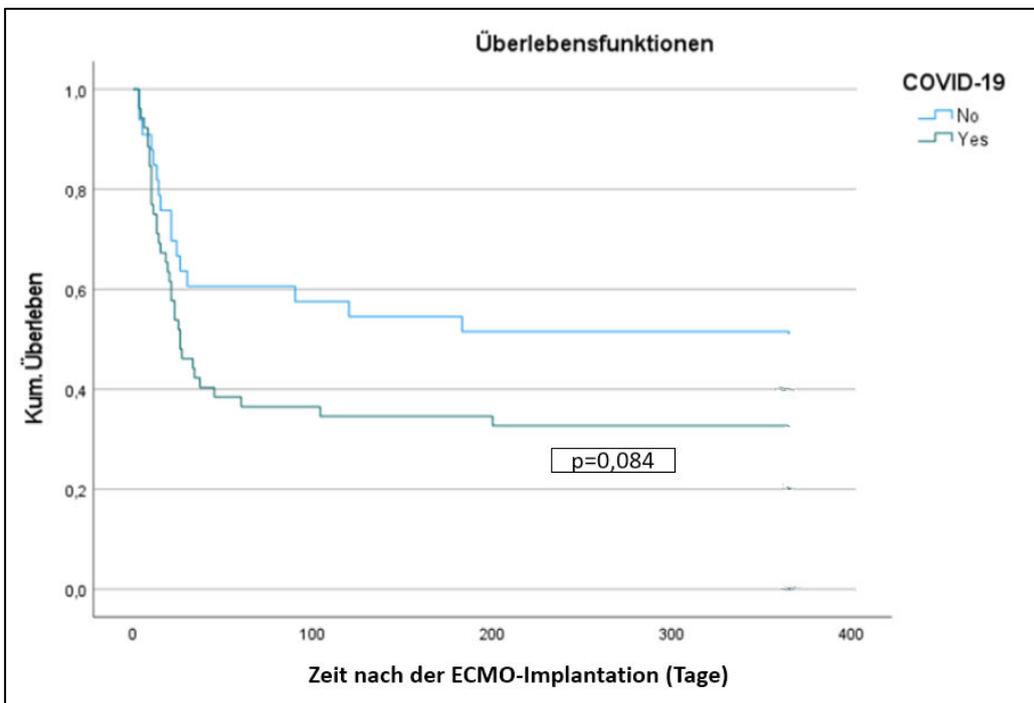


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Grafik zwischen COVID-19- (n = 52) und Nicht-COVID-19-Gruppe (n = 33) für 1 Jahr nach der ECMO-Anlage

COVID-19 – Coronavirus-Krankheit- 2019

3.5 Krankenhausaufenthalt

Nur 40 Patienten wurden initial ins UKMD aufgenommen. Die anderen Patienten befanden sich initial in peripheren Kliniken und wurden nach Verschlechterung ihres Zustands und aufgrund der Notwendigkeit einer ECMO-Therapie von diesen Kliniken ins UKMD verlegt (Abb. 9). Das UKMD wurde während der COVID-19-Pandemie akut zum ECMO-Zentrum Sachsen-Anhalt, insbesondere als einige Patienten sogar aus anderen Bundesländern und aus Frankreich zur Behandlung verlegt wurden. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Herkunft der stationären Erstaufnahme sowohl für die COVID-19-Gruppe als auch für das gesamte Patientenkollektiv. Die Sterblichkeitsrate der COVID-19-Patienten, die initial ins UKMD aufgenommen wurden, betrug 70,0 %, bei externen Patienten 56,2 % ($p = 0,321$). Von den 40 Patienten, die initial im UKMD aufgenommen wurden, überlebten 19 Patienten das ARDS mit ECMO-Unterstützung, wohingegen von 45 Patienten, die im Rahmen des ARDS ins UKMD verlegt wurden, überlebten 22 Patienten die V-V-ECMO (Sterblichkeitsrate 52,5 % vs. 51,1 %, $p = 0,898$). Damit kann man schlussfolgern, dass der Aufnahmeort kein Unterschied fürs Überleben machte.

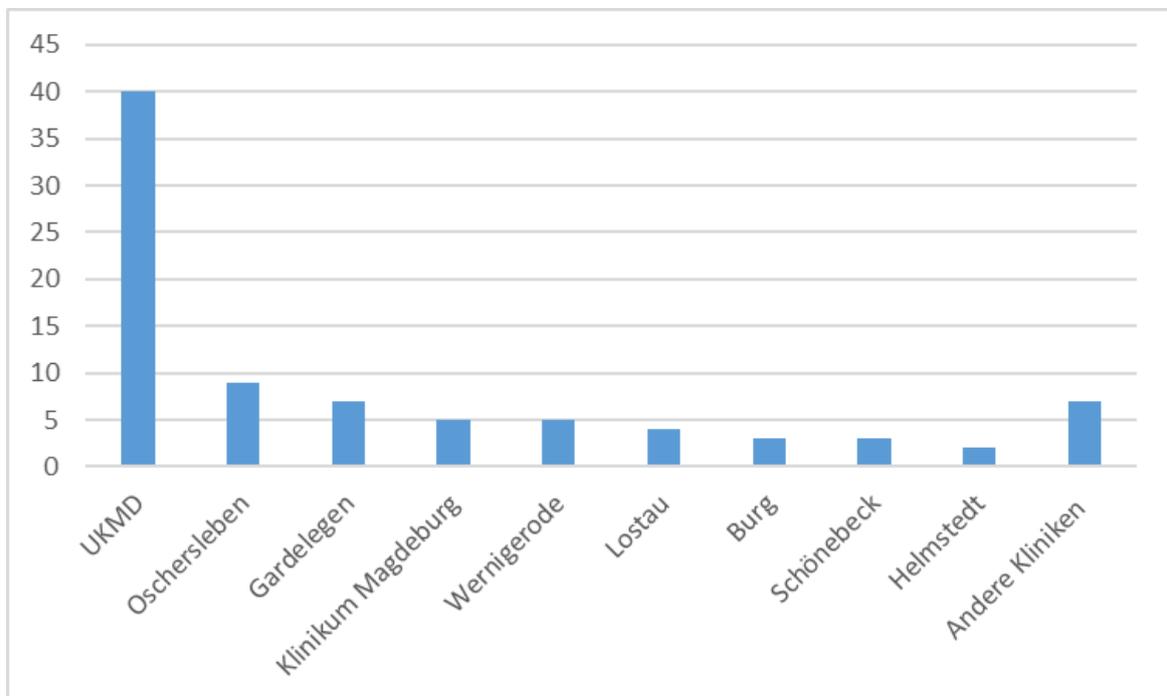


Abbildung 9: Kliniken, in welche die Patienten initial aufgenommen wurden

UKMD – Universitätsklinikum Magdeburg

Bezüglich der gesamten ECMO-Dauer zeigte sich ein Trend: In der COVID-19-Gruppe betrug die durchschnittliche ECMO-Dauer 13,0 Tage (8,0-17,0) im Vergleich zur Nicht-COVID-19-Gruppe mit 16,5 Tagen (10,0-24,0) [p = 0,099]. Bei den Patienten, die verstorben sind, war die Dauer der ECMO-Therapie in der COVID-19-Gruppe um 3 Tage länger (13,8±7,9 Tage versus 16,9±10,9 Tage, p = 0,319), und bei Überlebenden war sie in dieser Gruppe durchschnittlich um 4 Tage länger und statistisch signifikant (13,0 Tage (8,0-16,0) versus 17,0 Tage (12,0-24,0), p = 0,035; Tab. 4). Es gab keine großen Unterschiede in beiden Gruppen nach Länge des ITS-Aufenthalts oder des Gesamtaufenthalts im Krankenhaus sowie des ITS-Aufenthaltes und des Gesamtaufenthalts unter den Überlebenden (alle Überlebenden, n = 41, Nicht-COVID-19-Gruppe, n = 21, COVID-19-Gruppe, n = 20).

Tabelle 4: Überleben, Dauer des Aufenthaltes während der V-V-ECMO des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet)

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung / venovenous extracorporeal membrane Oxygenation; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; ITS – Intensivstation.

Charakteristika	Gesamtes Patientenkollektiv, n = 85	Nicht-COVID-19-Gruppe, N = 33	COVID-19-Gruppe, n= 52	p-Wert
Überlebten	41 (48,2 %)	21 (63,6 %)	20 (38,5 %)	0,024
Tag des Todes nach der ECMO-Kanülierung bei Verstorbenen, n= 44 (12+32)	16,1±10,2	13,8±7,9	16,9±10,9	0,319
Dauer der ECMO bei Überlebenden (Tage), n = 41 (21+20)	15,0 (10,0-21,0)	13,0 (8,0-16,0)	17,0 (12,0-24,0)	0,035
ECMO-Dauer bei allen Patienten (Tage)	14,0 (10,0-21,0)	13,0 (8,0-17,0)	16,5 (10,0-24,0)	0,099
ITS-Aufenthalt alle Patienten (Tage)	26,0 (17,5-39,0)	27,0 (18,5-40,0)	24,5 (17,3-38,0)	0,367
Gesamtaufenthalt alle Patienten (Tage)	35,0 (22,5-52,0)	36,0 (22,0-51,5)	35,0 (22,3-52,0)	0,979
ITS-Aufenthalt (Tage) Überlebende, n = 41 (21+20)	37,0 (25,5-54,0)	36,0 (24,5-62,0)	38,0 (25,3-50,5)	0,794
Gesamtaufenthalt (Tage), Überlebende, n= 41 (21+20)	50,0 (36,0-55,5)	48,0 (35,0-68,0)	51,0 (41,3-62,3)	0,657

3.6 Komplikationen

3.6.1 Dramatische Prävalenz zerebraler Einblutungen

Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Kanülierungsmethode oder bezüglich des ECMO-Wechsels während der V-V-ECMO (Tab. 5), obwohl darauf hingewiesen werden muss, dass der ECMO-Wechsel aufgrund einer Thrombosierung in der COVID-19-Gruppe doppelt so hoch war (12,1 % gegenüber 21,2 %, $p = 0,287$) und vor allem mit mehrfacher Thrombosierung des ECMO-Systems bei einigen Patienten während der 1. COVID-19-Welle von März bis Juni 2020 auftrat. Die Tracheotomie (48,5 % versus 69,2 %, $p = 0,055$) war für die COVID-19-Gruppe häufiger erforderlich, was vor allem mit der Beatmungsdauer vor der ECMO-Anwendung zusammenhängt.

Tabelle 5: Spezielle Verfahren und Komplikationsrate während der V-V-ECMO des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung / venovenous extracorporeal membrane Oxygenation; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; HIT – Heparin-induzierte Thrombozythopenie.

Charakteristika	Gesamtkollektiv, n = 85	Nicht-COVID-19-Gruppe, N = 33	COVID-19-Gruppe, n = 52	p-Wert
Kanülierungsseite:				
• Femoro-jugularis	17 (20,0 %)	8 (24,2 %)	9 (17,3 %)	0,436
• Femoro-femorales	68 (80,0 %)	25 (75,8 %)	43 (82,7 %)	0,436
ECMO-Wechsel	15 (17,6 %)	4 (12,1 %)	11 (21,2 %)	0,287
Tracheotomie	52 (61,2 %)	16 (48,5 %)	36 (69,2 %)	0,055
• Tag nach der Intubation	15,0±5,7	13,1±6,9	15,9±5,0	0,165
Blutungsereignisse	47 (55,3 %)	17 (51,5 %)	30 (57,7 %)	0,577
• zerebral	14 (16,5 %)	2 (6,1 %)	12 (23,1 %)	0,039
• gastrointestinal	11 (12,9 %)	4 (12,1 %)	7 (13,5 %)	0,857
• Hämatothorax	9 (10,6 %)	3 (9,1 %)	6 (11,5 %)	0,721
• Kanülierungsseite	11 (12,9 %)	6 (18,2 %)	5 (9,6 %)	0,251
• endobronchial	4 (4,7 %)	0 (0 %)	4 (7,7 %)	0,103
• retroperitoneal	2 (2,4 %)	0 (0 %)	2 (3,8 %)	0,254
• Epistaxis	6 (7,1 %)	2 (6,1 %)	4 (7,7 %)	0,775
• Halsblutung (Tracheostoma)	5 (5,9 %)	3 (9,1 %)	2 (3,8 %)	0,317
• Brustwandhämatom	3 (3,5 %)	1 (3 %)	2 (3,8 %)	0,843
Apoplex	2 (2,4 %)	0 (0 %)	2 (3,8 %)	0,254
Bakteriämie	20 (23,5 %)	9 (27,3 %)	11 (21,2 %)	0,517

Charakteristika	Gesamtkollektiv, n = 85	Nicht-COVID-19-Gruppe, N = 33	COVID-19-Gruppe, n = 52	p-Wert
Akutes Nierenversagen mit Dialyse	30 (35,3 %)	14 (42,4 %)	16 (30,8 %)	0,273
Akute Nierenschädigung ohne Dialyse	12 (14,1 %)	2 (6,1 %)	10 (19,2 %)	0,089
Akutes Leberversagen	11 (12,9 %)	4 (12,1 %)	7 (17,1 %)	0,857
Abdominelles Kompartmentsyndrom	9 (10,6 %)	4 (12,1 %)	5 (12,2 %)	0,714
Pneumothorax	8 (9,4 %)	4 (12,1 %)	4 (9,8 %)	0,495
HIT	4 (4,7 %)	1 (3 %)	3 (7,3 %)	0,561
Lungenabszess oder Pleuraempyem	7 (8,2 %)	4 (12,1 %)	3 (7,3 %)	0,299
Tracheale Ruptur, Pneumomediastinum	3 (3,5 %)	1 (3 %)	2 (4,9 %)	0,843
Explorative Laparotomie/Darmischämie	7 (8,2 %)	5 (15,2 %)	2 (4,9 %)	0,065
Lungenembolie	4 (4,7 %)	2 (6,1 %)	2 (4,9 %)	0,638
Bakterielle Superinfektion der Lunge	31 (36,5 %)	3 (9,1 %)	28 (53,8 %)	< 0,001
Mehrere Bakterien in der Bronchiallavage	15 (17,6 %)	5 (15,2 %)	10 (19,2 %)	0,630

Die Komplikationsraten für das Auftreten eines Apoplex, einer Bakteriämie, eines Nierenversagens mit der Notwendigkeit einer Dialyse, eines abdominalen Kompartmentsyndroms, eines Pneumothorax, einer HIT, eines Lungenabszesses oder eines Pleuraempyems, einer Trachealruptur, eines Pneumomediastinums, einer explorativen Laparotomie, einer Darmischämie, einer Lungenembolie waren in beiden Gruppen vergleichbar, jedoch zeigte sich signifikante Unterschiede im Zusammenhang einer zerebralen Blutung (6,1 % vs. 23,1 %, $p = 0,039$) und der bakteriellen Superinfektion der Lunge (9,1 % vs. 53,8 %, $p = < 0,001$). Unter schweren hämorrhagischen Ereignissen prävalierten in der COVID-19-Gruppe die lebensbedrohlichen Blutungen (zerebrale Blutungen, wie oben beschrieben; endobronchiale Blutungen, 7,7 % vs. 0 % oder retroperitoneale Blutungen, 3,8 % vs. 0 %). COVID-19-Patienten litten häufiger an einer akuten Nierenschädigung ohne Dialyse (6,1 % vs. 19,2 %, $p = 0,089$), während Patienten ohne COVID-19 häufiger explorative Laparotomien wegen eines akuten Abdomens (15,2 % vs. 4,9 %, $p = 0,065$) hatten.

3.6.2 Bakterielle Superinfektion

Unter den Patienten mit bakterieller Superinfektion (53,8 %) in der COVID-19-Gruppe wurde bei 18 (34,6 %) Patienten nur ein Bakterium, bei 6 (9,1 %) Patienten zwei Bakterien und bei 4 (7,7 %) Patienten drei Bakterien nachgewiesen. Folgende Bakterien verursachen in dieser Gruppe eine Superinfektion: *Klebsiella pneumoniae* (11, 26,2 %), *Escherichia coli* (7, 16,7 %), *Staphylococcus aureus* (4, 9,5 %), *Serratia marcescens* (4, 9,5 %), *Proteus mirabilis* (4, 9,5 %), *Stenotrophomonas maltophilia* (3, 7,1 %), *Pseudomonas aeruginosa* (2, 4,8 %), *Streptococcus salivarius / pneumoniae* (2, 4,8 %), *Enterobacter cloacae* (2, 4,8 %) und andere (3, 7,1 %). Die Bakterien, die in dieser Patientengruppe eine Superinfektion verursachen, zeigt Abb. 10.

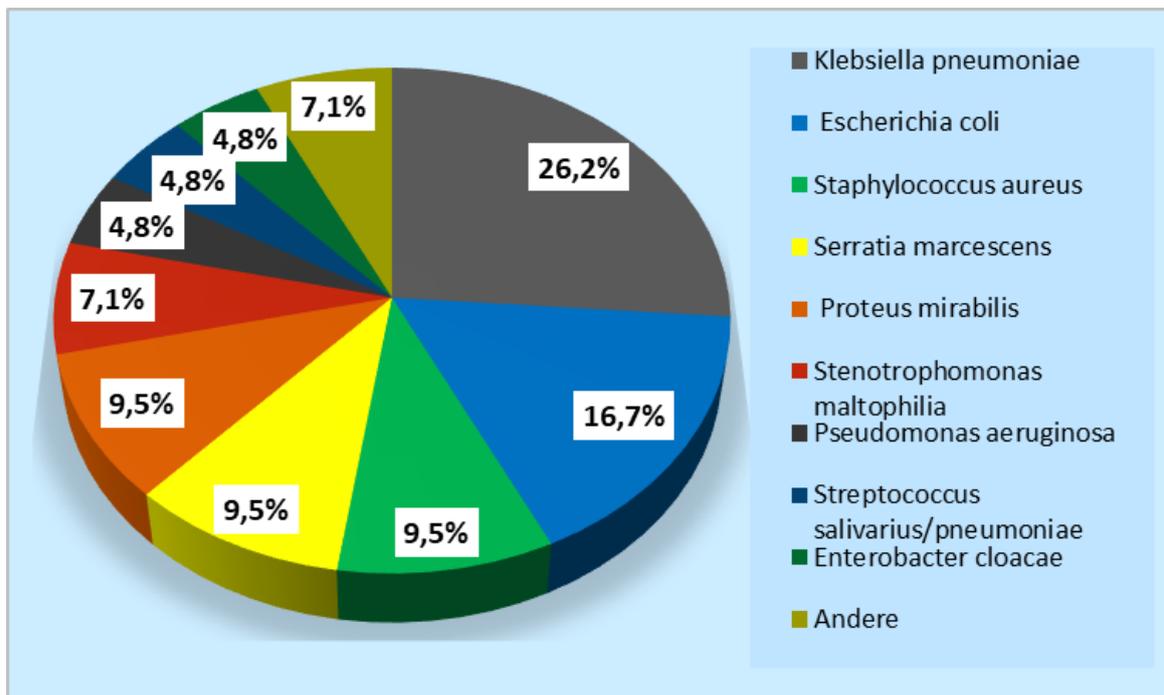


Abbildung 10: Bakteriellenspektrum bei COVID-19-Patienten mit einer bakteriellen Superinfektion (%)

Die Untersuchung der bakteriellen Superinfektion nur in der COVID-19-Gruppe zeigt, dass der Prozentsatz bei den Verstorbenen signifikant höher ist und 62,5 % beträgt. Darüber hinaus überwiegen bei den Verstorbenen Bakterien wie *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, die häufig in Kombination mit anderen Keimen in der Lunge auftreten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Bakteriellles Spektrum bei Überlebenden/Nicht-Überlebenden COVID-19-Patienten mit Superinfektion während der V-V-ECMO

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung / venovenous extracorporeal membrane Oxygenation; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019.

Charakteristika	Alle = 52	Überlebende, n = 20	Nicht-Überlebende, n = 32	p-Wert
Superinfektion der Lunge	28 (53,8 %)	8 (40 %)	20 (62,5 %)	0,113
Mehrere Bakterien in der Bronchiallavage	10 (19,2 %)	2 (10 %)	8 (25 %)	0,182
Mehrere Viren in der Bronchiallavage	7 (13,5 %)	3 (15 %)	4 (12,5 %)	0,542
Clebsiella pneumoniae/aerogenes/Oxytoca	11 (21,2 %)	4 (20 %)	7 (21,9 %)	0,872
Staphylococcus aureus	4 (9,8 %)	0 (0 %)	4 (12,5 %)	0,100
Escherichia coli	7 (17,1 %)	2 (10 %)	5 (15,6 %)	0,563
Proteus mirabilis	4 (9,8 %)	2 (10 %)	2 (6,3 %)	0,622
Stenotrophomonas maltophilia	3 (7,3 %)	2 (10 %)	1 (3,1 %)	0,300
Serratia marcescens	4 (9,8 %)	0 (0 %)	4 (12,5 %)	0,100
Enterobacter cloacea	2 (4,9 %)	1 (5 %)	1 (3,1 %)	0,732
Pseudomonas Aeruginosa	2 (4,9 %)	0 (0 %)	2 (6,2 %)	0,254
Streptococcus pneumoniae/salivarius	2 (4,9 %)	0 (0 %)	2 (6,2 %)	0,254

3.6.3 Transfusionstherapie

Es wurden signifikante Unterschiede in der Transfusionstherapie (Tabelle 7) festgestellt. Die Transfusion der Erythrozytenkonzentrate war gleich [18,0 (9,0-28,0) vs. 15,5 (10,0-27,5), $p = 0,986$], aber die Patienten mit COVID-19-Infektion erhielten weniger Transfusionen von frisch gefrorenem Plasma [2,0 (0,0-8,0) vs. 0,0 (0,0-2,0), $p = < 0,001$] und von den Thrombozytenkonzentraten [6,0 (2,0-15,0) vs. 1,0 (0,0-4,0), $p = < 0,001$], obwohl diese Patienten mehr mit Albumin behandelt wurden [240,0 (0,0-400,0) vs. 310,0 (200,0-525,0) Gramm, $p = 0,005$]. Auch COVID-19-Patienten benötigten weniger Antithrombin-Substitution pro ECMO-Tag, um eine Heparin-Resistenz zu vermeiden [461,6 (230,8-772,7) vs. 160,3 (0-267,6) Einheiten/ECMO-Tag, $p < 0,001$].

Tabelle 7: Transfusionstherapie während der V-V-ECMO des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung / venovenous extracorporeal membrane Oxygenation; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019; I. E. – internationale Einheit.

Charakteristika	Gesamten Patientenkollektiv, n = 85	Nicht-COVID-19-Gruppe, n = 33	COVID-19-Gruppe, n = 52	p-Wert
Erythrozytenkonzentrate	16,0 (9,5-28,0)	18,0 (9,0-28,0)	15,50 (10,0-27,5)	0,986
Gefrorenes Plasma	0,0 (0,0-2,50)	2,0 (0,0-8,0)	0,0 (0,0-2,0)	< 0,001
Thrombozytenkonzentrate	2,0 (0,0-9,5)	6,0 (2,0-15,0)	1,0 (0,0-4,0)	< 0,001
Albumin (Gramm)	280,0 (160,0-470,0)	240,0 (0,0-400,0)	310,0 (200,0-525,0)	0,005
Antithrombin-Substitution (I. E./ECMO-Tag)	238,1 (81,3-480,8)	461,6 (230,8-772,7)	160,3 (0-267,6)	< 0,001

3.7 Labor- und Beatmungsparameter während der ECMO-Unterstützung

Die Laborparameter 7 Tage nach dem Beginn der ECMO waren ähnlich, mit Ausnahme von höherem D-Dimer [17,4 (9,1-20,0) vs. 7,3 (3,4-13,2) mg/l, p = 0,002] und höherem Laktat (was labormäßig nicht relevant ist) in der Nicht-COVID-19-Gruppe (Tabelle 8). Zu beachten ist, dass die PTT in der COVID-19-Gruppe am 7. Tag an der ECMO in gewissem Maße länger war (54,3±7,5 vs. 58,3±9,6, p = 0,053). Aus diesem Grund wurden die Gerinnungsparameter noch am 3. und am 10. Tag nachbeobachtet (Tabelle 9). Hier konnte man weiterhin betrachten, dass die PTT in der COVID-19-Gruppe länger war (am 3. Tag: 49,4±10,8 vs. 59,8±8,5, p < 0,001; am 10.Tag: 56,5±11,5 vs. 61,6±11,1, p = 0,114), was darauf hinweist, dass die PTT bei den COVID-19 Patienten mit der V-V-ECMO wahrscheinlich aufgrund des möglichen hyperkoagulativen Status länger gehalten wurde. Andererseits sahen wir in diesen 3 Zeitpunkten immer niedrigere D-Dimer Werte in der COVID-19-Gruppe.

Tabelle 8: Laborparameter während der ECMO-Therapie des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet)

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019; pO₂ – Sauerstoffpartialdruck; pCO₂ – Kohlendioxidpartialdruck; pH – pH-Wert (Abkürzung für Potenzial des Wasserstoffs); CRP – C-reaktive Protein; PTT – partielle Thromboplastinzeit; INR – International Normalized Ratio; LDH – Laktat-Dehydrogenase; ALT – Alanin-Aminotransferase; AST – Aspartat-Aminotransferase; SOFA Score – sepsis-related organ failure assessment Score.

Laborparameter in 7 Tage nach ECMO-Anwendung				
	Alle, n=73	Nicht-COVID-19-Gruppe, n=26	COVID-19-Gruppe, n= 47	p-Wert
pO ₂ (mmHg)	74,4±18,0	78,6±21,1	72,2±13,7	0,181
pCO ₂ (mmHg)	44,4±6,8	42,8±6,1	45,3±7,1	0,121
pH	7,40 (7,38-7,45)	7,41 (7,40-7,47)	7,40 (7,38-7,45)	0,152
Laktat (mmol/l)	1,2 (0,8-1,4)	1,2 (1,1-1,5)	1,0 (0,8-1,3)	0,024
Bikarbonat (mmol/l)	27,0±3,4	26,6±3,4	27,2±3,5	0,456
Hämoglobin (mmol/l)	6,2±0,6	6,2±0,7	6,2±0,6	0,589
Leukozyten (10 ⁹ /l)	9,3 (6,7-14,6)	12,4 (8,2-19,5)	8,8 (6,3-12,5)	0,060
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	103,0 (84,0-155,5)	91,0 (81,5-150,8)	108,0 (87,5-156,0)	0,201
CRP (mg/l)	157,9±102,6	130,3±86,8	173,2±108,3	0,070
Procalcitonin (ng/ml)	0,7 (0,4-1,8)	0,9 (0,4-2,1)	0,6 (0,4-1,5)	0,399
PTT (s)	56,9±9,0	54,3±7,5	58,3±9,6	0,053
INR	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,3)	0,931
Antithrombin (%)	80,4±15,4	78,2±14,3	81,6±16,0	0,366
D-Dimer (mg/l)	9,5 (4,8-17,7)	17,4 (9,1-20,0)	7,3 (3,4-13,2)	0,002
Fibrinogen (g/l)	4,7 (3,9-6,9)	4,6 (3,8-6,1)	5,3 (4,0-7,0)	0,238
LDH (µmol/l)	6,3 (5,2-7,8)	6,2 (4,1-8,0)	6,4 (5,5-7,6)	0,485
ALT (µmol/l)	0,7 (0,4-1,2)	0,7 (0,4-1,3)	0,6 (0,4-1,1)	0,686
AST (µmol/l)	1,0 (0,6-1,6)	0,9 (0,6-1,7)	1,0 (0,6-1,5)	0,482
Kreatinin (µmol/l)	63,0 (45,5-88,5)	61,0 (45,0-73,5)	64,0 (46,5-102,0)	0,410
Gesamt-Bilirubin (µmol/l)	25,4 (11,3-73,7)	20,4 (11,8-60,8)	31,0 (10,5-73,7)	0,913
SOFA-Score	9,0 (7,0-11,8)	9,0 (4,0-12,0)	9,0 (7,0-10,0)	0,943

Tabelle 9: Einige Gerinnungsparameter während der ECMO-Unterstützung des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19 (Werte gerundet)

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; COVID-19 – Coronavirus-Krankheit-2019; PTT – partielle Thromboplastinzeit; INR – International Normalized Ratio.

Gerinnungsparameter am 3. Tag der ECMO-Unterstützung				
	Alle, n = 82	Nicht-COVID-19 Gruppe, n = 32	COVID-19 Gruppe, n = 50	p-Wert
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	151,0 (94,0-205,3)	98,0 (66,3-139,0)	174,0 (123,5-226,8)	< 0,001
PTT (s)	55,8±10,7	49,4±10,8	59,8±8,6	< 0,001
INR	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	0,108
Antithrombin (%)	73,4±17,5	68,0±18,9	76,8±15,8	0,033
D-Dimer (mg/l)	4,0 (2,4-9,4)	8,6 (3,8-12,0)	3,4 (2,2-5,8)	0,003
Fibrinogen (g/l)	5,8 ± 2,0	5,5 ± 2,0	6,0 ± 2,0	0,333
Gerinnungsparameter am 10. Tag der ECMO-Unterstützung				
	Alle, n = 58	Nicht-COVID-19 Gruppe, n = 19	COVID-19 Gruppe, n = 39	p-Wert
Thrombozyten (10 ⁹ /l)	102,5 (77,5-156,0)	82,0 (64,5-109,5)	113,0 (92,5-159,0)	0,033
PTT (s)	59,9±11,4	56,5±11,5	61,6±11,1	0,114
INR	1,2 (1,2-1,4)	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (1,2-1,4)	0,784
Antithrombin (%)	80,6±19,7	76,2±21,8	82,6±18,6	0,290
D-Dimer (mg/l)	9,3 (3,9-19,0)	15,1 (6,9-20,0)	7,3 (3,9-12,6)	0,047
Fibrinogen (g/l)	4,5 ± 1,8	2,8±1,9	4,9 ± 1,6	0,064

Alle Beatmungsdrücke 7 Tage nach ECMO-Anwendung waren in der COVID-19-Gruppe signifikant höher [Peak inspiratory pressure (cmH₂O), 25,1±5,4 vs. 30,1±3,2, p = < 0,001, Mean airway pressure (cmH₂O), 17,1±4,4 vs. 20,9±2,6, p = < 0,001, PEEP (cmH₂O), 10,0 (8,0-14,0) vs. 15,0 (13,0-15,5), p = 0,009], während das Tidalvolumen (ml/kg) [4,4 (3,0-5,0) vs. 3,1 (2,0-4,3), p = 0,028], und Dynamic Compliance (ml/cmH₂O) (26,1±11,3 vs. 19,6±10,6, p = 0,022) wesentlich niedriger waren (Tabelle 10).

Tabelle 10: Beatmungsparameter während der ECMO-Therapie des gesamten Patientenkollektivs sowie für die Untergruppen mit und ohne COVID-19

V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; Peak inspiratory pressure – inspiratorischer Spitzendruck, Mean airway pressure – mittlerer Atemwegsdruck; PEEP – positiver endexpiratorischer Druck; Measured tidal volume – Tidalvolumen entspricht dem Luftvolumen pro Atemzug pro 1 kg Körpergewicht; Dynamic compliance – dynamische Compliance ist die kontinuierliche Messung der pulmonalen Compliance, die an jedem Punkt berechnet wird und schematische Änderungen während der rhythmischen Atmung darstellt [79].

Beatmungsparameter am 7. Tag an der V-V-ECMO				
Peak inspiratory pressure (cmH ₂ O)	28,4±4,7	25,1±5,4	30,1±3,2	< 0,001
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	19,6±3,7	17,1±4,4	20,9±2,6	< 0,001
PEEP (cmH ₂ O)	14,0 (12,0-15,7)	10,0 (8,0-14,0)	15,0 (13,0-15,5)	0,009
Measured tidal volume (ml/kg)	3,4 (2,1-4,9)	4,4 (3,0-5,0)	3,1 (2,0-4,3)	0,028
Dynamic compliance (ml/cmH ₂ O)	21,9±11,2	26,1±11,3	19,6±10,6	0,022

3.8 Prognosemodell des Krankenhaustodes

Es erfolgte eine multivariate Regressionsanalyse und gelang ein Vorhersagemodell. Nach den Ergebnissen der univariaten Regressionsanalyse wurden COVID-19 [OR: 2,800; 95% Konfidenzintervall (KI): 1,135-6,907, p = 0,025], die bakterielle Superinfektion (OR: 3.556; 95 % KI: 1,380-9,163; p = 0.009), ein hoher CRP-Wert (mg/L) am 7. Tag der V-V-ECMO (OR: 0,991; 95 % KI: 0,986–0,996, p = 0,001), niedrige Dynamic Compliance in 7 Tagen nach der ECMO-Anwendung (OR: 1,047; 95 % KI: 1,002-1,094, p = 0,050) und die Notwendigkeit eines hohen mittleren Beatmungsdrucks während ECMO (cmH₂O) (OR: 0,857; 95 % KI: 0,747-0,983, p = 0,001) als unabhängige Prädiktoren für die 60-Tage-Mortalität bei erwachsenen Patienten mit schwerem ARDS und V-V-ECMO identifiziert.

Das Auftreten einer akuten Nierenschädigung ohne Dialyse (OR: 3,257; 95 % KI: 0,815-13,011, p = 0,095), Vorhandensein einer Koronarherzkrankheit (OR: 3,257; 95 % KI: 0,815-13,011; p = 0,095), größere Blutungen (OR: 1,839; 95 % KI: 0,776-4,360, p = 0,167) und PTT während der ECMO (OR: 0,956; 95 % KI: 0,906- 1,009; p = 0.101) hatten einen ten-

denziell signifikanten Effekt, wohingegen die zerebrale Blutung die Mortalität um das 1,8-Fache ohne statistische Signifikanz erhöhte (OR: 1,851; 95 % KI: 0,564- 6,074, p = 0,310).

Anschließend wurde eine multivariate Regressionsanalyse mit allen Variablen durchgeführt, die sich als signifikant oder tendenziell signifikant erwiesen ($p \leq 0.1$). Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse waren die bakterielle Superinfektion (OR: 5.435; 95 % KI: 1.148-25.729; $p = 0,033$), der hohe CRP-Wert am 7. Tag der V-V-ECMO (OR: 0,989; 95 % KI: 0,982-0,997, $p = 0,004$) und das Vorhandensein einer Koronarherzkrankheit (OR: 8,017; 95 % KI: 1,002-64,443; $p = 0,050$) signifikant (Tabelle 11). Zwei anderen Parameter waren nicht eindeutig signifikant: eine niedrige dynamische Compliance (ml/cmH2O) nach sieben Tagen V-V ECMO erhöhte das Sterberisiko (OR: 1,062; 95% CI: 0,994-1,135, $p = 0,077$); akute Nierenschädigung ohne Dialyse reduzierte die Überlebenschancen um das 4,7-fache (OR: 4,658; 95% CI: 0,784-27,657, $p = 0,091$). Die restlichen Parameter zeigten in dieser Regressionsanalyse keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben: PTT (OR: 0,974; 95% KI: 0,898-1,035, $p = 0,314$; die Notwendigkeit eines hohen Atemwegsdrucks am 7. Tag der V-V ECMO: OR: 1,038; 95% CI: 0,848-1,270, $p = 0,717$; das Vorhandensein von COVID-19: OR: 0,390; 95% CI: 0,064-2,365, $p = 0,306$).

Tabelle 11: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

B – B-Koeffizient; S. E. – standard error (Standardfehler); Odds Ratio – Quotenverhältnis, das die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aussagt; PTT – partielle Thromboplastinzeit; CRP – C-reaktives Protein; Dynamic compliance – dynamische Compliance ist die kontinuierliche Messung der pulmonalen Compliance, die an jedem Punkt berechnet wird und schematische Änderungen während der rhythmischen Atmung darstellt [79]; V-V-ECMO – veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; Mean airway pressure – mittlerer Atemwegsdruck.

Variablen in der Gleichung								
	B	S.E.	Wald	df	Signi- fikanz	Odds Ratio	95 % Konfidenz- intervall	
							Lower	Upper
Koronarherz- krankheit	2,082	1,063	3,832	1	0,050	8,017	1,002	64,443
Bakterielle Su- perinfektion	1,693	0,793	4,554	1	0,033	5,435	1,148	25,729

Variablen in der Gleichung								
	B	S.E.	Wald	df	Signi- fikanz	Odds Ratio	95 % Konfidenz- intervall	
							Lower	Upper
Akute Nieren- schädigung ohne Dialyse	1,538	0,909	2,865	1	0,091	4,658	0,784	27,657
COVID-19	-0,942	0,920	1,041	1	0,306	0,390	0,064	2,365
PTT (s)	-0,037	0,035	1,012	1	0,314	0,964	0,898	1,035
CRP (mg/L)	-0,011	0,004	8,165	1	0,004	0,989	0,982	,997
Dynamic Com- pliance am 7. Tag der V-V- ECMO (ml/cmH ₂ O)	0,060	0,034	3,131	1	0,077	1,062	0,994	1,135
Mean airway pressure am 7. Tag der V-V- ECMO (cmH ₂ O)	0,037	0,103	0,131	1	0,717	1,038	0,848	1,270
Konstante	-2,227	3,307	0,454	1	0,501	0,108		

Das Mortalitätsvorhersagemodell erklärt 43,2 % (Nagelkerke R²) der Varianz in der Krankenhausmortalität und klassifizierte 72,2 % der Fälle korrekt (Sensitivität: 75,7 %; Spezifität: 68,6 %). Goodness-of-fit (die Güte der Anpassung) wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test gemessen, was auf eine gute Modellanpassung hinweist, $\chi^2 (8) = 9,99$, $p = 0,266$.

4 Diskussion

4.1 ECMO-Indikationen und Kontraindikationen

Der Einsatz von V-V-ECMO in der Therapie des ARDS bei COVID-19-Patienten zeigte weltweit unterschiedliche Ergebnisse mit immer noch hoher Mortalität. Empfehlungen für Patienten mit COVID-19 und ARDS von der extrakorporalen Life-Support-Organisation, die noch auf allgemeinen Empfehlungen für ARDS basieren, bestimmen viele relative und absolute Kontraindikationen und Einschränkungen aufgrund der Tatsache, dass während einer COVID-19-Pandemie die Gesundheitssysteme überlastet wurden. Das deutsche Gesundheitssystem war auf eine solche Herausforderung wie die COVID-19-Pandemie gut vorbereitet. Die deutschen Bundesländer implementierten eine Reihe verschiedener Strategien, um das Gesundheitspersonal während der COVID-19 Pandemie zu erweitern [80]. Deutschland verfügt über spezielle Lungenkliniken, die einen großen Teil der Intensivpatienten aufnehmen konnten, und es wurde auch mit Intensivmedizinern aus verschiedenen Bundesländern ein Konzept entwickelt, über das sie im Notfall COVID-19-Intensivpatienten aus Regionen mit hohem Infektionsgeschehen in weniger betroffene Regionen verlegen konnten [81]. So wurde auch während dieser Pandemie in Deutschland das Konzept der maximalen Patientenversorgung eingehalten. Ausserdem konnte durch die Analyse festgestellt werden, dass teils Patienten mittels ECMO behandelt wurden, die in anderen Ländern dieses Verfahren aufgrund ihrer Komorbiditäten, des Alters über 65 Jahre, Adipositas mit BMI ≥ 40 , immungeschwächten Status, mechanischer Beatmung vor ECMO mehr als 10 Tage und anderen nicht bekommen hätten. Dennoch bestätigte sich auch in der vorliegenden Analyse, dass die genannten Faktoren zum Teil mit einer erheblich schlechten Prognose trotz ECMO-Unterstützung einhergehen.

4.2 Allgemeine Patientencharakteristika

Im Rahmen der statistischen Analyse der allgemeinen Patientencharakteristika zeigten sich die Daten bezüglich der Therapie mit V-V-ECMO repräsentativ im Hinblick auf andere Publikationen. Der Anteil der männlichen Betroffenen liegt mit 75,3 % (75,8 % und 75 % je nach Patientengruppe) höher als der Anteil der weiblichen Patienten mit 24,7 %. Auch

in den Veröffentlichungen von Barbaro et al. und von Dave et al. sowie in einem systematischen Review und einer Meta-Analyse aus Italien betrug der Anteil der Männer 71-74 % [66, 69, 82]. Das männliche Geschlecht war ein wichtiger Treiber für das Mortalitätsrisiko, was an hormonellen, entzündlichen, immunologischen und phänotypischen Unterschieden sowie an schweren Krankheitsbildern bei COVID-19 wie akuter Myokardinfarkt, Myokarditis und Lungenödem liegt [83].

Beim Vergleich des Altersdurchschnittes ergaben sich international erhebliche Unterschiede. In den Veröffentlichungen von Barbaro et al. und Dave et al. war das durchschnittliche Alter entsprechend 50 und 47 Jahre [66, 82], was darauf hinweist, dass im UKMD relativ ältere Patienten (57,0 Jahre in der gesamten Gruppe und 59,7 Jahre in der COVID-19-Gruppe) mit einer ECMO behandelt wurden. In einer weiteren deutschen Studie von Widmeier et al. war zum Vergleich von Patienten mit ECMO in drei Wellen der COVID-19-Pandemie das Durchschnittsalter ebenfalls 59 Jahre, was darauf hindeutet, dass das medizinische Konzept in Deutschland auf der Versorgung jedes einzelnen Patienten beruht [84]. In einer umfassenden Studie mit 1186 Patienten von Magunia et al. war das Durchschnittsalter 63 Jahre. Hier konnte es nachgewiesen werden, dass das Alter des Patienten doch ein wichtiger prädiktiver Faktor ist. Die Überlebenschancen sind in einem Alter unter 61 Jahren höher [85]. Obwohl das Alter als relevanter prognostischer Faktor bei der Auswahl eines Patienten für ECMO berücksichtigt werden muss, wird in den ELSO-Leitlinien aus dem Jahr 2021 keine Altersgrenze festgelegt, ab der die ECMO-Anwendung absolut kontraindiziert wäre. In früheren ELSO-Leitlinien aus dem Jahr 2020 wurde als relative Kontraindikation für eine ECMO-Unterstützung das Patientenalter mehr als 65 Jahren festgelegt [65, 86].

Hinsichtlich des BMI-Wertes unterscheiden sich die beschriebenen Werte in einem gewissen Umfang. Der mittlere BMI Wert von 29,3 (24,6-33,8) in der gesamten Gruppe und von 29,4 (27,4-34,6) in der COVID-19-Gruppe unterscheidet sich in den Studien von Barbaro et al. [31,0 (27,0–36,0) und 32,0 (28,0–37,0) je nach Subgruppe] und von Dave et al. [33 (27,5-37,9) in der gesamten Gruppe und 32,4 (26,9-39,2) in der COVID-19-Gruppe] [66, 82]. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das Sterberisiko erst bei starker Adipositas mit einem BMI von über 35 stieg [26]. Ein hoher BMI ist ein Risikofaktor für die Schwere der

COVID-19-Infektion, da bei diesen Patienten die Intubation erst veranlasst wird, wenn ein bereits kritischer Zustand erreicht ist [87].

Die Patienten mit signifikanten Begleiterkrankungen erhielten bereits vor der COVID-19-Pandemie eine ECMO-Unterstützung. Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass in der Nicht-COVID-19-Gruppe zum Zeitpunkt der ECMO-Anwendung solche Nebenerkrankungen wie hämatologische Malignität, immungeschwächter Status, akutes Leberversagen vor der ECMO und eine Autoimmunerkrankung prävalieren. In einer anderen Studie wurde das gleiche Spektrum von Nebenerkrankungen bei Nicht-COVID-19-Patienten dargestellt, inklusive akute Pankreatitis und Trauma, die im Rahmen dieser Studie als Ausschlusskriterien gelten [88].

Adipositas, Bluthochdruck und ischämische Herzerkrankung waren die Komorbiditäten, die in der vorliegenden Studie eine Prävalenz in der COVID-19-Gruppe aufwiesen. In den ECMO-Studien nur mit COVID-19-Patienten zeigte sich ein ähnliches Spektrum von Nebenerkrankungen [66, 82, 84]. Diese Krankheitsbilder korrelieren mit SARS-CoV-2 [87]. Wie schon beschrieben, können die ACE2-Inhibitoren sowie der Angiotensin-Rezeptor-Blocker die Expression des ACE2-Rezeptors stimulieren, was die Anfälligkeit für eine SARS-CoV-2-Infektion erhöhen kann [21]. Der Zusammenhang zwischen ischämischer Herzkrankheit und COVID-19 liegt vermutlich an der Exazerbation der chronischen ischämischen Herzkrankheit [87]. Die Besonderheit dieser vorliegenden Studie liegt in der hohen Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung im Vergleich zu anderen Studien, was wahrscheinlich dadurch bedingt ist, dass die Patienten älter sind oder das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung in anderen Ländern eine Kontraindikation für die Verwendung von ECMO war. Eine arterielle Hypertonie trat mit 69,2 % und eine Koronarherzkrankheit mit 21,2 % in der COVID-19-Gruppe auf. In anderen Studien ist der berichtete Prozentsatz viel niedriger. In den Daten von Dave et al. zeigten war bei 34,3 % der Patienten eine arterielle Hypertonie und bei 0 % eine Koronarherzkrankheit in der COVID-19-Gruppe mit ECMO vorbestehend. Bei der Analyse von Barbaro et al. präsentierten nur 3 bis 5 % der Patienten eine vorbestehende Herzerkrankung [66, 82]. In der Untersuchung von Magunia et al. gaben von den COVID-19-Patienten 61,9 % eine arterielle Hypertonie und 26,2 % eine Koronarherzkrankheit an [85].

Hinsichtlich des Vorliegens von Diabetes mellitus wurde in der vorliegenden Studie festgestellt, dass der Prozentsatz in der COVID-19-Gruppe etwas höher war (21,2 % vs. 34,6 %, $p = 0,186$). Ähnliche Daten stellten Dave et al. fest (16,7 % vs. 31,4 %, $p = 0,100$) [82]. Eine Lungenerkrankung, die vor einem ARDS und ECMO bekannt war, hatten in vorliegender Studie 16,5 % der Patienten mit keinem Unterschied in den Subgruppen. In der Studie von Dave et al. war der Anteil einer Lungenerkrankung in der Nicht-COVID-19-Gruppe deutlich höher (31,5 % vs. 5,7 %, $p = 0,004$) [82].

4.3 Krankenhausaufenthalt

Die Gesamtaufenthaltsdauer im Krankenhaus vor der Anwendung einer ECMO wird in anderen Studien nicht erwähnt. Bezüglich des Krankenhausaufenthaltes und der Beatmung vor der ECMO konnten in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede festgestellt werden: Zum einen waren COVID-19-Patienten vor der ECMO-Anlage länger im Krankenhaus (10,6 vs. 5,3 Tage); zum anderen hatten sie auch eine längere Intubationszeit vor der ECMO (6,5 vs. 2,0 Tage). Das bedeutet, dass sich bereits vor Beginn der VV-ECMO-Therapie die Patienten in den beiden Gruppen im klinischen Verlauf der Erkrankung und insbesondere im Zeitrahmen unterschieden.

Obwohl Dave et al. auch eine längere Intubationszeit bei COVID-19-Patienten im Vergleich zu Nicht-COVID-19 Patienten vor einer ECMO-Anlage zeigten [3 (1,5-4,5) vs. 1 (0,25-3) Tage], war die Beatmungszeit in dieser Studie insgesamt kürzer [82]. Barbaro et al. beschreiben ebenfalls eine längere Beatmung vor der ECMO in der COVID-19-Gruppe mit 4,3 (2,0-6,5) Tagen [66].

4.4 Laborparameter

Nicht alle Studien gaben die Daten von Labor- und Beatmungsparameter bezüglich der ECMO komplett preis. Die Daten umfassen zumeist nur eine Blutgasanalyse und Beatmungsparameter. In der vorliegenden Analyse wurde festgestellt, dass die Patienten in der Nicht-COVID-19-Gruppe zumeist aufgrund einer schweren Hypoxämie eine ECMO-Therapie erhielten, während COVID-19-Patienten häufig an einer Hyperkapnie litten [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg), 62,2 (53,0-78,0) vs. 93,5 (67,0-131,0), $p = 0,001$; pCO_2 (mmHg), 61,0

(50,5-82,3) vs. 77,5 (56,4-99,0), $p = 0,125$]. In der Studie von Dave et al. war die Hypoxämie in den Vergleichsgruppen nicht so unterschiedlich [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg), 67,0 (56,0 – 84,0) vs. 73,0 (57,0 – 79,0), $p = 0,700$], jedoch hatten die Forscher auch eine Tendenz zur Hyperkapnie bei COVID-19-Patienten identifiziert [pCO_2 (mmHg), 53,0 (43,0 – 63,0) vs. 64,0 (51,0 – 78,0), $p = 0,010$][82]. Die Forschungsgruppe um Widmeier et al. beobachteten auch eine Tendenz zur Hyperkapnie mit gleichzeitig besserem Horowitz-Index in der ersten Welle der COVID-19 Pandemie [84]. Die Patienten der Nicht-COVID-19-Gruppe hatten in der vorliegenden Studie höhere Laktatwerte [2,3 (1,3-4,5) vs. 1,6 (1,1-2,4), $p = 0,029$]. Dementsprechend war der pH-Wert bei den Patienten in der vorliegenden Studie im Vergleich mit anderen Studien etwas niedriger ($7,2 \pm 0,14$), was darauf hinweist, dass die Patienten erst bei Verschlechterung bis zur Azidose eine ECMO-Unterstützung erhielten (metabolische Azidose in der Nicht-COVID-19-Gruppe und respiratorische Azidose in COVID-19-Gruppe). Dave et al. berichten ebenfalls von den niedrigeren pH-Werten in den Vergleichsgruppen (7,23 vs. 7,28, $p = 0,250$), während Widmeier et al. einen besseren pH-Wert bei COVID-19-Patienten (7,31 (7,21–7,40)) zeigten [82, 84]. Die Unterschiede in der Hämostase vor der ECMO-Unterstützung konnte durch die erhöhte Rate von Leberversagen in der Nicht-COVID-19-Gruppe erklärt werden [89, 90]. Der erhöhte LDH-Wert von COVID-19-Patienten war angeblich keine Leberverletzung, sondern waren die sekundären Veränderungen der systemischen Entzündung, was weiter untersucht werden sollte [91].

Bei COVID-19-Patienten wurde ein höheres CRP am 7. Tag der ECMO-Unterstützung beobachtet ($130,3 \pm 86,8$ vs. $173,2 \pm 108,3$ mg/l, $p = 0,070$), wobei die Leukozyten in der Nicht-COVID-19-Gruppe höher waren [12,4 (8,2-19,5) vs. 8,8 (6,3-12,5), $p = 0,060$]. Der hohe CRP-Wert im Verlauf bei COVID-19-Patienten deutet auf einen längeren Verlauf des Entzündungsprozesses hin. Höhere CRP-Werte bei sehr schwerem COVID-19 könnten mit einer sekundären bakteriellen Infektion korrelieren, sodass die Abschirmung davor für die Senkung der Sterblichkeitsrate von entscheidender Bedeutung sein könnte [77].

Es wurden keine Daten bezüglich der Laborparameter bei COVID-19 Patienten unter ECMO-Unterstützung erhoben. Obwohl die Patienten in der Nicht-COVID-19-Gruppe am Anfang der ECMO-Unterstützung einen hypokoagulativen Status hatten [niedrigere Thrombozytenzahl ($p = 0,002$), niedrigerer Fibrinogen-Spiegel ($p = 0,004$) und höhere INR ($p = 0,010$)], waren die Gerinnungsparameter am 7. ECMO-Tag schon umgekehrt darge-

stellt. Die COVID-19-Patienten hatten hier niedrigere D-Dimer-Werte [17,4 (9,1-20,0) vs. 7,3 (3,4-13,2), $p = 0,002$] und eine verlängerte PTT ($54,3 \pm 7,5$ vs. $58,3 \pm 9,7$, $p = 0,053$). Die Rolle des D-Dimers bleibt umstritten. Bei schwerer COVID-19-Erkrankung wird eine pulmonale intravaskuläre Koagulopathie vermutet, wobei eine Thrombose überwiegend in der Lunge auftritt, sodass eine Antikoagulantientherapie erforderlich ist [92]. Eine Erhöhung des D-Dimer-Spiegels im Plasma ist ein am häufigsten festgelegter Laborparameter im Zusammenhang mit der COVID-19-Koagulopathie [71, 93], obwohl in der vorliegenden Studie festgestellt wurde, dass der D-Dimer-Wert vor sowie am 3., 7. und 10. Tag der ECMO-Therapie bei COVID-19-Patienten niedriger war. Laut anderen Studien können D-Dimer-Werte ausschließlich aufgrund der ECMO-Schläuche teilweise erhöht sein, und der durch höhere D-Dimer-Werte bei COVID-19-Patienten vermutete hyperkoagulative Zustand kann zu einer Überdosierung von Antikoagulantien und verheerenden Blutungen führen [94]. Ein grosser Anteil der Ärzte (40 %) aus 98 Zentren in 30 verschiedenen Ländern bestätigte die Verwendung höherer Dosen von Antikoagulantien bei Patienten mit ECMO während der COVID-19-Pandemie [95]. Auch in der vorliegenden Studie wurde eine Tendenz zur Einhaltung der empfohlenen oberen PTT-Grenze am 3., 7. und 10. Tag der ECMO-Unterstützung in der COVID-19-Gruppe beobachtet, womit sich eine erhöhte Blutungsrate erklären liess. Eine kleine Studie vor der COVID-19-Pandemie zeigte, dass eine niedrige PTT (45-55 s) starke Blutungen signifikant verhindern kann [96]. Solche Studien wurden noch nicht an COVID-19-Patienten durchgeführt. Die PTT war der einzige im UKMD verwendete Laborparameter zur Überwachung der Heparintherapie. Die derzeit verfügbare funktionelle Hämostase-Untersuchung könnte aufgrund der genauen Beurteilung der Thrombinbildung und der Vorhersage des Risikos für übermäßige Blutungen bei Patienten während der ECMO ungenau sein [97]. Einige Studien haben gezeigt, dass die Anti-Xa-Aktivität ein geeigneter Test für die Überwachung der Antikoagulation ist [98]. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob Methoden zur Kontrolle der Antikoagulationstherapie das Blutungsrisiko verringern können.

4.5 Beatmungsparameter

Die vorgestellten Daten zeigen, dass Nicht-COVID-19 Patienten initial aggressiver beatmet wurden (PIP – 36,0 (33,0-40,0) cmH₂O). Hinsichtlich der Beatmungsparameter bei COVID-

19-Patienten zeigten sich im Vergleich mit den anderen Studien ähnlich hohe Spitzendrücke (PIP – 33,5 (30,0-36,0) cmH₂O). Nur in der Studie von Dave et al. war der PIP 37,0 (33,0-41,0) cmH₂O bei allen Patienten inklusive COVID-19-Patienten höher, während er in den Studien von Barbaro et al. und Widmeier et al. entsprechend 34,0 (30,0-38,0) cmH₂O und 34,0 (31,0–36,0) cmH₂O betrug. In einer anderen Studie mit Nicht-COVID-19-Patienten von Wu et al. war der PIP 33,0 ± 6,0 cmH₂O [99]. Der PEEP war vor der ECMO-Anwendung bei den in der vorliegenden Studie berücksichtigten Patienten höher in der COVID-19-Gruppe als in der Nicht-COVID-19-Gruppe [13,0 (11,0-16,0) vs. 15,0 (13,0-16,0) cmH₂O, p = 0,148]. In den genannten ECMO-Studien mit COVID-19-Patienten war der PEEP 14,0-15,0 cmH₂O, außer in der Studie von Dave et al. wurde der PEEP bei Patienten vor der ECMO-Anwendung durchschnittlich auf 16,0 (14,0-18,0) cmH₂O eingestellt [66, 82, 84]. In der Studie mit Nicht-COVID-19 Patienten von Wu et al. war der PEEP eher niedriger von 12,0 ± 6,0 cmH₂O [99]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der maximale Beatmungsdruck, der keine adäquaten Blutgase mehr gewährleisten konnten, bei 33,0-37,0 cmH₂O für PIP und 14,0-16,0 cmH₂O für PEEP lag, ähnlich wie in der vorliegenden Studie. Nur wenige Studien zeigten die Blutgasanalyse sowie die Beatmungsparameter im weiteren Verlauf. In der Studie von COVID-19-Patienten von Barbaro et al. wurde der Beatmungsdruck in 24 Stunden auf 25 cmH₂O für PIP und 10 cmH₂O für PEEP eingestellt [66]. In der Studie mit Nicht-COVID-19-Patienten von Wu et al. blieb der Beatmungsdruck in 24 Stunden eher hoch mit 30,0-32,0 cmH₂O für PIP und 12,0-13,0 cmH₂O für PEEP [99].

In der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass der Beatmungsdruck in 24 Stunden hauptsächlich bei Nicht-COVID-19-Patienten reduziert werden konnte [PIP, 26,0 (24,7-27,0) vs. 29,0 (26,0-31,0) cmH₂O, p = 0,001, PEEP 12,0 (9,9-15,0) vs. 15,0 (13,8-15,0) cmH₂O, p = 0,006]. Der Mean airway pressure (cmH₂O), der durch den PIP, den PEEP und die Atemfrequenz berechnet wird, war in vorliegender Studie vor der ECMO-Anwendung entsprechend in der Nicht-COVID-19 Gruppe höher (24,4±4,5 vs. 22,4±2,7, p = 0,025) und in 24 Stunden der ECMO-Anwendung deutlich niedriger [17,4 (16,9-20,0) vs. 20,0 (18,4-22,0), p = 0,002]. Damit kann geschlossen werden, dass die ECMO-Anwendung bei COVID-19-Patienten die Beatmungsdrücke nur in geringerem Ausmaß sinken ließ. Das deutet auf eine stärkere Lungenschädigung durch die COVID-19-Infektion

hin. Der Einfluss respiratorischer Parameter auf das Überleben wurde bei COVID-19-Patienten noch nicht untersucht. In den Studien vor der COVID-19 Pandemie wurde nachgewiesen, dass der PIP vor der ECMO-Anwendung von 42 cmH₂O ein prädiktiver Faktor für die Krankenhausmortalität bei erwachsenen Patienten war [63]. Einige Studien gehen davon aus, dass der Driving Pressure (der Unterschied zwischen Plateaudruck und PEEP) auch ein wertvoller Indikator für die Einschätzung der Mortalität ist [100, 101]. Obwohl der Driving Pressure ein aussagekräftiger Druckparameter als der PIP zur Messung des Drucks in der Lunge während der mechanischen Ventilation ist, konnte dieser Parameter nicht nachvollzogen werden, da die Daten der Beatmungsparameter in dieser retrospektiven Studie unvollständig waren.

Die nächsten zwei Beatmungsparameter, die analysiert werden konnten, waren Measured tidal volume (ml/kg) und Dynamic compliance (ml/cmH₂O). Vor der ECMO-Anwendung waren diese Beatmungsparameter etwas unterschiedlich, aber statistisch nicht signifikant. In 24 Stunden war das Measured tidal volume (ml/kg) in beiden Gruppen fast gleich ($3,0 \pm 1,3$ vs. $3,3 \pm 1,5$, $p = 0,292$). Es gibt keine Daten, wie sich das Measured tidal volume bei COVID-19-Patienten in 24 Stunden nach der ECMO-Unterstützung änderte. In der Studie von Wu et al. bei Nicht-COVID-19-Patienten war das Measured tidal volume höher und betrug vor der ECMO-Anwendung 6,7 (6–7,8) ml/kg und in 24 Stunden 7 ± 1 ml/kg [99]. Sämtliche Werte sind deutlich höher als bei allen Patienten in der vorliegenden Studie (Tabelle 3), was wahrscheinlich daran liegt, dass hohe Beatmungsdrucke in dieser Studie trotz einer ECMO-Unterstützung belassen wurde. Die Dynamic compliance (ml/cmH₂O) war in 24 Stunden der ECMO-Anwendung in der COVID-19-Gruppe höher ($18,4 \pm 7,9$ vs. $22,4 \pm 11,1$, $p = 0,058$), aber wie beschrieben unter deutlich höheren Beatmungsdrucken. In der Studie von Wu et al. wurden ähnliche Werte dargestellt (Die Dynamic compliance vor der ECMO – 22 ± 9 ml/cmH₂O, in 24 Stunden bei Überlebenden – 24 ± 9 ml/cmH₂O und in 24 Stunden bei Verstorbenen – 19 ± 10 ml/cmH₂O) [99].

Die Daten bezüglich der Auswirkungen der Beatmungsparameter während der ECMO-Unterstützung bei COVID-19-Patienten wurden in keiner Studie präsentiert und sind sicherlich von großem Interesse hinsichtlich der Auswirkungen auf das Überleben. Da die durchschnittliche Dauer der Unterstützung mit der ECMO 14 Tage betrug (13 Tage in der Nicht-COVID-19 Gruppe und 16, 5 Tage in der COVID-19 Gruppe), wurde beschlossen,

Labordaten und Atemparameter in der Mitte dieses Zeitraums, nämlich am 7. Tag zu sammeln. Bei der Analyse des Beatmungsdrucks am 7. Tag wurde festgestellt, dass er bei den COVID-19 Patienten höher blieb [Peak inspiratory pressure, $25,1 \pm 5,4$ vs. $30,1 \pm 3,2$, $p < 0,001$, Mean airway pressure (cmH₂O), $17,1 \pm 4,4$ vs. $20,9 \pm 2,5$, $p < 0,001$, PEEP, $15,0$ (13,0-15,5) vs. $10,0$ (8,0-14,0), $p = 0,009$]. Ein gemessenes Tidalvolumen (ml/kg) und die Dynamic Compliance (ml/cmH₂O) verschlechterten sich nach 7 Tagen der ECMO-Unterstützung bei COVID-19-Patienten trotz der hoch bleibenden Beatmungsdrücke, wohingegen verbesserten sich in der Nicht-COVID-19-Gruppe diese Beatmungsparameter deutlich (Tab. 4). Damit kann bestätigt werden, dass die Lungenfunktion bei COVID-19-Patienten in 7 Tagen ECMO-Organunterstützung aufgrund von Entzündungen und Infiltration meist stark eingeschränkt in Form einer Restriktion widerspiegelt.

4.6 ECMO-assoziierte Komplikationen

Es gibt insbesondere unter ECMO auftretende Ereignisse und Komplikationen, welche in Folgenden diskutiert werden. Es werden die ECMO-Unterstützungszeit und die aufgetretenen Komplikationen wie eine erschwerte Kanülierung, Blutungen, Laborwertveränderungen und Transfusionsbedarf ausgewertet.

Hinsichtlich der ECMO-Anwendung konnten bei den oben genannten allgemeinen Aspekten außer der ECMO-Dauer keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Dauer der ECMO bei allen COVID-19-Patienten war um 3,5 Tage länger als bei allen Nicht-COVID-19-Patienten, aber die ECMO-Dauer nur bei den Überlebenden war doch signifikant länger [$13,0$ (8,0-16,0) vs. $17,0$ (12,0-24,0), $p = 0,035$]. Dave et al. berichteten von noch längerer ECMO-Unterstützung bei COVID-19-Patienten im Vergleich zu den Patienten mit anderen Viruserkrankungen (27,5 vs. 16,4 Tage, $p = 0,020$), während Widmeier et al. eine ECMO-Unterstützung nur bei COVID-19-Patienten von 13,8 bis 19,7 Tagen erwähnten [82, 84]. Im Allgemeinen benötigen Patienten mit COVID-19 und ARDS eine längerfristige ECMO-Unterstützung. Wahrscheinlich ist die benötigte Dauer dieser Unterstützung noch nicht richtig einzuschätzen. Es ist immer schwierig zu entscheiden, ob die ECMO-Unterstützung nach 2 bis 3 Wochen des Lungenversagens in Erwartung der pulmonalen Genesung noch sinnvoll ist. Ist eine Besserung des Patienten unter ECMO-Unterstützung nicht absehbar, so wird nach ausführlicher Diskussion und nach Aufklärung

und Rücksprache mit den Angehörigen der Zeitpunkt der Beendigung der ECMO-Unterstützung festgelegt werden [86, 102, 103].

Zu beachten ist, dass in einigen Studien nachgewiesen wurde, dass eine erfolgreiche Erholung der Lunge nach längerer (> 28 Tage) V-V-ECMO-Unterstützung möglich war [82, 104]. Die Entscheidung über die Dauer der ECMO-Unterstützung wird durch viele sekundäre Komplikationen wie Nierenfunktionsstörungen, Blutungen oder andere Organversagen während der ECMO erschwert. Der Nutzen der Thorax-CT bei der Bestimmung der Therapiebegrenzung während der V-V-ECMO bleibt unbekannt [86]. Über eine Lungentransplantation wurde bei einigen COVID-19-Patienten mit COVID-19-bezogener ARDS und ECMO berichtet, aber diese Therapieoption kann nur bei einer sehr ausgewählten Gruppe von Patienten in Betracht gezogen werden [105, 106]. Aufgrund der Erfahrungen im UKMD zeigte sich, dass die meisten COVID-19-Patienten nach 17 Tagen von der ECMO entwöhnt werden konnten. Bei längerer Unterstützung ist die Prognose aussichtslos. In solchen Fällen erfolgte das Beenden der ECMO-Unterstützung immer in Form einer individuellen Einzelfallentscheidung durch das interdisziplinäre Behandlungsteam. In den Fällen, in denen die Therapie beendet wurde, kam es zu einer limitierenden und nicht kausal behandelbaren schweren Komplikation wie Hirnblutung, Lungenblutung, Blutung aus anderen Organen oder Hämatothorax. In einigen Fällen wurde im Rahmen einer ECMO-Langzeitbehandlung von mehr als 4 Wochen mit schwerem Verlauf von COVID-19 in einem interdisziplinären Team von Intensivmedizinern, Pulmologen und Thoraxchirurgen anhand von CT-Verlaufsaufnahmen festgestellt, dass keine Erholung der Lunge eingetreten und das Organ strukturell zerstört war. Dann erfolgte eine Therapiebegrenzung, teilweise auch erst durch die Kombination mit einer weiteren neuen Komplikation.

Die Anwendung einer ECMO beginnt mit der Anlage von Kanülen, die mit dem Schlauchsystem verbunden werden, um das Blut durch den Oxygenator zirkulieren zu lassen. Bereits bei der Kanülierung treten die ersten Komplikationen im Zusammenhang mit ECMO auf. In den meisten Fällen ist die Kanülierung der ausgewählten Venen mittels der Seldinger-Technik erfolgreich, aber es ist immer notwendig, die Position der Kanülen mit einem nachfolgenden Röntgenbild zu überprüfen. Die falsche Position der Kanüle kann zu fatalen Komplikationen führen und muss sofort korrigiert werden. Einige Fehlanlagen sind in Abbildung 11 dargestellt.

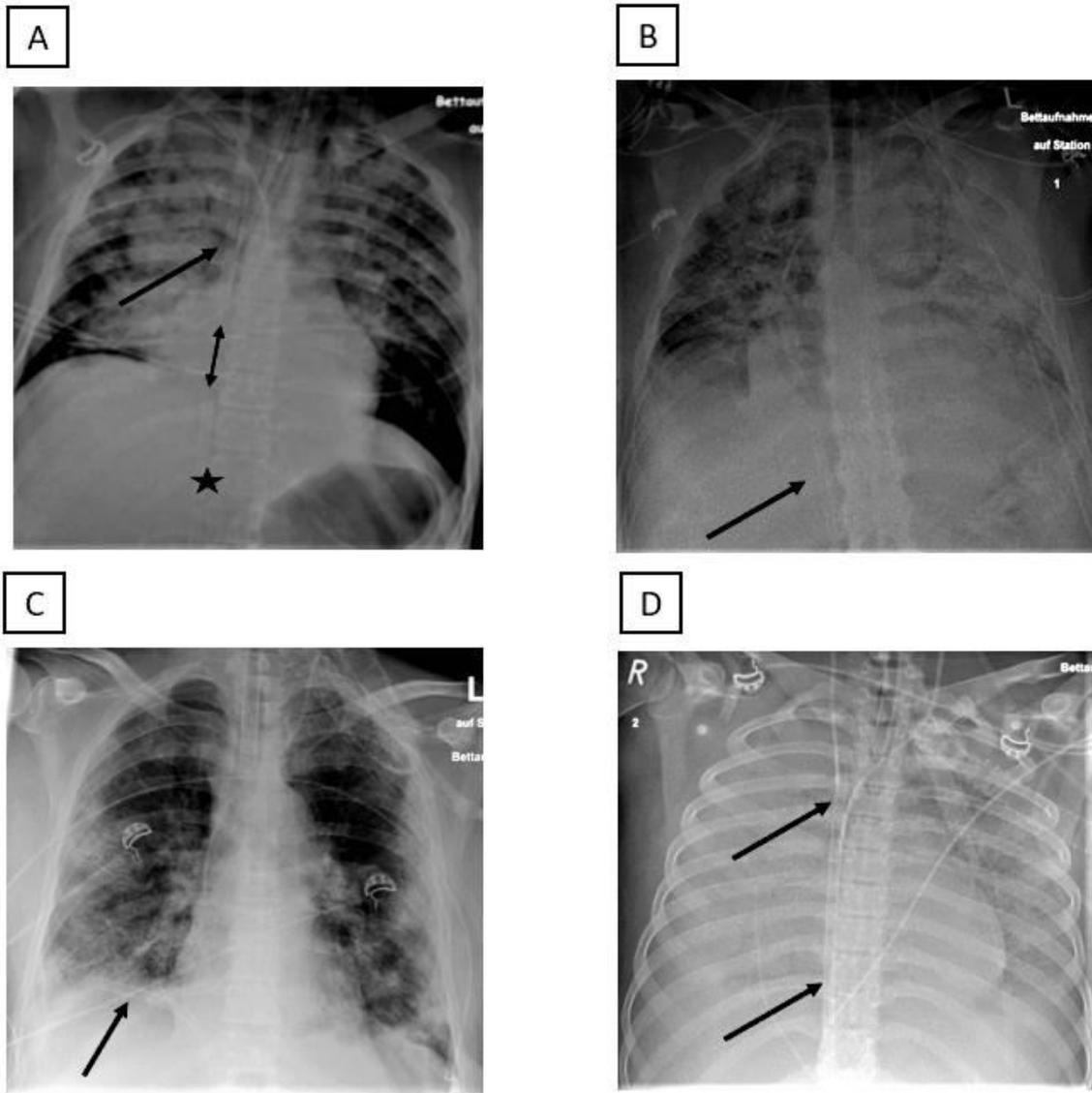


Abbildung 11: Fehllagen der ECMO-Kanülen bei COVID-19 Patienten

A) Die Zuflusskanüle (Pfeile) über eine Vena jugularis interna rechts und Abflusskanüle (Sternchen) über eine Vena femoralis wurden zu tief vorgeschoben, sodass der Abstand (2 x Pfeile) zwischen den Kanülen zu klein ist. B) Die Zuflusskanüle (Pfeile) über eine Vena femoralis wurden nicht tief genug vorgeschoben, sodass sie nicht im rechten Vorhof liegt. C) Die Zuflusskanüle (Pfeile) über eine Vena femoralis wurde umgeschlagen, sodass sie in der Vena hepatica liegt. D) Die Zuflusskanüle (Pfeile) über eine Vena femoralis wurde zu tief vorgeschoben, sodass sich die Kanülenspitze in der Vena cava superior befindet.

Bei einer erschwerten Kanülierung der Vena femoralis oder bei der Fehlpunktion der Arteria femoralis können sich Komplikationen wie Hüfthämatom, retroperitoneales Hämatom, akute Ischämie der unteren Extremität und ein Kompartmentsyndrom entwickeln. Auch bei erschwerter Kanülierung der Vena jugularis interna oder bei der Fehlpunktion der Arteria carotis interna sind Komplikationen wie ein Hämatom im Hals, Hämoperikard oder Hämatothorax möglich. Der Zugang zu einer Vene kann manchmal schwierig sein. Um die Komplikationen bei perkutanem Ansatz zu vermeiden, wird daher eine Ultraschalluntersuchung während der Kanülierung durchgeführt [107]. In vorliegender Studie hatten 12,9 % der Fälle Komplikationen durch Kanülierung (vor allem ein Hämatom im Leistenbereich). Solch eine Komplikation ist mit etwa der gleichen Häufigkeit in beiden Patientengruppen aufgetreten [6 (18,2 %) vs. 5 (9,6 %), $p = 0,251$]. Bei einem Patienten konnte die Entwicklung einer Ischämie der unteren Extremitäten und eines Kompartmentsyndroms infolge einer großen Einblutung beobachtet werden. Im ELSO-Bericht 2017 wurden Komplikationen während Anwendung der V-V-ECMO bei Erwachsenen in folgenden Raten beobachtet: Blutungskomplikationen bei der Kanülierung (12,5 %), Beinischämie (1 %) und Kompartmentsyndrom (0,3 %) [54].

Um einen ausreichenden Fluss der ECMO zu gewährleisten, müssen Antikoagulantien wie Heparin und Argatroban verwendet werden, um eine Thrombose im Oxygenator oder dem gesamten Schlauchsystem zu verhindern.

Die Langzeitanwendung von Heparin führt zu einem Antithrombin-Mangel, was eine Heparin-Resistenz verursachen kann. Das Antithrombin wurde in beiden Gruppen ab einem Spiegel-Abfall unter 70 % übertragen, aber COVID-19-Patienten hatten weniger Heparin-Resistenzen und benötigten dadurch weniger Antithrombin-Substitutionen (Tab. 3). Antithrombin ist das Heparin-bindende Protein und seine Reaktivität mit Gerinnungse proteasen wird durch das Heparin deutlich verbessert [108].

Während einer ECMO-Unterstützung ist es oft sehr schwierig, das notwendige Gleichgewicht zwischen Hypokoagulation und Thromboseneigung des ECMO-Systems zu gewährleisten. In der vorliegenden Studie trat die Thrombose des ECMO-Systems mit der Notwendigkeit des Wechsels bei den COVID-19-Patienten häufiger auf, obwohl das statistisch nicht signifikant war [4 (12,1 %) vs. 11 (21,2 %), $p = 0,287$]. Barbaro et al. meldeten einen ECMO-Systemwechsel von 9-17 % bei COVID-19 Patienten [66]. In einer anderen Studie

von Bemtgen et al. wurde ein ECMO-Systemwechsel aufgrund von Thrombusbildung häufiger in der COVID-19-Gruppe registriert, obwohl die gemessenen PTT-Werte in dieser Gruppe vor dem Wechsel signifikant höher gewesen waren (63,64 % vs. 18,18 %, $p = 0,033$) [109]. Dave et al. berichten eine ähnliche Häufigkeit des Oxygenatorwechsels bei beginnender Thrombosierung (57 % (Nicht-COVID-19) vs. 39 % (COVID-19), $p = 0,09$) [82].

Mögliche unerwünschte Folgen der Antikoagulationstherapie sind Blutungskomplikationen. Ein weiteres relevantes Ergebnis der vorliegenden Studie waren die signifikant schwereren Blutungsereignisse in der COVID-19-Gruppe, trotz des hypokoagulativen Status in der Nicht-COVID-19-Gruppe, als die VV-ECMO-Unterstützung begonnen wurde [niedrigere Thrombozytenzahl ($193,6 \pm 151,6$ vs. $294,6 \pm 103,8$, $p = 0,002$) und Fibrinogenniveau ($5,2 \pm 2,3$ vs. $6,7 \pm 2,0$, $p = 0,004$)] und höhere INR [$1,23$ ($1,17-1,46$) vs. $1,17$ ($1,11-1,24$), $p = 0,010$]]. Nachgewiesen wurde die Prävalenz zerebraler [2 (6,1 %) vs. 12 (23,1 %), $p = 0,039$] und endobronchialer [0 vs. 4 (7,7 %), $p = 0,103$] Blutungen in der COVID-19-Gruppe. In anderen Studien traten zerebrale Blutungen bei COVID-19 Patienten an der ECMO mit einer Häufigkeit von 5,0 %-10,5 % auf. Es wurde eine Mortalität von 92 % nach diesen neurologischen Ereignissen gemeldet [66, 110, 111]. Schwere Blutungsereignisse zeigten in der vorliegenden Studie einen tendenziellen Effekt aufs Überleben (OR: 1,839; 95 % KI: 0,776-4,360, $p = 0,167$).

Die ECMO-Unterstützung erfordert im Rahmen der Blutungskomplikationen massive Transfusionen von Blutprodukten. Der Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten war in beiden Kontrollgruppen gleich (Tab. 3), während die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten und frisch gefrorenem Plasma bei Patienten ohne COVID-19 signifikant höher war. Es wurde berichtet, dass die Transfusion von Plasmakomponenten aufgrund der prothrombotischen Tendenz von COVID-19-Patienten und eines signifikanten Rückgangs der Blutspende während der COVID-19-Pandemie vermieden wurde [112]. Die anti- und prokoagulative Therapie innerhalb der ECMO-Unterstützung ist eine enorme Herausforderung, die weitere Studien erfordert.

4.7 Einflussreiche Risikofaktoren und Komplikationen während der ECMO-Unterstützung

Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der ECMO-Unterstützung sollten die wichtigsten Faktoren berücksichtigt werden, die zu einer hohen Mortalität führten. Laut der multivariaten Analyse war die bakterielle Superinfektion mit einer 3,5-fach erhöhten Mortalität assoziiert (OR: 3.460; 95 % KI: 1.009-11.863; $p = 0,046$). Bei 28 (53,8 %) Patienten in der COVID-19-Gruppe zeigte sich im Verlauf eine bakterielle Superinfektion. Die Superinfektion der Lunge war meistens durch die gramnegativen Bakterien verursacht, was auf die nosokomiale Natur der Infektion bei einer langfristigen Beatmung hinweist. In der Studie von Buehler et al. waren bakterielle Lungensuperinfektionen bei COVID-19 ohne ECMO-Unterstützung mit einer längeren Beatmungsdauer verbunden [113]. In dieser Studie wurden im Durchschnitt relevante Lungenpathogene (am häufigsten *Enterococcus* spp., *Enterobacter/Citrobacter* und *Klebsiella* spp.) am 10. Tag des Aufenthaltes auf der Intensivstation nachgewiesen und spiegelten das Spektrum der im Krankenhaus erworbenen Pneumonien oder Ventilator-assoziierten Pneumonien wider [113]. COVID-19-Patienten mit pulmonalen Superinfektionen hatten signifikant mehr Bakteriämie, Virusinfektionen bzw. Virusreaktivierungen (außer SARS-CoV-2), Kolonisierung mit Pilzen und Infektionen mit multiresistenten Erregern sowie ein langfristig erhöhtes CRP ($p < 0,001$).

Die genannten ECMO-Studien enthielten keine Daten bezüglich einer Superinfektion, aber das bakterielle Spektrum in vorliegender Studie ist dem Spektrum ähnlich, das in der Studie von Buehler et al. bei beatmeten COVID-19-Patienten ohne ECMO dargestellt wurde (Abb. 9) [113]. Zudem kann das Vorhandensein eines hohen CRP am 7. Tag der ECMO-Unterstützung auf einen hohen Anteil der Patienten mit einer Superinfektion in dieser Gruppe hinweisen.

Die Inzidenz eines schweren akuten Nierenversagens, das eine kontinuierliche Nierenerersatztherapie während der V-V-ECMO erforderte, wurde bei 35-44 % der COVID-19-Patienten beschrieben [114, 115]. In der vorliegenden Studie litten 50 % der COVID-19-Patienten an einem akuten Nierenversagen: Bei 19,2 % wurde keine Dialyse und bei 30,2 % eine Dialyse durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass ein akutes Nierenversagen, welches ohne kontinuierliche Dialyse behandelt wurde, die Mortalität der Patienten erhöhte, was hauptsächlich COVID-19-Patienten betraf. Diese Patienten hatten er-

höhte Kreatinin- und Harnstoffspiegel, jedoch mit vorhandener Diurese. Ein akutes Nierenversagen wird als unabhängiger stationärer Mortalitätsrisikofaktor bei COVID-19-Patienten beschrieben [116]. Dieses Phänomen wird auf die Tatsache zurückgeführt, dass in der vorliegenden Studie nur ein akutes Nierenversagen ohne Dialyse als erhöhter Mortalitätsfaktor gezeigt wurde, da alle Nierenversagen zu einer hohen Mortalität beitragen, weshalb ein rechtzeitiger Beginn der Dialyse nicht unterschätzt werden sollte. Es ist möglich, dass die Indikationen für die Durchführung einer Dialyse zum Zeitpunkt der COVID-19-Pandemie aufgrund der hohen Belastung des Gesundheitssystems herabgestuft wurden.

In der vorliegenden Analyse wurde herausgefunden, dass die Mortalitätsrate bei COVID-19-Patienten an der ECMO im Vergleich mit den Nicht-COVID-19-Patienten signifikant höher war. Als problematisch ist anzusehen, dass die Patientenkollektive unterschiedlich im Hinblick auf begleitende Erkrankungen und daher schwer vergleichbar sind. Als einen anderen Aspekt sollte noch in Betracht gezogen werden, dass während der COVID-19-Pandemie die ECMO-Verfügbarkeit geringer war. Eine gleichzeitige Nutzung der ECMO-Geräte führte zu einer hohen Arbeitsbelastung. Hervorzuheben ist noch ein weiterer Aspekt: Für einen kurzen Zeitraum musste eine große Anzahl schwerkranker Patienten behandelt werden, weil sie wellenweise in drei Perioden der COVID-19-Pandemie in die Klinik aufgenommen wurden. Dennoch kann basierend auf vorliegender Studie festgehalten werden, dass eine bakterielle Superinfektion der Lunge und schwere Blutungskomplikationen die wichtigsten Risikofaktoren waren, welche die Mortalitätsrate erhöhten. Daraus ergibt sich als eine Schlussfolgerung, dass die genannten Komplikationen für ein besseres Überleben vermieden werden müssen.

5 Zusammenfassung

Seit Anfang der 1990er Jahre wird die V-V-ECMO in der medizinischen Praxis als Routine-methode zur Unterstützung von Patienten mit schwerer ARDS eingesetzt. Mit dem Beginn der COVID-19-Pandemie stieg die Anzahl der Patienten mit schwerem ARDS dramatisch an und erforderte in 10,5-15 % der schweren Fälle ECMO-Verwendung, sodass die Leitlinien für ECMO bei COVID-19 im Jahr 2020 entwickelt wurden. Inzwischen zeigten die veröffentlichten Ergebnisse dieser Behandlung eine hohe Mortalität (35-70 %). Darüber hinaus gab es Unterschiede in Evidenz und Kontraindikationen bei der Entscheidung, die V-V-ECMO anzuwenden. Daher war der Zweck der vorliegenden Studie, Risikofaktoren vor der ECMO-Anwendung zu identifizieren, typische Komplikationen zu untersuchen und Vorschläge zu finden, um die Mortalität von COVID-19-assoziiertem schwerem ARDS unter ECMO zu reduzieren. Analysiert wurde die Effektivität und Sicherheit der ECMO-Unterstützung bei 85 Patienten mit COVID-19 im Vergleich zu anderen Lungeninfektionen. Untersucht wurde das Prä-ECMO-Patientenprofil, was ergeben hat, dass COVID-19-Patienten mit schwerem ARDS als Komorbidität überwiegend eine KHK und arterielle Hypertonie haben, während Patienten mit anderen Lungeninfektionen an hämatologischen Erkrankungen und an einer Immunschwäche litten. Die Komorbidität bei COVID-19 ist wahrscheinlich mit der Coronavirus-Pathogenese über Angiotensin-Rezeptoren verbunden. Das Vorhandensein von KHK bei Patienten mit COVID-19 erhöhte das Mortalitätsrisiko um das 3,3-Fache. Beim Vergleich von Komplikationen bei COVID-19 traten starke Blutungen (hauptsächlich intrazerebrale Blutungen (23,1 %)) sowie bakterielle Superinfektionen (53,8 %) auf, was das Sterberisiko um das 3,6-Fache erhöhte. Das Spektrum der Erreger für eine pulmonale Superinfektion wurde überwiegend durch gramnegative Bakterien im Krankenhaus dargestellt, was auf eine nosokomiale Infektion während der Lungenbeatmung hinweist. Dies wirft die Frage auf, ob eine solche Infektion entweder vorher verhindert wird oder dass die ECMO bei Patienten mit sehr langer Beatmungsdauer als eine relative Kontraindikation gesehen werden sollte. In Bezug auf Antikoagulantien bei COVID-19-Patienten wurde eine aggressivere Verwendung mit PTT-Unterstützung an der oberen Grenze der empfohlenen Parameter festgestellt. Wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für vaskuläre Läsionen aufgrund des Bluthochdrucks besteht, könnte die Anzahl schwerer Komplikationen bei COVID-19 aufgrund einer aggressiven Verwendung von He-

parin steigen. Die genannten Risikofaktoren und Komplikationen verursachten eine hohe Sterblichkeit von 61,5 % innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der ECMO-Unterstützung im Rahmen der schweren ARDS bei COVID-19.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
- [2] Gong S ran, Bao L lin. The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models. *Animal Model Exp Med*. 2018;1:125–33.
- [3] de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14:523–34.
- [4] Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021;13:202.
- [5] Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining ‘host jump’ of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends in Microbiology*. 2015;23:468–78.
- [6] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3.
- [7] Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*. 2015;12:222.
- [8] Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002–2003 epidemic. May RM, McLean AR, Pattison J, Weiss RA, editors. *Phil Trans R Soc Lond B*. 2004;359:1091–105.
- [9] World Health Organization. WHO Director-General’s Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19–11 March 2020. Available online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Zugang am 05 Mai 2022).
- [10] Coronavirus disease (COVID-19). 2021. Zugang am 05.08.2022. <https://covid19.who.int/>.
- [11] Araf Y, Akter F, Tang Y, Fatemi R, Parvez MdSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Virology*. 2022;jmv.27588.
- [12] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395:565–74.
- [13] Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23:3–20.

-
- [14] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450–4.
- [15] Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020;181:894-904.e9.
- [16] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–9.
- [17] Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020;182:429-446.e14.
- [18] HCA Lung Biological Network, Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681–7.
- [19] Wang Y, Wang Y, Luo W, Huang L, Xiao J, Li F, et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci*. 2020;17:1522–31.
- [20] Ye M, Wysocki J, Naaz P, Salabat MR, LaPointe MS, Batlle D. Increased ACE 2 and Decreased ACE Protein in Renal Tubules From Diabetic Mice: A Renoprotective Combination? *Hypertension*. 2004;43:1120–5.
- [21] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8:e21.
- [22] Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Developmental Cell*. 2020;53:514-529.e3.
- [23] Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55:2000688.
- [24] Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:179.
- [25] Docherty A, Harrison E, Green C, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 Apr* [cited 2022 Aug 6]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.23.20076042>
- [26] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–6.

-
- [27] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8:475–81.
- [28] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506.
- [29] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061.
- [30] Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104364.
- [31] Zhou G, Chen S, Chen Z. Back to the spring of 2020: facts and hope of COVID-19 outbreak. *Front Med*. 2020;14:113–6.
- [32] Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92:612–7.
- [33] Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24:154, s13054-020-02880-z.
- [34] Ashbaugh David G, Boyd Bigelow D, Petty Thomas L, Levine Bernard E. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. *The Lancet*. 1967;290:319–23.
- [35] Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 7];307. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
- [36] Peck TJ, Hibbert KA. Recent advances in the understanding and management of ARDS. *F1000Res*. 2019;8:1959.
- [37] 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;342:1301–8.
- [38] Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338:347–54.
- [39] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;282:54.
- [40] Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:327–36.
- [41] Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372:747–55.

-
- [42] Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani D de M, Damiani LP, 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.
- [43] Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NKJ, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36:585–99.
- [44] Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159–68.
- [45] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107–16.
- [46] Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:1671–84.
- [47] Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, van der LEY AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *JASN*. 1997;8:1959–65.
- [48] Gibbon, J H Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota medicine*. 1954;37,3:171–85.
- [49] Hill JD, O’Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome): Use of the Bramson Membrane Lung. *N Engl J Med*. 1972;286:629–34.
- [50] Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:295–305.
- [51] Ma X, Liang M, Ding M, Liu W, Ma H, Zhou X, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 2];26. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/925364>
- [52] Ratnani I, Tuazon D, Zainab A, Uddin F. The Role and Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critical Care. *Methodist DeBaKey Cardiovascular Journal*. 2018;14:110.
- [53] Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152:20–32.
- [54] Sorokin V, MacLaren G, Vidanapathirana PC, Delnoij T, Lorusso R. Choosing the appropriate configuration and cannulation strategies for extracorporeal mem-

-
- brane oxygenation: the potential dynamic process of organ support and importance of hybrid modes: Choosing the Appropriate Configuration and Cannulation Strategies. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:75–83.
- [55] Abrams D, Bacchetta M, Brodie D. Recirculation in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*. 2015;61:115–21.
- [56] Napp LC, Kühn C, Hoeper MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol*. 2016;105:283–96.
- [57] Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal Life Support for 100 Adult Patients With Severe Respiratory Failure: *Annals of Surgery*. 1997;226:544–66.
- [58] Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, et al. Referral to an Extracorporeal Membrane Oxygenation Center and Mortality Among Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1). *JAMA*. 2011;306:1659.
- [59] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Resp Res*. 2019;6:e000420.
- [60] Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche JD, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9:69.
- [61] for the VENTILA Group, Nin N, Muriel A, Peñuelas O, Brochard L, Lorente JA, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43:200–8.
- [62] Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, Lo Coco V, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. *Crit Care*. 2020;24:205.
- [63] Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting Survival after Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1374–82.
- [64] Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). COVID-19 Interim Guidelines. A consensus document from an international group of interdisciplinary ECMO providers. Available from: https://www.else.org/Portals/0/Files/pdf/guidelines%20elso%20covid%20for%20web_Final.pdf.
- [65] Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO Journal*. 2020;66:707–21.
- [66] Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Combes A, Agerstrand C, Annich G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the

-
- international Extracorporeal Life Support Organization Registry. *The Lancet*. 2021;398:1230–8.
- [67] Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22:35–42.
- [68] Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet*. 2020;396:1071–8.
- [69] Bertini P, Guarracino F, Falcone M, Nardelli P, Landoni G, Nocci M, et al. ECMO in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36:2700–6.
- [70] Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, Bein T, Windisch W, Meybohm P, et al. High In-Hospital Mortality Rate in Patients with COVID-19 Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation in Germany: A Critical Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:991–4.
- [71] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1054–62.
- [72] Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:1107–10.
- [73] Benson M, Junger A, Fuchs C, Quinzio L, Böttger S, Jost A, et al. [No title found]. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2000;16:211–7.
- [74] Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*. 2009;42:377–81.
- [75] Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O’Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *Journal of Biomedical Informatics*. 2019;95:103208.
- [76] Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin, a new diagnostic and prognostic marker for severe infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 1998;4:237–41.
- [77] Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease [Internet]. In Review; 2020 Mar [cited 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-18079/v1>
- [78] Joshi H, Flanagan M, Subramanian R, Drouin M. Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP) Score for COVID-19 Patients Treated with ECMO. *ASAIO Journal*. 2022;68:486–91.

-
- [79] Fry DL, Hyatt RE. Pulmonary mechanics. *The American Journal of Medicine*. 1960;29:672–89.
- [80] Köppen J, Hartl K, Maier CB. Health workforce response to Covid-19: What pandemic preparedness planning and action at the federal and state levels in Germany?: Germany's health workforce responses to Covid-19. *Int J Health Plann Mgmt*. 2021;36:71–91.
- [81] Gräsner JT, Hannappel L, Zill M, Alpers B, Weber-Carstens S, Karagiannidis C. COVID-19-Intensivpatienten: Innerdeutsche Verlegungen. *Dtsch Arztebl* 117: A-2321 / B-1959, 2020.
- [82] Dave SB, Rabinowitz R, Shah A, Tabatabai A, Galvagno SM, Mazzeffi MA, et al. COVID-19 outcomes of venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure vs historical cohort of non-COVID-19 viral infections. *Perfusion*. 2022;026765912211056.
- [83] Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex Differences in Mortality From COVID-19 Pandemic. *JACC: Case Reports*. 2020;2:1407–10.
- [84] Widmeier E, Wengenmayer T, Maier S, Benk C, Zotzmann V, Staudacher DL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation during the first three waves of the coronavirus disease 2019 pandemic: A retrospective single-center registry study. *Artificial Organs*. 2022;46:1876–85.
- [85] Magunia H, Lederer S, Verbuecheln R, Gilot BJ, Koeppen M, Haeberle HA, et al. Machine learning identifies ICU outcome predictors in a multicenter COVID-19 cohort. *Crit Care*. 2021;25:295.
- [86] Badulak J, Antonini MV, Stead CM, Shekerdemian L, Raman L, Paden ML, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO Journal*. 2021;67:485–95.
- [87] Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13:1833–9.
- [88] Roch A, Hraiech S, Masson E, Grisoli D, Forel JM, Boucekine M, et al. Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center. *Intensive Care Med*. 2014;40:74–83.
- [89] Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, Reuben A, Lisman T, Lee WM. Thrombocytopenia Is Associated With Multi-organ System Failure in Patients With Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14:613-620.e4.
- [90] Lisman T, Leebeek FWG. Hemostatic Alterations in Liver Disease: A Review on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *Dig Surg*. 2007;24:250–8.
- [91] Vidal-Cevallos P, Higuera-De-La-Tijera F, Chávez-Tapia NC, Sanchez-Giron F, Cerda-Reyes E, Rosales-Salyano VH, et al. Lactate-dehydrogenase associated with mortal-

-
- ity in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Annals of Hepatology*. 2021;24:100338.
- [92] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgwood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19:102537.
- [93] Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*. 2020;7:e671–8.
- [94] Shakoor A, Chen S, Hyde J, Wu B, Toy B, Chang S, et al. Utility of D-dimers in COVID-19 Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 2];Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/MAT.0000000000001775>
- [95] Mang S, Kalenka A, Broman LM, Supady A, Swol J, Danziger G, et al. Extracorporeal life support in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: A EuroELSO international survey. *Artif Organs*. 2021;45:495–505.
- [96] Shah A, Pasrija C, Kronfli A, Essien EO, Zhou Y, Brigante F, et al. A Comparison of Anticoagulation Strategies in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*. 2022;68:738–43.
- [97] Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care*. 2020;24:19.
- [98] Delmas C, Jacquemin A, Vardon-Bounes F, Georges B, Guerrero F, Hernandez N, et al. Anticoagulation Monitoring Under ECMO Support: A Comparative Study Between the Activated Coagulation Time and the Anti-Xa Activity Assay. *J Intensive Care Med*. 2020;35:679–86.
- [99] Wu MY, Chang YS, Huang CC, Wu TI, Lin PJ. The impacts of baseline ventilator parameters on hospital mortality in acute respiratory distress syndrome treated with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017;17:181.
- [100] The ReVA Research Network and the PROVE Network Investigators, Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP, Bein T, Brochard L, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Med*. 2016;42:1672–84.
- [101] Chiu LC, Hu HC, Hung CY, Chang CH, Tsai FC, Yang CT, et al. Dynamic driving pressure associated mortality in acute respiratory distress syndrome with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2017;7:12.
- [102] Di Nardo M, Dalle Ore A, Starr J, Cecchetti C, Amodeo A, Testa G. Ethics and extracorporeal membrane oxygenation during coronavirus disease 2019 outbreak. *Perfusion*. 2020;35:562–4.

-
- [103] Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8:518–26.
- [104] Dreier E, Malfertheiner MV, Dienemann T, Fisser C, Foltan M, Geismann F, et al. ECMO in COVID-19—prolonged therapy needed? A retrospective analysis of outcome and prognostic factors. *Perfusion*. 2021;36:582–91.
- [105] Lang C, Jaksch P, Hoda MA, Lang G, Staudinger T, Tschernko E, et al. Lung transplantation for COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome in a PCR-positive patient. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8:1057–60.
- [106] Cypel M, Keshavjee S. When to consider lung transplantation for COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8:944–6.
- [107] Benassi F, Vezzani A, Vignali L, Gherli T. Ultrasound Guided Femoral Cannulation and Percutaneous Perfusion of the Distal Limb for VA ECMO: DISTAL LIMB PERFUSION FOR VA ECMO. *J Card Surg*. 2014;29:427–9.
- [108] Rezaie AR, Giri H. Anticoagulant and signaling functions of antithrombin. *J Thromb Haemost*. 2020;18:3142–53.
- [109] Bemtgen X, Zotzmann V, Benk C, Rilinger J, Steiner K, Asmussen A, et al. Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51:301–7.
- [110] Kannapadi NV, Jami M, Premraj L, Etchill EW, Giuliano K, Bush EL, et al. Neurological Complications in COVID-19 Patients With ECMO Support: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart, Lung and Circulation*. 2022;31:292–8.
- [111] Arachchilage DJ, Rajakaruna I, Scott I, Gaspar M, Odho Z, Banya W, et al. Impact of major bleeding and thrombosis on 180-day survival in patients with severe COVID-19 supported with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in the United Kingdom: a multicentre observational study. *Br J Haematol*. 2022;196:566–76.
- [112] Doyle AJ, Danaee A, Furtado CI, Miller S, Maggs T, Robinson SE, et al. Blood component use in critical care in patients with COVID-19 infection: a single-centre experience. *Br J Haematol*. 2020;191:382–5.
- [113] Buehler PK, Zinkernagel AS, Hofmaenner DA, Wendel Garcia PD, Acevedo CT, Gómez-Mejía A, et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Reports Medicine*. 2021;2:100229.
- [114] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, Aeddula NR, Bathini T, Watthanasuntorn K, et al. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Meta-Analysis. *JCM*. 2019;8:981.

-
- [115] Roberts SH, Goodwin ML, Bobba CM, Al-Qudsi O, Satyapriya SV, Tripathi RS, et al. Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation: implications in the COVID-19 era. *Perfusion*. 2021;026765912110425.
- [116] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020;97:829–38.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Wippermann danke ich für das Überlassen des Themas und die Möglichkeit in der Klinik für Herz-Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg promovieren zu können.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Maximilian Scherner. Mit seiner tatkräftigen Unterstützung, seiner fachlichen Kompetenz und seinen vielen Hinweisen und Ratschlägen zum Verfassen der Dissertation hat er einen wesentlichen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei den Kollegen der anästhesiologischen Intensivstation Herrn Dr. med. Prätsch und Herrn Prof. Hachenberg bedanken, die mir einen Zugang für die Datenerhebung gewährleisteten hatten, sowie M. Sc. Anke Lux, die unschätzbare Hilfe im statistischen Rechnen geleistet hatte.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für den stetigen Rückhalt. Durch ihre liebevolle Unterstützung haben sie mir eine sorgenfreie Studienzeit ermöglicht und mir bei jedwedem Vorhaben beigestanden.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Analyse der Ergebnisse von Patienten mit Coronavirus-Krankheit-2019 und Notwendigkeit einer veno-venösen ECMO bei akutem Lungenversagen

in der Klinik für Herz-Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von- Guericke-Universität Magdeburg unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Maximilian Scherner ohne sonstige Hilfe durchgeführt und die Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 24.06.2023

Boris Kuzmin

Publikationsverzeichnis

Boris Kuzmin

Publikation zur Dissertation

1. Boris Kuzmin, Arevik Movsisyan, Florian Praetsch, Thomas Schilling, Anke Lux, Mohammad Fadel, Thorsten Staack, Faranak Azizzadeh, Julia Crackau, Olaf Keyser, George Awad, Thomas Hachenberg, Jens Wippermann, Maximilian Scherner: Outcomes of patients with coronavirus disease versus other lung infections requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation, 2023, Heliyon, DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17441, Impact Faktor 3,7.

Kongressbeitrag zur Dissertation

1. Boris Kuzmin, Arevik Movsisyan, Faranak Azizzadeh, Florian Praetsch, Olaf Keyser, Mohammad Fadel, Ingo Slottosch, Fridtjof Scholz, Jens Wippermann, Maximilian Scherner: The death predictors in patients with COVID-19 on venovenous ECMO. 52. Jahrestagung der DGTHG, 11.-14.02.2023, Thorac Cardiovasc Surg 2023; 71(S 01): S1-S72, DOI: 10.1055/s-0043-1761781

Darstellung des Bildungsweges



Persönliche Daten

Geburtsdatum: 16.07.1985
Geburtsort: Nowosibirsk, UdSSR
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: russisch

Schulbildung

1992 – 2001 Grundsule in Ostjazk, Region Nowosibirsk, Russland
2001 – 2003 Mittelschule in Kob-Kordon, Region Nowosibirsk, Russland

Hochschulausbildung

09/2003 – 06/2009 Studium der Medizin an der Staatlichen Medizinischen Universität, Nowosibirsk. Studienschwerpunkt: Arzt in der Fachrichtung „Allgemeinmedizin“

Berufsausbildung

08/2009 – 06/2010 Assistenzarzt für Allgemein Chirurgie, Kujbyschew, Region Nowosibirsk
09/2010 – 11/2010 Assistenzarzt für Herzchirurgie, Forschungsinstitut für Transplantologie und künstliche Organe nach Akademiker V. Shumakov, Moskau, Russland

12/2010 – 12/2013	Assistenzarzt für Nephrologie, Dialysezentrum Unifarm, Krasnogorsk, Region Moskau (Zusatzweiterbildung Nephrologie: 02/2011 – 05/2011, Moskauer Regionalforschungsinstitut nach M. F. Vladimirsky Moskau)
02/2012 – 11/2013	Assistenzarzt für Herz- und Gefäßchirurgie, Nationales Medizinisch-Chirurgisches Zentrum von N. I. Pirogow, Moskau, Russland
05/2014	Hospitation, Klinik für Herz – Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg
10/2014 – 07/2021	Assistenzarzt für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg.
08/2021 – bis jetzt	Facharzt für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg.
Zertifikate/Kurse	
2019, 2023	Zertifizierung zum Prüfarzt für klinische Studien des Zentrums für klinische Studien (ZKS), Magdeburg
2020	Allgemeine Fachkunde Strahlenschutz
Zusatzqualifikationen	
Sprachkenntnisse	Deutsch – fortgeschritten (C1 - Goethe-Institut-Zertifikat)
	Englisch – gut (5.5 – IELTS, B2)
	Russisch – Muttersprache (C2)
Softwarekenntnisse	Office-Programme, SPSS (Statistik)