

S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz Version 2.0 AWMF-Reg.Nr. 001-021

Haupteditor

Falk Fichtner, Felicitas Grundeis, Margarethe Grupp, Friedrich Hohmann

Die gesamte aktualisierte Leitlinie ist in der MAGICapp online einsehbar unter:

<https://app.magicapp.org/#/guideline/6473>



AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

1. Aktualisierung der S3-Leitlinie siehe: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/001-021.html>

Kontakt

Dr. med. Falk Fichtner
Liebigstraße 20, Haus 4, 04103 Leipzig
beatmungsleitlinie@medizin.uni-leipzig.de
+49 341 9717704

Inhalt

Zusammenfassung der Empfehlungen	5
Detaillierte Darstellung aller neuen und geänderten Empfehlungen	23
II Indikationen und Alternativen der invasiven Beatmung	23
2.1 Akute respiratorische Insuffizienz	23
2.2 Polytrauma	47
2.3 Quantitative Bewusstseinsstörung	48
2.4 Unheilbare Erkrankungen	48
III Wahl des Beatmungsverfahrens	55
3.1 Neuromuskuläre Blockade und Spontanatmung.....	58
3.2 Kontrollierte Beatmungsmodi.....	67
3.3 Spontanatmung ermöglichende Modi.....	67
3.4 Hybride Beatmungsmodi.....	80
3.5 Spezielle Beatmungsmodi	80
IV Einstellung der Beatmungsparameter	104
4.1 Kontextkapitel: Zielparameter für Monitoring	104
4.2 PEEP.....	105
4.2.1 Höhe des PEEP	105
4.2.2 Rekrutierungsmanöver	110
4.2.3 Einstellung des PEEP.....	117
4.3 FiO ₂	123
4.4 Tidalvolumen.....	126
4.5 Inspiratorischer Beatmungsdruck.....	126
4.6 I:E-Verhältnis.....	135
4.7 Beatmungsfrequenz	135
V Begleitende Therapien	136
5.1 Sedierung/Analgesie/Delir	136
5.2 Mobilisation und Lagerungstherapie.....	137
5.3 Ernährung	150
5.4 Prävention von VAP/VAE.....	156
5.5 Tracheotomie	170
5.6 Medikamentöse Therapien.....	182
5.6.1 Antioxidantien	182
5.6.2 Beta-Rezeptor-Agonisten.....	185
5.6.3 Surfactant	186
5.6.4 Flüssigkeitstherapie.....	188
5.6.5 Transfusion	190
5.6.6 Inhalative Vasodilatoren	190
5.6.7 Kortikosteroide	198

VI Extrakorporale Gasaustauschverfahren	202
VII Entwöhnung von der invasiven Beatmung	219
7.1 Weaning-Klassifikation.....	219
7.2 Weaning-Protokolle	224
7.3 Weaning-Prädiktoren	227
VIII Spezifische Langzeitfolgen	233
8.1 Folgezustände und Einschränkungen.....	233
8.2 Anschlusstherapie und Versorgungskonzepte	239
Referenzen	242

Zusammenfassung der Empfehlungen

Die gesamte aktualisierte Leitlinie ist online einsehbar unter: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6473>

Die nachfolgende Übersicht stellt alle Empfehlungen der Leitlinie im Format der MAGICapp dar.

Farbliche Kodierung zur Erleichterung der Durchsicht:

- Graue Schriftfarbe** -> aus der ersten Version unverändert übernommene Empfehlung
Schwarze Schriftfarbe -> neue oder geänderte Empfehlung

II Indikationen und Alternativen der invasiven Beatmung

2.1 Akute respiratorische Insuffizienz

Schwach

Wir schlagen vor, Patient:innen mit schwerer akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO₂/FiO₂ < 100mmHg) primär invasiv zu beatmen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 75%, Fachgesellschaften 87%*

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit milder bis moderater akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO₂/FiO₂ 100-300mmHg) primär eine nicht-invasive Atmungsunterstützung (NIV, CPAP oder HFNO) anzuwenden.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 97%, Fachgesellschaften 100%.*

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz aufgrund eines kardiogenen Lungenödems einen Therapieversuch mit CPAP (bei zusätzlicher Hyperkapnie primär NIV) durchzuführen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.*

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit COVID-19 und akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz für die nichtinvasive Atmungsunterstützung primär NIV/CPAP und alternativ HFNO einzusetzen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.*

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz nach chirurgischen Eingriffen (Herz-, Thorax-, Abdominalchirurgie) und fehlenden Kontraindikationen einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz nach kardiochirurgischen Eingriffen alternativ zur NIV einen Therapieversuch mit HFNO durchzuführen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.*

Stark

Wir empfehlen, bei akutem hyperkapnischen respiratorischen Versagen aufgrund einer schweren COPD-Exazerbation mit einem arteriellen pH < 7,35 einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 96%

Schwach

Wir schlagen vor, bei Kindern mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz, die sich unter konventioneller Sauerstofftherapie verschlechtern, einen zeitlich begrenzten Versuch mit NIV durchzuführen, falls keine eindeutigen Indikationen für eine Intubation bestehen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

2.2 Polytrauma

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei polytraumatisierten Patient:innen mit Apnoe oder Schnappatmung (Atemfrequenz < 6) präklinisch eine Notfallnarkose, eine endotracheale Intubation und eine invasive Beatmung durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Bei polytraumatisierten Patient:innen schlagen wir bei folgenden Indikationen präklinisch eine Notfallnarkose, eine endotracheale Intubation und eine invasive Beatmung vor:

- Hypoxie (SpO₂ < 90 %) trotz Sauerstoffgabe und nach Ausschluss eines Spannungspneumothorax
- schweres SHT (GCS < 9)
- schweres Thoraxtrauma mit respiratorischer Insuffizienz (Atemfrequenz ≥ 30/min, altersadaptiert bei Kindern)

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei polytraumatisierten Patient:innen mit Thoraxtrauma bei moderater Hypoxie (SpO₂ ≥ 90%) trotz adäquater Analgesie und suffizienter O₂-Insufflation nach Ausschluss von Kontraindikationen auf der Intensivstation einen Therapieversuch mit nicht-invasiver Beatmung zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

2.3 Quantitative Bewusstseinsstörung

2.4 Unheilbare Erkrankungen

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei Patient:innen mit palliativer Versorgung die Therapieoptionen einer nicht-invasiven Atmungsunterstützung und invasiven Beatmung frühzeitig zur Klärung des Patient:innenwillens mit den Patient:innen und den Angehörigen zu besprechen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Wir schlagen vor, für Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz, bei denen eine Verfügung gegen eine Intubation („do-not-intubate“, DNI) vorliegt, eine nicht-invasive Atmungsunterstützung (NIV oder HFNO) zu erwägen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 96%*

III Wahl des Beatmungsverfahrens

3.1 Neuromuskuläre Blockade und Spontanatmung

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen: Kein Einsatz einer neuromuskulären Blockade bei Patient:innen in der Frühphase (≤ 48 h) eines moderat bis schweren ARDS.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 80%, Fachgesellschaften 91%*

Schwach

Wir schlagen vor, frühzeitig (innerhalb der ersten 48h nach Intubation) eine unterstützende Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung unabhängig von Ursache und Art der zugrunde liegenden respiratorischen Insuffizienz einzusetzen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 95%, Fachgesellschaften 100%*

3.2 Kontrollierte Beatmungsmodi

VCV vs. PCV

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz können sowohl druck- als auch volumenkontrolliert beatmet werden. Wir können keine Empfehlung für oder gegen eine der beiden kontrollierten Beatmungsformen abgeben.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

3.3 Spontanatmung ermöglichende Modi

Tidalvolumenunterstützende Modi

Unveränderte Empfehlung: Es kann keine Empfehlung für oder gegen A/C-Beatmung oder PSV-Beatmung im Vergleich zu einer kontrollierten Beatmung unabhängig von der zu Grunde liegenden Beatmungsindikation ausgesprochen werden.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz einer chaotisch variierten druckunterstützten Beatmung abgeben.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 90%, Fachgesellschaften 96%*

Atemminutenvolumenunterstützende Modi

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit akutem hypoxämischem respiratorischem Versagen die Anwendung einer druckkontrollierten Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration bei fehlenden Kontraindikationen zu erwägen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Adaptive Modi

Schwach

Wir schlagen vor, den Einsatz einer teil- oder vollautomatisierten Beatmung zu erwägen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 76%, Fachgesellschaften 85%*

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz den Einsatz einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung zu erwägen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 88%, Fachgesellschaften 92%*

Schwache Empfehlung gegen

Wir schlagen vor, bei Patienten mit ARI keine fluss- und volumenunterstützte Beatmung einzusetzen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Niedrig
Konsensstärke: Delegierte 86%, Fachgesellschaften 86%*

3.4 Hybride Beatmungsmodi

Unveränderte Empfehlung: Wir können aufgrund fehlender Daten derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung hybrider Beatmungsverfahren geben.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

3.5 Spezielle Beatmungsmodi

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen: Keine Hochfrequenzbeatmung bei erwachsenen Patient:innen mit ARDS.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

IV Einstellung der Beatmungsparameter

4.1 Kontextkapitel: Zielparameter für Monitoring

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein Monitoring mindestens bestehend aus kontinuierlicher Pulsoximetrie, EKG, und Blutdrucküberwachung durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, eine Kapnometrie/-grafie im Rahmen der Intubation zur Kontrolle der endotrachealen Tubuslage durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, eine Kapnometrie oder -grafie mit zur Steuerung der Ventilatoreinstellung und Überwachung der Beatmung zu nutzen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, zur Erreichung der angestrebten niedrigen Beatmungsvolumina bzw. -drücke eine permissive Hyperkapnie innerhalb definierter Grenzen zuzulassen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz die Beatmungsparameter (Beatmungsdrücke, Tidalvolumen, PEEP, I:E Verhältnis, Beatmungsfrequenz, Fluss-Zeitkurven) kontinuierlich zu überwachen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen bei invasiv beatmeten Patienten die regelmäßige Kontrolle der arteriellen Blutgase.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Starke Empfehlung gegen

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und Hinweisen auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion den Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters oder der Echokardiographie zur Steuerung der Therapie zu erwägen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

4.2 PEEP

4.2.1 Höhe des PEEP

Schwach

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit mildem ARDS eine orientierende Einstellung des PEEP mit Hilfe der FiO₂/niedrig-PEEP-Tabelle des ARDS-Netzwerks zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 91%

Stark

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen die Anwendung eines höheren PEEP bei Patient:innen mit moderatem und schwerem ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch
Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 91%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, Patient:innen mit moderatem und schwerem ARDS auch bei Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (ICP) mit einem höheren PEEP zu beatmen, wobei dann ICP und zerebraler Perfusionsdruck (CPP) kontinuierlich zu überwachen sind.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen einen extrinsischen PEEP in der Höhe von bis zu 85% des intrinsischen PEEP anzuwenden.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

4.2.2 Rekrutierungsmanöver

Starke Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Keine Durchführung von prolongierten (>60s) Rekrutierungsmanövern.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%

Schwache Empfehlung gegen

Wir schlagen vor: Keine routinemäßige Durchführung von kurzen (≤ 60 s) Rekrutierungsmanövern.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%.

4.2.3 Einstellung des PEEP

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit moderatem oder schwerem ARDS die Einstellung des PEEP mit Hilfe einer in der Tabelle vorgeschlagenen bettseitigen Methoden zu individualisieren.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 96%, Fachgesellschaften 95%

4.3 FiO₂

Schwach

Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patient:innen eine SaO₂/SpO₂ von 92-96% anzustreben bzw. einen paO₂ zwischen 70-90 mmHg (9.3-12 kPa) anzustreben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 90%, Fachgesellschaften 91%

4.4 Tidalvolumen

Stark

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen, Patient:innen mit ARDS mit einem Tidalvolumen um 6 ml/kg IBW (4-8ml/kg IBW) zu beatmen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen die invasive Beatmung von Patient:innen ohne ARDS mit einem V_T von 6 – 8 ml/kg Standard-KG.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 84%, Fachgesellschaften 96%

4.5 Inspiratorischer Beatmungsdruck

Stark

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen, bei der invasiven Beatmung von Patient:innen mit ARDS den Plateaudruck (P_{plat}) ≤ 30 cmH₂O zu halten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung von Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz den Plateaudruck (P_{plat}) ≤ 30 cmH₂O zu halten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung von Patient:innen mit ARDS eine inspiratorische Druckdifferenz von ≤ 14 cmH₂O anzustreben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 100%

4.6 I:E-Verhältnis

Schwach

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen bei Patient:innen mit hypoxämischem respiratorischen Versagen eine Beatmung mit verlängerter Inspirationszeit (I:E 1:1 bis 1:1,5) vor.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei der Einstellung des Atemzeitverhältnisses die Charakteristik der Druck- und Flusskurven, die vom Beatmungsgerät dargestellt werden, zu berücksichtigen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patient:innen mit hyperkapnischem respiratorischem Versagen mit Zeichen der expiratorischen Flusslimitierung das I:E Verhältnis so anzupassen, dass bei gleichzeitigem Erhalt eines ausreichenden Tidal- und Atemminutenvolumens eine möglichst lange Expirationsphase resultiert.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwache Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor: Keine Anwendung einer Beatmung mit inversem Atemzeitverhältnis (Inspirationszeit > Expirationszeit) bei Patient:innen mit hypoxämischem respiratorischen Versagen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

4.7 Beatmungsfrequenz



Information

In der systematischen Recherche konnte keine hochwertige Literatur identifiziert werden, die einen Zielbereich für die Einstellung der Beatmungsfrequenz beschreibt, der mit einer Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte einhergeht. Innerhalb der Leitliniengruppe ließ sich ebenfalls kein Konsens zum Nutzen der Formulierung eines konkreten Zielbereichs für die Atemfrequenz erzielen.

Deshalb liegt ein **erklärter Dissens** bezüglich der Einstellung der Beatmungsfrequenz vor.

V Begleitende Therapien

5.1 Sedierung/Analgesie/Delir



Information

Deziierte Empfehlungen zu Sedierung, Analgesie und Delirmanagement von Patient:innen auf der Intensivstation wurden in der entsprechenden S3-Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie)" (AWMF-Registernummer 001 - 012, Stand 31.03.2021) erstellt.[8]

In einer aktualisierten Literaturrecherche konnten durch die Leitliniengruppe keine relevanten neuen Studien identifiziert werden, weshalb zur Vermeidung von Redundanzen auf die oben genannte Leitlinie verwiesen wird.

5.2 Mobilisation und Lagerungstherapie



Information

Mobilisation

Deziierte Empfehlungen zur Mobilisation von beatmeten Patient:innen wurden in der entsprechenden S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" (AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023) erstellt. [74]

Aufgrund der hohen methodischen Qualität und der besonderen Relevanz für Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz wird hier explizit auf die entsprechenden Empfehlung verwiesen. Diese sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Eine ausführliche Evidenzanalyse und Empfehlungsbegründung sind im Volltext der oben genannten Leitlinie zu finden.

Eine nach Abschluss der Literaturrecherche der S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" erschienene Studie zur Ausmaß der Mobilisation bei Patient:innen während invasiver Beatmung (TEAM trial [73]) wird im Hintergrundtext dieser Leitlinie diskutiert, führt aber in unserer Leitliniengruppe nicht zu einer abweichenden Bewertung der Empfehlungen.



Information

Lagerungstherapie

Deziierte Empfehlungen zur Lagerungstherapie von beatmeten Patient:innen wurden in der entsprechenden S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" (AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023) erstellt. [56]

Aufgrund der hohen methodischen Qualität und der besonderen Relevanz für Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz wird hier explizit auf die entsprechenden Empfehlung verwiesen. Diese sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Eine ausführliche Evidenzanalyse und Empfehlungsbegründung ist im Volltext der oben genannten Leitlinie zu finden.

Eine nach Abschluss der Literaturrecherche der S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" erschienene Studie zur Bauchlagerung während ECMO-Therapie (PRONECMO trial [57]) wird im Hintergrundtext dieser Leitlinie diskutiert, führt aber in unserer Leitliniengruppe nicht zu einer abweichenden Bewertung der Empfehlungen.

5.3 Ernährung

Stark

Wir empfehlen eine frühzeitige enterale Ernährung bei Patient:innen, die voraussichtlich länger als 72h invasiv beatmet werden oder ein ARDS haben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 97%, Fachgesellschaften 96%

Schwach

Wir schlagen vor, in der Frühphase eine niedrigkalorische und in der späten Phase eine normokalorische Ernährungstherapie durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Wir schlagen vor: Keine routinemäßige enterale Ernährung mit hoher Energiedichte für invasiv beatmete Patient:innen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%

Unveränderte Empfehlung: Wir können aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse keine Empfehlung für oder gegen eine routinemäßige Anwendung immunmodulierender Ernährungslösung mittels antiinflammatorischer Lipide oder Antioxidantien bei Patient:innen mit ARDS abgeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.4 Prävention von VAP/VAE

Schwache Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor: Keine routinemäßige Durchführung einer SDD.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: gering

Konsensstärke: Delegierte 84%, Fachgesellschaften 91%

Schwach

Wir schlagen vor, Endotrachealtuben oder Trachealkanülen mit subglottischer Absaugung bei invasiv beatmeten Patient:innen im Erwachsenenalter mit einer zu erwartenden Beatmungsdauer von >48h einzusetzen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 96%

Aufgrund einer, nach Abschluss von Literaturrecherche und -bewertung sowie Erstellung und Abstimmung der Empfehlung erschienenen, großen RCT [312] entscheidet sich die Leitliniengruppe zur erneuten Überarbeitung dieser Empfehlung. Diese ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Konsultationsfassung noch nicht abgeschlossen.

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen: Keine routinemäßige Gabe von H2-Blockern o. PPI zur Stressulcusprophylaxe bei invasiv beatmeten Patienten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz:

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz einer geschlossenen Absaugung bei invasiv beatmeten Patient:innen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 88%, Fachgesellschaften 77%

Unveränderte Empfehlung: **Wir können keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von aktiver o. passiver Atemgasbefeuchtung zur Verminderung der VAP-Rate bei invasiv beatmeten Patient:innen abgeben.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 95%

Stark

Wir empfehlen bei intubierten Patient:innen eine Oberkörperhochlagerung $\geq 40^\circ$ unter Abwägung möglicher hämodynamischer Nebenwirkungen und eines erhöhten Risikos von Druckulzera.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch
Konsensstärke: Delegierte 96%, Fachgesellschaften 91%

Stark

Wir empfehlen den Einsatz eines Interventions-Bündels zur Prävention einer VAP.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch
Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 95%

Starke Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz silberbeschichteter Tuben, Tuben mit Polyurethan-Cuff oder Tuben mit konischem Cuff.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Wir können keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Probiotika bei invasiv beatmeten Patient:innen abgeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.5 Tracheotomie

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei invasiv beatmeten Patient:innen im Erwachsenenalter ohne absehbar begrenzte Beatmungsdauer und ohne NIV-Option eine Tracheotomie durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patient:innen im Erwachsenenalter im prolongierten Weaning und ohne NIV-Option eine Tracheotomie zu erwägen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen: Keine routinemäßige Frühtracheotomie bei invasiv beatmeten Patient:innen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 99%, Fachgesellschaften 90%

Schwach

Wir schlagen vor, die Indikation zur Frühtracheotomie als Einzelfallentscheidung durch zwei Intensivmediziner:innen zu stellen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 82%, Fachgesellschaften 86%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit der Indikation zur Tracheotomie und fehlenden Kontraindikationen als Methode die Punktionstracheotomie durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung (i. S. der Übernahme eines unveränderten Teils und Ausgliederung der sonographischen Kontrolle): **Wir empfehlen, die Punktionstracheotomie im Erwachsenenalter unter bronchoskopischer Kontrolle durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Wir schlagen vor, vor der Punktionstracheotomie eine sonografische Kontrolle des Punktionsareals durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, für den Fall einer akzidentellen Dekanülierung innerhalb der ersten Woche nach perkutaner Dilatationstracheotomie ein Komplikationsmanagement zu etablieren.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.6 Medikamentöse Therapien

5.6.1 Antioxidantien

Starke Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Keine routinemäßige Gabe von Antioxidantien als Hochdosis-Monotherapie oder in Kombination bei Patient:innen mit ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.6.2 Beta-Rezeptor-Agonisten

Starke Empfehlung gegen

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Keine intravenöse und inhalative Gabe von Beta-2-Mimetika zur Prophylaxe oder zur adjunktiven Therapie bei Patienten mit ARDS.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.6.3 Surfactant

Starke Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz von Surfactant beim ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.6.4 Flüssigkeitstherapie

Schwach

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz (einschließlich Patienten mit ARDS) ein restriktives Flüssigkeitsregime anzuwenden.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.6.5 Transfusion

Information

In der aktualisierten Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, die ein Abweichen von den in Deutschland allgemein gültigen Rahmenbedingungen zur Transfusion von Blutprodukten rechtfertigen.

Daher verweist die Leitliniengruppe bezüglich der Transfusion von Blutprodukten bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz auf die Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020).^[34]

5.6.6 Inhalative Vasodilatoren

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) bei Patienten mit ARDS.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, im Einzelfall zur Überbrückung im Falle einer schweren Hypoxämie die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) zu erwägen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 83%, Fachgesellschaften 92%

Unveränderte Empfehlung: **Wir können aufgrund fehlender Daten derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von inhalativem Prostacyclin (iPG) oder Iloprost bei Patienten mit ARDS geben.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, den Einsatz inhalativer pulmonaler Vasodilatoren bei Patienten mit ARDS und Zeichen einer Rechtsherzdekompensation zu erwägen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

5.6.7 Kortikosteroide

Starke Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Keine routinemäßige Anwendung von systemischen Kortikosteroiden bei Patient:innen mit ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 94%, Fachgesellschaften 96%

VI Extrakorporale Gasaustauschverfahren

Schwach

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, den Einsatz einer veno-venösen ECMO bei Patient:innen mit schwerem ARDS nur nach Ausschöpfen der konservativen Therapiemaßnahmen, einschließlich der Durchführung einer Bauchlagerung und fortbestehender schwerer Gasaustauschstörung zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Wir empfehlen, dass ein ARDS/ECMO-Zentrum die (in Tabelle 1 und 2) folgenden Strukturanforderungen erfüllt, die sich inhaltlich an die Strukturmerkmale der DIVI für die Versorgungsstufe 3 („Umfassende Versorgung“) anlehnen:

***** siehe unten *****

Stark

Wir empfehlen, die Indikation zur ECMO-Therapie bei Patient:innen mit schwerem akuten Lungenversagen/ARDS in Abstimmung mit einem ARDS/ECMO-Zentrum mit oben genannten Strukturvoraussetzungen zu stellen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 100%*

Stark

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen Patient:innen mit schwerem ARDS mit Indikation zur vvECMO in einem Zentrum zu behandeln, welches in der Behandlung von Patient:innen mit schwerem ARDS einschließlich der Anwendung von vvECMO erfahren ist und die oben genannten Strukturvoraussetzungen aufweist.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 96%*

Schwach

Wir schlagen den Aufbau und die Organisation einer regionalen und überregionalen Netzwerkstruktur zur Behandlung von ARDS-Patient:innen mit der Bildung von überregionalen ECMO-Zentrums-Netzwerken vor.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 92%*

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen: Kein Einsatz von Low-Flow ECCO2R-Verfahren zur Reduktion der Beatmungsinvasivität bei Patient:innen mit ARDS außerhalb klinischer Studien.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

VII Entwöhnung von der invasiven Beatmung

7.1 Weaning-Klassifikation

Stark

Wir empfehlen, eine Einteilung invasiv beatmeter Patienten anhand der WIND-Klassifikation durchzuführen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%*

Stark

Wir empfehlen zur weiteren Klassifikation der Untergruppen im prolongierten Weaning die Klassifikation nach S2k-LL „Prolongiertes Weaning“ (Gruppen 3a-3c).

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei der Definition der Weaningkategorien eine Differenzierung nach der Ursache in hypoxämisches, hyperkapnisches und gemischtes (hypoxämisch/ hyperkapnisch) respiratorischen Versagen vorzunehmen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*
Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

7.2 Weaning-Protokolle

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen bei adulten Patienten, die länger als 24h invasiv beatmet wurden, ein Protokoll zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokoll) anzuwenden, um standardisiert die Bewertung der Entwöhnungsbereitschaft (Readiness to Wean) zu evaluieren, die Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trial) durchzuführen und die Kriterien zur Beendigung der invasiven Beatmung bzw. Extubation/Dekanülierung zu überprüfen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *moderat*
Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Schwach

Wir schlagen vor, den Einsatz von Weaning-Protokollen bei pädiatrischen Patienten zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*
Konsensstärke: *Delegierte 93%, Fachgesellschaften 95%*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, die Anwendung automatisierter Protokolle zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung, die den Unterstützungsdruck automatisiert steuern, nach Überprüfung der Entwöhnungsbereitschaft einen Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trial) automatisch durchführen und Empfehlungen zur Beendigung der Beatmung geben anstelle oder im Rahmen von konventionellen Weaning-Protokollen zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *niedrig*
Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, ein Protokoll zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokoll) mit protokollbasierten Aufwachversuchen und/oder einem protokollbasierten Siederungsregime, welches einen möglichst wachen oder leicht sedierten kooperativen Patienten anstrebt, zu kombinieren.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *moderat*
Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

7.3 Weaning-Prädiktoren

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, die Bestimmung des Verhältnis von Atemfrequenz zum Tidalvolumen, (f/VT) im Spontanatmungsversuch (spontaneous breathing trial) zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *niedrig*
Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, den Peak Expiratory Flow vor Extubation/Dekanülierung vor allem bei neuromuskulärer Beeinträchtigung zu messen und bei Werten ≤ 60 l/min nach Extubation oder Dekanülierung ein intensives nicht-invasives Sekretmanagement durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Wir schlagen vor, bei einem pathologischen Cuff-Leak-Test die Indikation zur Extubation zu reevaluieren.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Wir schlagen vor, zur Beurteilung der Entwöhnbarkeit von der invasiven Beatmung den Einsatz von Ultraschall des Zwerchfells zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 85%, Fachgesellschaften 100%

VIII Spezifische Langzeitfolgen

8.1 Folgezustände und Einschränkungen

Stark

Wir empfehlen, die Angehörigen und Patienten vor Entlassung von der Intensivstation darüber aufzuklären, dass nach akuter respiratorischer Insuffizienz Langzeitfolgen auftreten können, wie chronischer Schmerz, kognitive Einschränkungen, Störungen der mentalen Gesundheit, Einschränkungen der funktionellen Unabhängigkeit und chronische Organdysfunktionen und auf die Behandlungsnotwendigkeiten und -möglichkeiten hinzuweisen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenskonsens

Konsensstärke: Delegierte 97%, Fachgesellschaften 100%

Information

Keine eigene Empfehlung, Verweis auf DAS-Leitlinie

Zur Prävention von Langzeitfolgen werden die in Tabelle 8.1 zusammengefassten Empfehlungen aus den S3-Leitlinien DAS und Frühmobilisation und der S2E-Leitlinie PICS zur Prävention von Schmerz, Delirentwicklung, mentaler Beeinträchtigung wie Anpassungsstörungen mit Ängsten und Depressionen sowie funktioneller Abhängigkeit, wie ICU-AW, übernommen.

Bedeutung für die Forschung

Aus der Sichtung der Literatur zum Kapitel VIII hat sich ergeben, dass die Erfassung des klinischen Status der Patient:innen, die wegen einer akuten respiratorischen Insuffizienz invasiv beatmet werden mussten, zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstationen anhand standardisierter Scores zu den Domänen Schmerz, Kognition, mentale Gesundheit, funktionelle Unabhängigkeit und verbliebene Organdysfunktion derzeit nicht etabliert ist. In Studien wird der Entlassstatus hinsichtlich der genannten Domänen entweder gar nicht erwähnt oder anhand sehr heterogen angewandter Messparameter reportiert.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Erforschung eines Core-outcome Sets, das den klinischen Status zu den Domänen Schmerz, Kognition, mentale Gesundheit, funktionelle Unabhängigkeit und verbliebene Organdysfunktion bei Patient:innen, die wegen einer akuten respiratorischen Insuffizienz invasiv beatmet werden mussten, zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation valide erfasst.

8.2 Anschlusstherapie und Versorgungskonzepte

Schwach

Wir schlagen vor, dass Patient:innen nach akuter respiratorischer Insuffizienz nach Entlassung von der Intensivstation bei anhaltenden Symptomen der als Langzeitfolgen charakterisierten Domänen in einer auf diese Langzeitfolgen spezialisierten Nachfolgeeinrichtung weiter betreut werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 97%, Fachgesellschaften 100%

Detaillierte Darstellung aller neuen und geänderten Empfehlungen

II Indikationen und Alternativen der invasiven Beatmung

2.1 Akute respiratorische Insuffizienz

Schwach

Wir schlagen vor, Patient:innen mit schwerer akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100\text{mmHg}$) primär invasiv zu beatmen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 75%, Fachgesellschaften 87%

Literatur:

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine* 2023;49(7):727-759. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[9] Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):143-168. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[134] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195(1):67-77.

[135] Pitre T, Zeraatkar D, Kachkovski GV, Leung G, Shligold E, Dowhanik S, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2023;164(4):913-928. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[136] Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PloS one* 2022;17(1):e0262315. Pubmed Journal

[212] Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *The European respiratory journal* 2023;61(3). **(nachträglich hinzugefügt)**

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Vorbestehende Evidenzbewertung aus Leitlinien

Die **ESICM guideline** zum ARDS 2023 gibt aufgrund fehlender prospektiver Studiendaten keine gesonderte Empfehlung zu dieser Fragestellung ab [4]. Die PALICC-2 Guideline [9] formuliert für pädiatrische Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz bei Patienten, bei denen innerhalb von 6 Stunden nach Beginn der NIV-Therapie keine Verbesserung eintritt, eine schwache Empfehlung zur Einleitung einer invasiven Beatmung. Für Patienten mit schwerem pARDS bzw. mit schwerer Organdysfunktion sollte diese früher erfolgen, ohne dass ein konkreter Zeitpunkt bzw. Entscheidungsstrigger genannt wird.

Nutzen

Bisher fehlen weiterhin prospektiv randomisierte Studien, in denen untersucht wird, ob der Beginn einer invasiven Beatmung ab einer bestimmten Schwere der Oxygenierungsstörung positive Effekte auf patientenrelevante Outcomes hat im Vergleich zum Fortsetzen einer Sauerstoff - o. nichtinvasiven Beatmungstherapie hat.

Neue Hinweise aus klinischen Daten für einen möglichen Nutzen des Einsatzes der invasiven Beatmung ohne vorherige NIV/HFNC-Therapie, also dem bewussten Verzicht auf NIV/HFNC bei höherem Schweregrad der Oxygenierungsstörung, ergeben sich bisher nur aus Observationsstudien[134]; hier wurde in der Subgruppe von Patienten mit einer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ - Ratio von $<150\text{mmHg}$ eine Assoziation mit einer verminderten Sterblichkeit im Vergleich zur Anwendung von NIV vor invasiver Beatmung festgestellt.

Im Widerspruch dazu zeigen aber die meta-analysierten prospektiven Daten aus RCTs zu NIV/ HFNC vs. Standardsauerstofftherapie bei akuter respiratorischer Insuffizienz (mediane P/F ratio der Studienpatienten bei Einschluss: 148mmHg) keinen Sterblichkeitsunterschied zwischen den Gruppen[135].

Zusätzlich sieht die Autorengruppe einen aus der klinischen Praxis abgeleiteten Nutzen der Strategie einer Anwendung der invasiven Beatmung unterhalb einer P/F-Ratio von 100mmHg , da die bei schwerer Oxygenierungsstörung vorteilhaften hohen PEEP-Werte nur so applizierbar sind. Als weiteres wichtiges Argument zur Vermeidung von Schaden aus der klinischen Praxis sieht die Leitliniengruppe, dass im Falle einer Intubation bei noch niedriger $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio das Risiko schwerer Hypoxämien mit hämodynamischen Komplikationen relevant zunimmt.

Schaden

Mögliche Risiken für Schädigung der Patienten durch die Anwendung der Empfehlung bestehen aus Sicht der Leitliniengruppe am Ehesten im Falle einer für den individuellen Patienten unangemessen prolongierten Phase nicht-invasiver Atmungsunterstützung (NIV/HFNC) vor einer letztlich dann dennoch notwendigen Intubation. Dazu gibt es jedoch anhaltend nur hinweisende Daten aus Observationsstudien. Zusätzlich zu den oben angeführten Daten [135] gibt es Observationsstudien von im Verlauf ihrer Erkrankung invasiv beatmeten COVID-19 - Patienten. In einer spanischen multizentrischen Observationsstudie war eine NIV-Anwendungsdauer von $>24\text{h}$ vor nachfolgender Intubation mit einer um 10% erhöhten Sterblichkeit assoziiert[212] . Für den deutschen Versorgungsraum im Verlauf der COVID-19 Pandemie wurden analoge Assoziationen von längerer NIV-Anwendung vor nachfolgender invasiver Beatmung mit einer relevant höheren Sterblichkeit im Vergleich zur Kohorte der ausschließlich invasiv beatmeten Patienten beschrieben [136]. Ursächlich wird dabei u.a. die schädigende Wirkung einer prolongiert forcierten Spontanatmung in Kombination mit einer spontanatmungs-unterstützenden positiven Druckbeatmung (z.B. NIV - PSV) diskutiert.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Es existieren keine prospektiv randomisierte Studien, in denen untersucht wird, ob der Beginn einer invasiven Beatmung ab einer definierten PaO₂/FiO₂ - Ratio vs. zum klinisch festzulegenden spätest möglichen Zeitpunkt positive Effekt auf patientenrelevante Outcomes hat.

Die Qualität der als indirekte Evidenz herangezogenen RCT zur Anwendung von NIV/HFNC wird aufgrund der Indirektheit (andere Fragestellung) sowie der Heterogenität (unterschiedliche Patientenpopulationen, unterschiedliche Entscheidungskriterien für die Einleitung einer invasiven Beatmung) als niedrig eingeschätzt.

Die Qualität der Evidenz aus den Observationsdaten wird aufgrund des Studiendesigns (nicht-randomisiert, nicht verblindet) als niedrig eingeschätzt.

Die Festlegung der konkreten Höhe der PaO₂/FiO₂- Ratio von 100mmHg als Grenze ab der primär eine invasive Beatmung erfolgen soll, beruht auf einem Expertenkonsens.

Daher wird die Vertrauenswürdigkeit der zugrundeliegenden Evidenz insgesamt als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Eine invasive Beatmung mit einhergehender Sedierung ist nach den Erfahrungen der Leitlinienautor:innen bei vielen Patient:innen mit Ängsten verbunden. Die stark eingeschränkte Möglichkeit der Kommunikation erschwert es dem Personal, Bedürfnisse und Probleme von Patient:innen, wie etwa Schmerzen oder Luftnot, zu erkennen und zu therapieren. Aus Sicht der Patient:innen ist hervorzuheben, dass frühzeitige und wiederholte Information/Kommunikation zur Abwägung von individuellen Nutzen und Risiko mit dem betroffenen Patienten auch mit dem Ziel einer Erfassung einer möglicherweise wechselnden Präferenz (z.B. auch einer psychischen Erschöpfung bzw. nicht mehr kontrollierbarer Angst/Dyskomfort an der NIV) von Seiten des Behandlungsteams gewährleistet werden muss.

Gleichzeitig geht eine schwere hypoxämische respiratorische Insuffizienz mit einem hohen Risiko des Versterbens einher. Somit ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patient:innen diese Einschränkungen toleriert.

Bei Patient:innen mit unheilbaren Erkrankungen am Lebensende ist die Ablehnung einer invasiven Beatmung als apparatives Organunterstützungsverfahren im Alltag ein häufiger Bestandteil von u.a. schriftlichen Willensäußerungen. Hier steht die Frage eines möglichen Nutzens einer invasiven Beatmung zur vorübergehenden Symptomkontrolle im Vordergrund und wird im Unterkapitel 2.4 dieser Leitlinie behandelt.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die invasive Beatmung kann mittel- und langfristig nur auf einer Intensivstation durchgeführt werden. Sie benötigt speziell geschultes Personal sowie das Vorhalten von Beatmungsgeräten und Geräten zum Basismonitoring und ist damit ressourcenintensiv. Außerhalb eines pandemischen Geschehens ist im deutschsprachigen Raum dennoch nicht von einer Ressourcenknappheit auszugehen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum zu Verteilungsgerechtigkeit in Bezug auf die invasive Beatmung kommt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die invasive Beatmung bereits seit langem in der klinischen Praxis die Standardtherapie bei schwerer respiratorischer Insuffizienz darstellt, ist nicht davon auszugehen, dass es zu Problemen bei der Annehmbarkeit der Empfehlung kommt.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da im deutschsprachigen Raum außerhalb eines pandemischen Geschehens keine Ressourcenknappheit in Bezug auf die benötigten Geräte besteht, ist nicht von einer schwierigen Umsetzbarkeit auszugehen. Lediglich ein möglicher, in manchen Regionen bereits vorhandener Mangel an geschultem Personal stellt eine potenzielle Einschränkung der Umsetzbarkeit dar.

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit milder bis moderater akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO₂/FiO₂ 100-300mmHg) primär eine nicht-invasive Atmungsunterstützung (NIV, CPAP oder HFNO) anzuwenden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 97%, Fachgesellschaften 100%.

Literatur:

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine* 2023;49(7):727-759. [Pubmed Journal](#) **(nachträglich hinzugefügt)**

[135] Pitre T, Zeraatkar D, Kachkovski GV, Leung G, Shligold E, Dowhanik S, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2023;164(4):913-928. **(nachträglich hinzugefügt)**

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *Journal of intensive care* 2022;10(1):32. [Pubmed Journal](#)

[148] Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. [Non-invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. Clinical Practice Guidelines - on behalf of the German Society of Pneumology and Ventilatory Medicine]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2024;78(7):e3 **(nachträglich hinzugefügt)**

[137] Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. High-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):157. [Pubmed Journal](#)

[138] Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Annals of intensive care* 2015;5(1):28. [Pubmed Journal](#)

[139] Coudroy R, Frat J-P, Ehrmann S, Pène F, Decavèle M, Terzi N, et al. High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022;10(7):641-649. [Pubmed Journal](#)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Aktuelle internationale Leitlinien

Die nach der international etablierten GRADE-Methodik entwickelte ESICM Guideline zum ARDS 2023 nimmt nach der Beurteilung von Nutzen/Risiko und Evidenzqualität eine Aufteilung der Empfehlungen zur Anwendung von NIV bzw. HFNO im akuten hypoxämischen respiratorischen Versagen (AHRF) in

Abhängigkeit vom betrachteten Endpunkt (Sterblichkeit vs. Intubationsrate) vor [4]. Daraus resultiert zur Vermeidung einer Intubation im AHRF eine starke Empfehlung für die Anwendung von HFNO, jedoch eine offene Empfehlung (weder für noch gegen) für die Anwendung von CPAP/NIV. Für das Therapieziel Überleben spricht die ESICM Guideline Group wieder eine offene Empfehlung (weder für noch gegen) für beide Verfahren aus. Im direkten Vergleich der Verfahren für den kombinierten Endpunkt Sterblichkeit oder Intubationsrate wird ebenso eine offene Empfehlung abgeleitet.

Unsere Leitliniengruppe sieht die Anwendbarkeit dieser nach Endpunkten aufgeteilten Empfehlungen im klinischen Alltag einer Intensivstation insbesondere im Dialog mit Patient:innen bzw. deren Angehörigen zur Frage der Willensfindung kritisch. Zudem erscheinen die Auswahl der eingeschlossenen Studien insbesondere bezüglich NIV/CPAP im Vergleich zu anderen aktuellen Meta-Analysen unvollständig (vgl. Pitre 2023 [135]) und der große Unterschied in der Empfehlungsstärke (stark für HFNO vs. offen für NIV zur Vermeidung von Intubation bei gleicher absoluter Effektstärke) unzureichend begründet. Daher wurden die ESICM-Empfehlungen zu dieser Fragestellung nicht übernommen.

Die japanische Leitlinie zur ARDS-Therapie gab auf Basis systematischer Recherche und Evidenzbewertung gleichwertige schwache Positiv-Empfehlungen für HFNO und CPAP/NIV im Vergleich zur konventionellen Sauerstofftherapie und direkter Intubation bei akutem respiratorischen Versagen [7].

Nutzen

Die Bewertung von Nutzen bzw. Risiko der Anwendung von nichtinvasiver Atmungsunterstützung (CPAP/NIV bzw. HFNO) wurde auf Grundlage des aktuellsten qualitativ hochwertigsten systematischen Reviews mit eingeschlossener Netzwerk-Meta-Analyse [135] vorgenommen. Für einige der nichtinvasiven Unterstützungsverfahren (z.B. HFNO, Helm-CPAP, Helm-Bilevel) wurden in der Netzwerk-Metaanalyse positive Effekte auf die Sterblichkeit errechnet, die aber in der Analyse der existierenden Daten aus direkten Vergleichsstudien nicht konsistent nachgewiesen wurden.

Während somit ein positiver Effekt von NIV/HFNO im Vergleich zu konventioneller Sauerstofftherapie auf das Überleben bisher nicht sicher nachweisbar ist, zeigt sich über alle nichtinvasiven Verfahren hinweg der positive Effekt einer Verringerung der Intubationsrate. Dabei beträgt die aus der Netzwerk-Metaanalyse abgeleitete (bei einer angenommenen Intubationsrate von 45%) absolute Reduktion der Intubationsrate ca. 14% (NIV Bilevel vs. Standard O₂-Therapie (SOT)) bzw. 6% (HFNO vs. SOT). Auch in den direkten Vergleichsstudien sind bis auf die Anwendung von Masken-CPAP vs. SOT durchweg positive Effekte nachgewiesen. Die Leitliniengruppe bewertet die Vermeidung einer Intubation und invasiven Beatmung als ein aus Sicht der Patient:innen kritisches Outcome bzw. anstrebenwertes Ziel, da sie mit dem Erhalt eines relevant höheren Grades an funktioneller Unabhängigkeit und aktiver Anteilnahme an der Umwelt verknüpft ist.

Für einen weiteren patient:innenrelevanten Outcome-Parameter, dem Komfort bei der Anwendung, wurden in der Meta-Analyse Daten aus 6 Studien verglichen, welche eine visuelle Analog-Scala (0 - 10cm) nutzten. Hierbei wurde in der Analyse eine standardisierte mittlere Abweichung von 0.89cm (95% CI 0.64-1.14) zugunsten von HFNO vs. Masken-NIV/CPAP errechnet. Aufgrund der s.u. sehr niedrigen Studienqualität bei gleichzeitig unklarer Relevanz des beobachteten absoluten Effektes für die Patient:innen ergaben sich aus der Sicht der Leitliniengruppe keine Konsequenzen für die Empfehlung.

Schaden

Mögliche Risiken für Schädigung der Patient:innen durch die Anwendung nichtinvasiver Atmungsunterstützung bei akuter milder bis moderater hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bestehen aus Sicht der Leitliniengruppe am ehesten im Falle einer für individuelle Patient:innen unangemessen prolongierten Phase nicht-invasiver Atmungsunterstützung (NIV/HFNO) vor einer letztlich dennoch notwendigen Intubation. Die Datengrundlage dazu ist in der vorangegangenen Empfehlung ausführlich dargestellt. Pathophysiologisch ursächlich wird die schädigende Wirkung einer prolongiert forcierten Spontanatmung in Kombination mit einer spontanatmungs- unterstützenden positiven Druckbeatmung (z.B. NIV - PSV) diskutiert.

Weitere grundsätzliche Risiken für Patient:innen durch die Anwendung von nichtinvasiven Atmungsunterstützungsverfahren ergeben sich im Falle der Missachtung von Kontraindikationen

(z.B. Bewusstseinsstörungen, unsicherer Atemweg) sowie bei unzureichendem Monitoring und mangelhafter personeller Betreuung der Patient:innen während der Therapie. Hierzu verweisen wir auf die aktuelle S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz (AWMF Reg. Nr.: 020-004, Stand 2023)[148]

Ausnahmen bzw. besondere Patient:innengruppen

Immunsupprimierte Patient:innen

Für immunsupprimierte Patient:innen (z.B. dauerhafte Steroidtherapie, Chemotherapie, hämatologische maligne Erkrankung, Organtransplantation) gilt diese Empfehlung nicht, hier kann aufgrund der nachfolgenden erläuterten Datenlage weder eine Empfehlung für noch gegen die Anwendung von HFNO o. NIV/CPAP im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie gegeben werden.

Die in der Meta-Analyse von Pitre 2023 durchgeführte Subgruppen-Analyse zur Sterblichkeit bei immunsupprimierten Patient:innen ergab keinen signifikanten Effekt [135], aufgrund der Heterogenität der Studien wurden die aktuellen Studien für diese Empfehlung nochmals einzeln bewertet. Es existieren jeweils eine große RCT zu HFNO vs. SOT [137] bzw. NIV/CPAP vs. SOT [138] sowie zum Vergleich der Kombination NIV-HFNO vs. HFNO [139] von hoher methodischer Qualität. Eine weitere monozentrische RCT wurde aufgrund methodischer Mängel (unklare Randomisierungsmethodik und inkonsistente Outcome-Daten (Intubationsrate vs. ICU-LOS)) nicht in die Analyse eingeschlossen [215]. In keiner der qualitativ hochwertigen RCTs wurde ein signifikanter Unterschied in Sterblichkeit bzw. Intubationsrate zwischen den Vergleichsgruppen nachgewiesen.

Für folgende Patient:innengruppen bzw. Anwendungssituationen werden nachfolgend spezifische Empfehlungen abgegeben:

- Akutes kardiogenes Lungenödem
- Akute postoperative respiratorische Insuffizienz
- Akute respiratorischer Insuffizienz aufgrund von COVID-19
- Kinder
- Akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Für die Outcome-Parameter Sterblichkeit und Intubationsrate (Häufigkeit von IMV) wurde die Qualität der Evidenz im Systematic Review von Pitre 2023 **als moderat bis hoch** eingeschätzt [135]. Wesentliche Einschränkungen ergaben sich für den Parameter Sterblichkeit aus der für einige Einzelverfahren bzw. -vergleiche zu geringen Studiengröße bzw. -anzahl und für den Parameter Intubationsrate durch das relevante Biasrisiko aufgrund fehlender Verblindung der Therapie und unzureichender Standardisierung der Kriterien zur Intubationsentscheidung.

Für den direkten Vergleich NIV vs. HFNO-Therapie schätzt die Leitliniengruppe die Qualität der Evidenz für Sterblichkeit und Intubationsrate als niedrig ein, da es sich im Wesentlichen um einen indirekten Vergleich (Netzwerk-Meta-Analyse) mit den entsprechend unterschiedlichen Patient:innenpopulationen und Behandlungsstandards, d.h. erheblicher klinischer Heterogenität handelt (Downgrading aufgrund von geringer Studiengröße/-anzahl, Biasrisiko und Heterogenität).

Die Qualität der Evidenz zur Analyse des Patient:innenkomforts schätzt die Leitliniengruppe basierend auf der systematischen Bewertung durch Pitre 2023 als sehr niedrig ein, aufgrund eines sehr hohen Bias-Risikos durch die unverblindete Intervention und die zu vermutende hohe Heterogenität der Studienmethodik (unklare Standardisierung der Messmethode (Zeitpunkt, Art der Abfrage etc.)).

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Eine invasive Beatmung mit einhergehender Sedierung ist nach den Erfahrungen der Leitlinienautor:innen bei vielen Patient:innen mit Ängsten verbunden. Die stark eingeschränkte Möglichkeit der Kommunikation erschwert es dem Personal, Bedürfnisse und Probleme von Patient:innen, wie etwa Schmerzen oder Luftnot, zu erkennen und zu therapieren.

Aus diesem Grund nimmt die Leitliniengruppe an, dass aus Sicht der Patient:innen die Möglichkeit einer nicht-invasiven Atmungsunterstützung zur Vermeidung einer invasiven Beatmung klar präferiert wird. Aus Sicht der Patient:innen ist aber hervorzuheben, dass eine empathische und wiederholte Informationsvermittlung gerade zu den angestrebten positiven Effekte bzw. den Chancen der NIV (v.a. Vermeidung von Intubation/invasiver Beatmung, Reduktion von Luftnot) am Patientenbett (und auch für die Angehörigen) die Verständnis/ die Präferenz verbessern und somit die Compliance während der Durchführung der Therapie erhöhen kann.

Bei der Verfahrenswahl ist aus Patient:innensicht, falls gleiche Wirksamkeit in Bezug auf Sterblichkeit und Intubationsvermeidung angenommen wird, eine Präferenz für die HFNO-Therapie gegenüber NIV zu erwarten. Dies liegt vor allem an der geringeren Beeinträchtigung der sprachlichen Kommunikation, Nahrungsaufnahme und Mobilität. Allerdings können viele dieser Einschränkungen durch eine kompetente und sorgfältige Anwendung der NIV weitgehend vermieden werden.

Im klinischen Alltag der Anwender nimmt die Leitliniengruppe eher eine Präferenz der Anwendung von HFNO im Vergleich zu NIV war, aufgrund der unterschiedlichen Patientencompliance, die eine NIV/CPAP-Therapie nicht selten schwierig, eine HFNO-Therapie demgegenüber häufiger einfacher durchführbar macht.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Atmungsunterstützung benötigt das Vorhalten von speziellen Beatmungsgeräten sowie geschultes Personal und ein adäquates Monitoring. Diese benötigten Ressourcen begrenzen ihre Anwendung auf ausgewählte Bereiche wie die Intensivstation, Intermediate Care Station, eine spezielle pneumologische Normalstation oder die Notaufnahme. Gerade durch den Bedarf an Präsenz von geschultem Personal kann es hier durch den zunehmenden Mangel an Intensivpflegekräften im deutschsprachigen Versorgungsraum zu Einschränkungen der Verfügbarkeit bzw. Durchführbarkeit von NIV bei kritisch kranken Patient:innen mit einem akuten hypoxämischen respiratorischen Versagen kommen.

Häufig wird HFNO als weniger personalintensiv als NIV wahrgenommen, da die Anwendung der nasalen Kanüle im Vergleich zur NIV-Maske einfacher erscheint, weniger Korrekturen benötigt und durch das Device keine direkte Gefahr der Aspiration im Falle von Erbrechen besteht. Aus Sicht der Leitlinienautor:innen ist das jedoch zu kurz gegriffen, weil auch oder gerade unter HFNO die Gefahr einer muskulären Erschöpfung besteht und Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz unter HFNO - Therapie somit genauso intensiv betreut und überwacht werden müssen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum Probleme bezüglich der Verteilungsgerechtigkeit gibt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die nicht-invasive Beatmung ein seit langem ein Standardverfahren und die High-Flow-Sauerstofftherapie eine mittlerweile weit verbreitete Alternative in der Therapie der respiratorischen Insuffizienz ist, sollte es nicht zu Problemen bei der Annehmbarkeit kommen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Atmungsunterstützung ist im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie und zur invasiven Beatmung mit einem höheren Personalbedarf verknüpft, da sie eine intensivere direkte Überwachung und klinische Bewertung (Atemweg und Atemmechanik) benötigt. Gerade Patient:innen mit einer höhergradigen Oxygenierungsstörung müssen engmaschig bettseitig überwacht und reevaluiert werden, um eine Verschlechterung mit Indikation zur invasiven Beatmung rechtzeitig zu erkennen. Dies kann im Falle kritisch reduzierter Personalressourcen zu einer Behinderung der Umsetzbarkeit der Empfehlung führen.

Insbesondere zur Vermeidung einer prolongierten und letztendlich doch versagenden NIV bzw. für das frühzeitige sichere Erkennen eines NIV-Versagens ist eine Kompetenzentwicklung und -weitergabe des ärztlichen wie intensivpflegerischen Personals zur Vermeidung von Schaden unabdingbar. Die Zeichen eines drohenden NIV-Versagens (beispielsweise eine steigende Atemfrequenz, abnehmende Tidalvolumina, Tachykardie, Schwitzen etc.) sollten von allen an der Therapie beteiligten Personen erkannt und, zur Vermeidung eines Informationsverlustes auch über z.B. Schichtwechsel, regelmäßig dokumentiert und explizit bei Dienstübergaben erwähnt werden. Hier sehen die Leitlinienautor:innen eine Herausforderung für die Umsetzung der Empfehlung.

Für die Umsetzbarkeit der Empfehlung ist ebenso von Bedeutung durch eine gezielte Wissensvermittlung ein Bewusstsein im Behandlungsteam zu schaffen, dass die Auswahl des jeweiligen nicht-invasiven Unterstützungsverfahrens nicht primär von der Einfachheit der Anwendung/ Bedienung bzw. dem damit verbundenen Betreuungsbedarf abhängen darf. Im Vordergrund sollte stattdessen immer die jeweilige Art der respiratorischen Insuffizienz/die Komorbiditäten/die Behandlungssituation des Patienten und dessen angestrebten Therapieziele stehen.

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz aufgrund eines kardiogenen Lungenödems einen Therapieversuch mit CPAP (bei zusätzlicher Hyperkapnie primär NIV) durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

Literatur:

[62] Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. The Cochrane database of systematic reviews 2019;4(4):CD005351

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Bestehende Leitlinien

Aufgrund der Einschränkungen in der Leitlinienmethodik (fehlende systematische Literaturanalyse und -bewertung) können die Empfehlungen der S2k-Leitlinie zur Nichtinvasiven Beatmung (AWMF-Reg.Nr. 20-004) formal nicht übernommen werden, inhaltlich ist die hier formulierte Empfehlung jedoch gleich ausgerichtet.

Auf eine Übernahme der Empfehlungen aus der S3-Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock" (AWMF Reg. Nr. 019-013) zur NIV-Anwendung wird aufgrund der dort fehlenden differenzierten Darstellung und Bewertung der zugrundeliegenden Evidenz verzichtet. Grundsätzlich steht die aktuell formulierte Empfehlung aber auch hier im Einklang mit den inhaltlichen Aussagen der bestehenden Leitlinie zum infarktbedingten kardiogenen Schock.

Nutzen

Ein 2019 aktualisierter Cochrane-Review wies unter Einschluss von 21 RCTs mit 2484 Patient:innen eine absolute Risikoreduktion der Krankenhaussterblichkeit um 6,2% von 17,6% in der Kontrollgruppe auf 11,4% (95% CI 9 - 14,4%) in der NIV/CPAP-Gruppe nach [62]. Die Intubationsrate war im Vergleich zur Standardtherapie von 15,4% auf 7,5% (95%CI 5.8 - 9.5%) klinisch relevant vermindert. In einer dazu vorgenommenen Sensitivitätsanalyse der Studien mit niedrigem Bias-Risiko ist dieser positive Effekt auf die Intubationsrate jedoch nicht mehr statistisch signifikant (NIV/CPAP vs. Standard-Therapie: RR 0.85, 95% CI 0.55 to 1.32; Participants = 1491; Studien = 6; I2 = 0%). In die Berechnung wurden sowohl RCTs, welche nur eine CPAP-Therapie durchführten, als auch Studien mit inspiratorischer Druckunterstützung einbezogen. In einer Subgruppenanalyse konnte kein signifikanter Unterschied zwischen reiner CPAP-Therapie und zusätzlicher Druckunterstützung festgestellt werden.

Risiko

Bei der Bewertung möglicher Risiken einer Anwendung von NIV/CPAP bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem wurden innerhalb des systematischen Reviews in den eingeschlossenen Studien eine Vielzahl von adverse events erfasst (Hautschäden, Pneumonie, Magenüberblähung, Erbrechen, Aspiration etc). Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten von adverse events unter NIV/CPAP im Vergleich zur Standard-O₂-Therapie nachgewiesen.

Aus der klinischen Praxis ergibt sich für Leitliniengruppe jedoch das Risiko einer Verzögerung o. Behinderung kausaler Therapien der akuten bzw. akut-dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz. Grundsätzlich dient maschinelle Beatmung beim kardiogenen Lungenödem vor allem der Reduktion der kardialen Vor- und Nachlast. Die entscheidende kausale Therapie des kardiogenen Lungenödem bleibt jedoch die schnellstmögliche Behandlung der kardialen Ursache mit medikamentösen und ggf. interventionellen Strategien. Bei der Initiierung bzw. Durchführung einer NIV/CPAP - Therapie besteht das Risiko einer Verzögerung und Behinderung der Etablierung dieser kausalen Therapien, welches durch eine entsprechende Aufmerksamkeit und Priorisierung im interdisziplinären Behandlungsteam jedoch vermieden werden kann.

Ausnahmen und besondere Patientengruppen

Patient:innen mit manifestem kardiogenen Schock

Bei einem relevanten Anteil der zugrundeliegenden kontrollierten Studien der Meta- Analyse[62] wurden Patienten mit manifestem kardiogenen Schock ausgeschlossen, sodass die Empfehlung nicht auf die Gruppe von Patienten mit akutem Lungenödem im manifesten kardiogenen Schock übertragen werden kann.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Die Evidenzanalyse baut auf einer großen Anzahl untersuchter Patient:innen (n=2484) auf, welche jedoch größtenteils an kleineren Studien (n=21)teilgenommen haben. Aufgrund eines hohen Bias-Risikos (unklare Randomisierung, fehlende Verblindung) sowie der hohen Anzahl kleiner Studien mit weiten Konfidenzintervallen (verminderte Präzision) wurde die Qualität der Evidenz hinsichtlich der Daten zur Sterblichkeit als niedrig bewertet.

Bei der Bewertung der Daten zur Intubationsrate stellt erneut das Bias-Risiko (z.T. unklare Randomisierung, fehlende Verblindung, selektives Reporting) die entscheidende Einschränkung der Qualität dar. In einer entsprechenden Sensitivitätsanalyse der Studien mit niedrigem Bias-Risiko ist der positive Effekt auf die Intubationsrate nicht mehr nachweisbar (NIV/CPAP vs. Standard-Therapie: RR 0.85, 95% CI 0.55 to 1.32; Participants = 1491; Studien = 6; I2 = 0%).

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Eine invasive Beatmung mit einhergehender Sedierung ist nach den Erfahrungen der Leitlinienautor:innen bei vielen Patient:innen mit Ängsten verbunden. Die stark eingeschränkte

Möglichkeit der Kommunikation erschwert es dem Personal, Bedürfnisse und Probleme von Patient:innen, wie etwa Schmerzen oder Luftnot, zu erkennen und zu therapieren.

Da beim kardiogenen Lungenödem der Einsatz einer nichtinvasiven Beatmung außer die Vermeidung einer Intubation auch eine Reduktion der Sterblichkeit erwarten lässt, nimmt die Leitliniengruppe an, dass Patient:innen mit akutem Lungenödem die Möglichkeit einer nicht-invasiven Atmungsunterstützung zumeist präferieren.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Atmungsunterstützung benötigt das Vorhandensein von Beatmungsgeräten sowie geschultes Personal und ein adäquates Monitoring. Diese benötigten Ressourcen begrenzen ihre Anwendung auf ausgewählte Bereiche wie die Intensivstation, Intermediate Care Station, eine spezielle pneumologische/kardiologische Normalstation oder die Notaufnahme. Gerade durch den Bedarf an Präsenz von geschultem Personal kann es hier durch den zunehmenden Mangel an Intensivpflegekräften im deutschsprachigen Versorgungsraum zu Einschränkungen der Verfügbarkeit bzw. Durchführbarkeit von NIV auch bei kritisch kranken Patienten mit einem akuten Lungenödem kommen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum zu Verteilungsgerechtigkeit kommt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die nicht-invasive Beatmung eine bereits seit Jahren etablierte Standardprozedur bei Patient:innen mit kardiogenem Lungenödem darstellt, besteht aus Sicht der Leitliniengruppe hier kein Problem der Annehmbarkeit.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Atmungsunterstützung bei Patient:innen mit respiratorischer Insuffizienz aufgrund eines akuten kardiogenen Lungenödems ist im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie mit einem höheren Personalbedarf verknüpft, da sie eine intensivere direkte Überwachung und klinische Bewertung (Atemweg und Atemmechanik und Hämodynamik) benötigt. Patient:innen mit einer zunehmender kardialer Dekompensation müssen daher engmaschig bettseitig überwacht und reevaluiert werden, um eine Verschlechterung mit Indikation zur invasiven Beatmung rechtzeitig zu erkennen. Die Umsetzbarkeit der Empfehlung in der initialen Phase der Versorgung der Patient:innen (Rettungsdienst, Notaufnahme, Aufnahme auf Intensivstation etc.) ist somit relevant von ausreichenden personellen Ressourcen im Verlauf der initialen Versorgungskette abhängig.

Schwach**Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit COVID-19 und akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz für die nichtinvasive Atmungsunterstützung primär NIV/CPAP und alternativ HFNO einzusetzen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

Literatur:

[140] Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 AWMF Reg. Nr. 113-001. 2024. [Webseite \(nachträglich hinzugefügt\)](#)

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine* 2023;49(7):727-759. [Pubmed Journal \(nachträglich hinzugefügt\)](#)

[141] Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(21):2161-2171. [Pubmed Journal](#)

[142] Crimi C, Noto A, Madotto F, Ippolito M, Nolasco S, Campisi R, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023;78(4):354-361. [Pubmed Journal \(nachträglich hinzugefügt\)](#)

[143] Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327(6):546-558. [Pubmed Journal](#)

[144] Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, Al Harbi MK, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328(11):1063-1072. [Pubmed Journal](#)

[145] Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(17):1731-1743. [Pubmed Journal](#)

[216] Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, Merdji H, Poissy J, Dupuis C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2022;182(9):906-916

[217] Frat J-P, Quenot J-P, Badie J, Coudroy R, Guitton C, Ehrmann S, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328(12):1212-1222

[136] Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PloS one* 2022;17(1):e0262315. [Pubmed Journal](#)

[212] Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *The European respiratory journal* 2023;61(3). **(nachträglich hinzugefügt)**

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Vorbestehende Leitlinien

Die aktuell gültige Version der S3 - living guideline "Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19" (AWMF Reg. Nr. 113-001) formuliert aktuell (Stand 01/2024) eine schwache Empfehlung für einen Therapieversuch mit HFNO oder NIV/CPAP bei COVID-19 Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz (PaO₂/FiO₂- ratio 100 - 300mmHg) unter ständiger

Intubationsbereitschaft und kontinuierlichem Monitoring [140]. Im Hintergrundtext folgt zudem eine Priorisierung der nichtinvasiven Verfahren zugunsten der NIV/CPAP-Therapie gegenüber einer HFNO-Therapie.

Die europäische ESICM Guideline zur ARDS - Therapie [4] formuliert für COVID-19 Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz einerseits eine starke Empfehlung zur Anwendung von HFNO und eine schwache Empfehlung für den Einsatz von NIV/CPAP zur Vermeidung einer Intubation, andererseits aber eine schwache Empfehlung NIV/CPAP gegenüber HFNO für dieses Therapieziel zu bevorzugen.

Mit dem Ziel der Entwicklung einer präziseren, widerspruchsfreien Empfehlung erfolgte eine Re-Evaluation der aktuellen Evidenz durch unsere Leitliniengruppe auf der Ebene der einzelnen aktuellen RCTs.

Nutzen

Es wurden 6 RCTs [142][141][216][217][144][145] und eine Plattform-RCT [143] mit insgesamt 3288 eingeschlossenen Patient:innen bewertet.

In den 4 Studien, welche direkt die Effekte von HFNO vs. Standard-O₂-Therapie verglichen ([141], [217], [142], [143]) wurden keine signifikanten Effekte auf die Sterblichkeit beobachtet. Hinsichtlich der Effekte von HFNO auf die Intubationsrate bleiben die Effekte widersprüchlich (fehlender Effekt in [143], [142] und [216] vs. Verminderung der Intubationsrate in [141] und [217]), eine Meta-Analyse erscheint aufgrund der erheblichen klinischen Heterogenität der Studienpopulationen (28d Sterblichkeit der Kontrollgruppen zwischen 7.2% ([142]) und 26%([144]) methodisch nicht sinnvoll.

In den 2 Studien, welche direkt die Effekte von NIV/CPAP vs. Standard-O₂-Therapie verglichen ([144], [143]) finden sich widersprüchliche Ergebnisse zu den Effekten auf Sterblichkeit und Intubationsrate. Während die in Saudi Arabien und Kuwait durchgeführte Multicenter-RCT keine signifikanten Unterschiede ergab wurde in der britischen RECOVERY-RS Plattformstudie ein signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt auf den kombinierten Endpunkt "Tod oder Intubation am Tag 30" beobachtet (absolute Risiko-Reduktion um 8% (95% CI: 15% - 1%) von 44.4% (Standard O₂-Therapie auf 36.3% (NIV/CPAP).

In 2 Studien ([145] und [216]), in welchen ein direkter Vergleich von HFNO und NIV-Therapie vorgenommen wurde, waren wiederum keine Effekte auf die Sterblichkeit, jedoch unterschiedliche Effekte auf die Intubationsrate (Verminderung von 51 auf 28% in [145]) vs. kein signifikanter Unterschied ([216]) beschrieben.

Insgesamt ergeben sich somit aus der Literatur aus Sicht der Leitliniengruppe insbesondere aus den Studien der letzten Phase der Pandemie (2021) im europäischen Raum ([142], [217], [145]) mehr Hinweise für relevante positive Effekte der NIV/CPAP-Therapie (Verminderung der Intubationsrate) als bei der Anwendung von HFNO-Therapie.

Risiko

Wie in 2.1 bereits dargestellt bestehen mögliche Risiken durch die Anwendung von nichtinvasiver Atmungsunterstützung und insbesondere von NIV bei COVID-19 Patient:innen am Ehesten im Falle einer unangemessen prolongierten Phase nicht-invasiver Atmungsunterstützung vor einer letztlich dann dennoch notwendigen Intubation. Dazu gibt es für COVID-19-Patient:innen hinweisende Daten aus Observationsstudien: In einer spanischen multizentrischen Observationsstudie war eine NIV-Anwendungsdauer von >24h vor nachfolgender Intubation mit einer um 10% erhöhten Sterblichkeit assoziiert [212]. Für den deutschen Versorgungsraum im Verlauf der COVID-19 Pandemie wurden analoge Assoziationen von längerer NIV-Anwendung vor nachfolgender invasiver Beatmung mit einer relevant höheren Sterblichkeit im Vergleich zur Kohorte der ausschließlich invasiv beatmeten Patienten beschrieben [136].

Ursächlich wird dabei die schädigende Wirkung einer prolongiert forcierten Spontanatmung in Kombination mit einer spontanatmungs-unterstützenden positiven Druckbeatmung (z.B. NIV - PSV) diskutiert.

Fazit

Insgesamt geht die Leitliniengruppe von einem leicht positiven Gesamteffekt der Anwendung von nichtinvasiven Atmungsunterstützungsverfahren aus, wobei es für die Anwendung der NIV die sichersten Belege gibt. Gleichzeitig muss bei diesen Verfahren aber eine unangemessen prolongierte Anwendung bei Patient:innen mit forcierten Spontanatmungsanstrengungen vermieden werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Die Qualität der Evidenz im Bezug auf die Endpunkte Sterblichkeit und Intubationsrate werden für die betrachteten 6 RCTs insgesamt als moderat bis niedrig bewertet. Die Herabstufung der Qualität erfolgt aufgrund der klinischen Heterogenität der betrachteten Studienpopulationen (Initiale Krankheitsschwere, Phase der Pandemie, Sterblichkeitsunterschiede der Kontrollgruppen, Versorgungsraum), aufgrund der teilweise weiten Konfidenzintervalle der Effektschätzer (z.B. [143]: Primär kombiniertes Outcome Reduktion Sterblichkeit o. Intubationsrate an d30: -8% (-1 bis - 15%) für NIV, welches einen klinisch irrelevantes Effektmaß mit einschließt sowie zusätzlich ein Biasrisiko für den Parameter Intubationsrate, da die Intervention per se nicht verblindet werden kann.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Eine invasive Beatmung mit einhergehender Sedierung ist nach den Erfahrungen der Leitlinienautor:innen bei vielen Patient:innen mit Ängsten verbunden. Die stark eingeschränkte Möglichkeit der Kommunikation erschwert es dem Personal, Bedürfnisse und Probleme von Patient:innen, wie etwa Schmerzen oder Luftnot, zu erkennen und zu therapieren.

Aus diesem Grund nehmen wir an, dass Patient:innen mit COVID-19 die Möglichkeit einer nicht-invasiven Atmungsunterstützung zumeist gegenüber der invasiven Beatmung präferieren.

Bei der Auswahl des Verfahrens bleibt die Patientenpräferenz hier unklar, da einerseits die besser belegten positiven Effekte für die Bevorzugung einer NIV-Therapie, andererseits insbesondere im Falle längerer Anwendung eine Präferenz zugunsten der HFNO-Therapie gegen über NIV zu erwarten ist, v.a. wegen der geringeren Einschränkung von sprachlicher Kommunikation, Nahrungsaufnahme und Mobilität. Gleichzeitig sind durch eine kompetente und aufmerksame Anwendung der NIV ein wesentlicher Teil dieser Einschränkungen vermeidbar.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Atmungsunterstützung ist ein ressourcenintensives Verfahren. Sie benötigt spezielle Geräte und Material und eine engmaschige Betreuung der Patient:innen durch geschultes Personal. Im Falle einer erneuten COVID-19 Pandemie kann im deutschsprachigen Versorgungsraum insbesondere im Bereich der personellen Betreuung der Therapien auf Intensivstationen eine kritische Versorgungslage entstehen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass im deutschsprachigen Raum Probleme bei der Verteilungsgerechtigkeit vorliegen.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die nicht-invasive Atmungsunterstützung gehört zu den Standard-Verfahren und wurde auch während der Covid 19-Pandemie breit eingesetzt. Somit ist nicht davon auszugehen, dass es zu Problemen der Annehmbarkeit kommt.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Atmungsunterstützung hat im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie und zur invasiven Beatmung einen höheren Personalbedarf, da sie eine intensivere direkte Überwachung und klinische Bewertung (Atemweg und Atemmechanik) benötigt. Gerade Patient:innen mit einer höhergradiger Oxygenierungsstörung müssen engmaschig überwacht und reevaluiert werden, um eine Verschlechterung mit Indikation zur invasiven Beatmung rechtzeitig zu erkennen. Dies kann insbesondere in einer pandemischen Lage mit einer kurzfristig stark ansteigenden Anzahl kritisch kranker Patienten zu einem Problem bei der Umsetzbarkeit führen.

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz nach chirurgischen Eingriffen (Herz-, Thorax-, Abdominalchirurgie) und fehlenden Kontraindikationen einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

Literatur:

[146] Leone M, Einav S, Chiumello D, Constantin J-M, De Robertis E, De Abreu MG, et al. Noninvasive respiratory support in the hypoxaemic peri-operative/periprocedural patient: a joint ESA/ESICM guideline. *Intensive care medicine* 2020;46(4):697-713. Pubmed Journal

[59] Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Rashdan L, Gakhal I, Ismail E, et al. Effect of oxygenation modalities among patients with postoperative respiratory failure: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of intensive care* 2020;8:51. Pubmed Journal

[147] Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;313(23):2331-9. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Die Bewertung der Evidenz wurde auf Grundlage der Literaturrecherche aktualisiert.

Vorbestehende Leitlinienempfehlungen

Die 2020 veröffentlichte, qualitativ hochwertige (systematische Literaturrecherche und -bewertung nach GRADE - Methodik) Leitlinie der ESICM/ESA zur perioperativen/periinterventionellen Anwendung von nichtinvasiver Atmungsunterstützung vergibt eine schwache Empfehlung für die Anwendung von NIV/CPAP bei postoperativer akuter respiratorischer Insuffizienz [146].

Nutzen

In einer 2020 publizierten Metaanalyse [59] wurde die bereits bestehende Evidenz systematisch aufgearbeitet. Es wurde dabei sowohl in der Netzwerk-Metaanalyse, als auch im Direktvergleich ein Vorteil für die nicht-invasive Beatmung im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie nachgewiesen. In den Direktvergleich wurden 5 RCTs mit insgesamt 685 Patient:innen mit respiratorischer Insuffizienz

nach kardio-, thorax- und abdominalchirurgischen Eingriffen einbezogen. Dabei wurde eine absolute Risikoreduktion (ARR) der Sterblichkeit von 10% (OR 0,48; 95% KI 0,31-0,75; I² 0%) berechnet. Die ARR der Intubationsrate betrug unter NIV 20% (OR 0,17; 95% KI 0,05-0,55; I² 83%).

Risiko

In der zugrundeliegenden Meta-Analyse wurden keine relevanten Risiken der Therapie mit NIV in dieser Anwendungssituation beschrieben.

Insgesamt erscheint auf Grundlage der aktuellen Daten ein im Vergleich zu sonstigen Zuständen mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei Beachtung der Kontraindikationen ein deutlicherer Patientennutzen vorzuliegen, aufgrund der anzunehmenden positiven Effekt auf die Sterblichkeit bei gleichzeitig fehlenden Hinweisen auf eine Schädigung durch eine prolongierte Anwendung.

Ausnahmen und besondere Patient:innengruppen

Patient:innen nach kardiochirurgischen Eingriffen

Für diese Patient:innengruppe vergibt die ESICM/ESA Leitlinie 2020 eine zusätzliche schwache Empfehlung, den Einsatz von HFNO zu erwägen und baut dabei auf eine non-inferiority RCT [147] auf, in der der Einsatz von HFNO postoperativ bei kardiochirurgischen Patienten mit akutem o. drohendem respiratorischen Versagen einer NIV- Therapie nicht unterlegen war. Dieser Empfehlung schließt sich die Leitliniengruppe mit einer gesonderten Empfehlung für diese postoperative Patientengruppe nachfolgend an.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

In der oben vorgestellten Metaanalyse zeigt sich eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der Sterblichkeit und der Intubationsrate durch die Anwendung von nicht-invasiver Beatmung bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz nach kardio-, thorax- und abdominalchirurgischen Eingriffen. Die Metaanalyse ist von hoher methodischer Qualität und bezieht jeweils fünf RCT mit insgesamt 685 Patient:innen ein. Wegen eingeschränkter Präzision bei großen Konfidenzintervallen wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz von hoch auf moderat zurückgestuft.

Bezüglich der Intubationsrate muss grundsätzlich von einem Biasrisiko aufgrund der nicht möglichen Verblindung der Interventionen ausgegangen werden. Da jedoch beim wichtigsten Outcomeparameter Sterblichkeit ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt nachweisbar ist, welche insbesondere im postoperativen Setting trotz fehlender Verblindung nicht bias-anfällig erscheint, wird die Qualität der Evidenz insgesamt für diese Fragestellung als moderat eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Aufgrund der positiven Effekte einer Reduktion der Sterblichkeit ist grundsätzlich eine allgemein Präferenz seitens der Patient:innen hin zur Anwendung der nichtinvasiven Verfahren zur Atmungsunterstützung im postoperativen Setting erwartbar.

Zudem ist im Vergleich zur invasiven Beatmung die nicht-invasive Beatmung wesentlich weniger einschränkend (weniger/ keine Sedierung notwendig, intermittierende Anwendung möglich mit besserer Kontaktierbarkeit, weniger Langzeitfolgen) und mit geringeren Risiken verbunden. Somit kann auch vor dem Hintergrund dieses beobachteten Positiveffektes von einer Patient:innenpräferenz für die nicht-invasive Beatmung ausgegangen werden, wenn damit eine invasive Beatmung verhindert werden kann.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Im Vergleich zur konventionellen Sauerstofftherapie benötigt die nicht-invasive Beatmung mehr Personal sowie die Vorhaltung von Beatmungsgeräten, welche zumindest postoperativen Setting eines Aufwachraums möglicherweise nicht in großer Anzahl vorhanden sind. Dieses Problem kann jedoch durch eine auf den individuellen Patienten und den geplanten Eingriff angepasste Vorplanung der frühen postoperativen Versorgung in einem angemessenen Überwachungsbereich adressiert werden. Insgesamt stellt aus Sicht der Autoren dieser Aspekt im deutschsprachigen Raum keine relevante Einschränkung dar.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum zu Verteilungsungerechtigkeit in Bezug auf die postoperative nicht-invasive Beatmung kommt.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Beatmung stellt ein therapeutisches Standardverfahren auf Intensivstationen im deutschsprachigen Raum dar, sodass dort kein Risiko für ihre Anwendung bestehen sollte.

Im Aufwachraum wird die nicht-invasive Beatmung hingegen selten angewandt. Hier könnte ein Problemfeld bei der Implementierung der Intervention, am Ehesten aufgrund fehlender Kenntnisse zur Anwendung des Verfahrens und dessen belegte Wirksamkeit, liegen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Da auf Überwachungsstationen Beatmungsgeräte vorgehalten werden, ist hier kein Hindernis für die Umsetzbarkeit zu erwarten. Dahingegen gibt es nicht in allen Aufwachräumen ein Beatmungsgerät oder geschultes Personal, sodass es zu Problemen bezüglich der Umsetzbarkeit kommen könnte.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz nach kardiochirurgischen Eingriffen alternativ zur NIV einen Therapieversuch mit HFNO durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

Literatur:

[146] Leone M, Einav S, Chiumello D, Constantin J-M, De Robertis E, De Abreu MG, et al. Noninvasive respiratory support in the hypoxaemic peri-operative/periprocedural patient: a joint ESA/ESICM guideline. Intensive care medicine 2020;46(4):697-713. [Pubmed Journal](#)

[147] Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2015;313(23):2331-9. [Pubmed Journal](#)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Die Begründungsstruktur aufbauend auf der bestehenden Evidenz wurde in der vorangegangenen Empfehlung unter "Ausnahmen und besondere Patientengruppen" dargestellt. Die schwachen Empfehlung wird angelehnt an die Empfehlung aus der ESICM/ESA Leitlinie 2020 zur Anwendung von HFNO bei kardiochirurgischen Patient:innen mit drohendem o. akuten respiratorischen Versagen postoperativ [146] und basiert wesentlich auf einer qualitativ hochwertigen non-inferiority RCT [147].

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Qualität der Evidenz wurde in der vorangegangenen Empfehlung für die Gesamtpopulation bewertet.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Aufgrund der positiven Effekte einer Reduktion der Sterblichkeit ist grundsätzlich eine allgemein Präferenz seitens der Patient:innen hin zur Anwendung der nichtinvasiven Verfahren zur Atmungsunterstützung im postoperativen Setting erwartbar.

Zudem ist im Vergleich zur invasiven Beatmung die nicht-invasive Beatmung und noch mehr die HFNO-Therapie wesentlich weniger einschränkend (weniger/ keine Sedierung notwendig, intermittierende Anwendung möglich mit besserer Kontaktierbarkeit, weniger Langzeitfolgen) und mit geringeren Risiken verbunden. Somit kann auch vor dem Hintergrund dieses beobachteten Positiveffektes von einer Patient:innenpräferenz für die Anwendung nicht-invasive Beatmung ausgegangen werden, wenn damit eine invasive Beatmung verhindert werden kann. Im direkten Vergleich der beiden Verfahren ist vor dem Hintergrund der aktuell anzunehmenden Gleichwertigkeit im Bezug auf kritische Outcomes (Sterblichkeit, Reduktion Intubationsrate) aufgrund der geringeren Einschränkung von Sprache/Kommunikation, Schluckakt und fehlendem Auftreten von Maskenangst u.ä. aus Sicht der Patient:innen eine Präferenz zugunsten der HFNO-Therapie zu erwarten.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Im Vergleich zur konventionellen Sauerstofftherapie benötigt die nicht-invasive Beatmung und auch die HFNO-Therapie mehr Personal sowie die Vorhaltung von Beatmungsgeräten bzw. speziellen HFNO-Geräten, welche zumindest postoperativen Setting eines Aufwachraums möglicherweise nicht in großer Anzahl vorhanden sind. Dieses Problem kann jedoch durch eine auf den individuellen Patienten und den geplanten Eingriff angepasste Vorplanung der frühen postoperativen Versorgung in einem angemessenen Überwachungsbereich adressiert werden. Insgesamt stellt aus Sicht der Autoren dieser Aspekt im deutschsprachigen Raum keine relevante Einschränkung dar.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum zu Verteilungungerechtigkeit in Bezug auf die postoperative nicht-invasive Beatmung bzw. HFNO-Therapie kommt.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die nicht-invasive Beatmung und zunehmend auch die HFNO-Therapie stellt ein therapeutisches Standardverfahren auf Intensivstationen im deutschsprachigen Raum dar, sodass dort kein Risiko einer verminderten Akzeptanz bzw. Annehmbarkeit der Empfehlung bestehen sollte.

Im Aufwachraum wird die nicht-invasive Beatmung bzw. HFNO-Therapie hingegen selten angewandt. Hier könnte eine verminderte Akzeptanz der Empfehlung am Ehesten durch die fehlenden Kenntnisse zur Anwendung der Verfahren und deren belegter Wirksamkeit auftreten.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Da auf Überwachungsstationen Beatmungsgeräte bzw. HFNO-Geräte vorgehalten werden, ist hier kein Hindernis für die Umsetzbarkeit zu erwarten. Dahingegen gibt es nicht in allen Aufwachräumen Beatmungs- bzw. HFNO-Geräte und entsprechend in der Anwendung geschultes Personal, sodass es zu einer Einschränkung der Implementierung der Empfehlung kommen kann.

Stark

Wir empfehlen, bei akutem hyperkapnischen respiratorischen Versagen aufgrund einer schweren COPD-Exazerbation mit einem arteriellen pH < 7,35 einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 96%

Literatur:

[1] Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2017;7(7):CD004104. Pubmed Journal

[220]Ovtcharenko N, Ho E, Alhazzani W, Cortegiani A, Ergon B, Scala R, et al. High-flow nasal cannula versus non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Critical care (London, England) 2022;26(1):348. Pubmed Journal

[148] Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2023/10/13;78. Journal (**nachträglich hinzugefügt**)

[219]Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. The European respiratory journal 2023;61(4). Pubmed Journal (**nachträglich hinzugefügt**)

[218]Bundesärztekammer(BÄK), Kassensärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Teilpublikation der Langfassung 2021. Journal

[148]Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2023/10/13;78. Journal (**nachträglich hinzugefügt**)

[221]Lommatzsch M, Criée C-P, de Jong CCM, Gappa M, Geßner C, Gerstlauer M, et al. [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e. V.]. Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2023;77(8):461-543. Pubmed Journal (**nachträglich hinzugefügt**)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Vorbestehenden Leitlinien

Das Kapitel zur Therapie einer Exazerbation der COPD in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL COPD 2021) ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Evidenzbewertung noch in Überarbeitung (Stand Oktober 2023-Okttober 2024)[219].

Die S2k-Leitlinie NIV [148] enthält eine starke Empfehlung zur Anwendung von NIV in der akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz ($\text{pH} < 7.35$) unter Beachtung von Kontraindikationen sowie ein zusätzliches Statement, dass die Gruppe der Patient:innen mit leichtgradiger AECOPD ($\text{pH} \geq 7.35$) von dieser Empfehlung ausgenommen ist.

In dem auf einer systematischen Evidenzrecherche basierenden Konsensusdokument WHO GOLD 2023 Report [220] werden als wesentliche Indikationen für eine NIV bei akuter Exazerbation einer COPD eine zunehmende Hyperkapnie mit $\text{pH} \leq 7.35$, schwere Luftnot mit Zeichen einer erhöhten Atemarbeit bzw. muskulären Erschöpfung (Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, paradoxe Atmung etc.) bzw. eine persistierende Hypoxämie trotz Sauerstoffgabe angeführt.

Nutzen

Als kritische, patient:innenrelevante Endpunkte wurden die Sterblichkeit und die Intubationsrate identifiziert.

In der systematischen Literaturrecherche wurde als hochwertigste aktuelle Studie ein Cochrane Systematic Review von 2017 [1] identifiziert, welcher diese Endpunkte untersuchte. Eingeschlossen wurden dabei Patient:innen mit akutem hyperkapnischem respiratorischen Versagen aufgrund einer exazerbierten COPD mit $\text{pH} < 7,35$. Für die Endpunkte konnten 12 RCTs mit 854 Patient:innen (Sterblichkeit) bzw. 17 RCTs mit 1105 Patient:innen (Intubationsrate) inkludiert werden.

Hierbei wurde im Vergleich von nicht-invasiver Beatmung mit der Standardtherapie eine absolute Reduktion der Sterblichkeit um 8,4% (von 18,3% auf 9,9% (95%CI: 7,0 - 13,9%)) festgestellt. Für den Endpunkt Intubationsrate wurde eine absolute Reduktion um 21,8% (von 34,1% auf 12,3% (95% CI: 9,5 - 15,7%)) berechnet.

Weiterhin wurde zum Vergleich der NIV-Therapie mit der Anwendung von High-Flow- Sauerstoff-Therapie (HFNO) als hochwertigste aktuelle systematische Übersichtsarbeit eine Meta-Analyse aus 2022 [221] identifiziert. In die Meta-Analyse wurden zur Untersuchung der Outcomeparameter Überleben und Intubationsrate von jeweils 4 Studien mit insgesamt $n=250$ bzw. $n=275$ Teilnehmern eingeschlossen und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen [221].

Risiko

In dem Cochrane Review wurden als potentielle negative Effekte eine Intoleranz der Behandlung und NIV-spezifische Komplikationen (Druck/Hautläsionen, Magenüberblähung etc.) quantitativ untersucht. Sowohl Intoleranz gegenüber der Behandlung (Absolute Risikoerhöhung um 11% (95% CI 4 bis 17%, $n = 252$ Patienten; 6 Studien; $I^2 = 0\%$) als naturgemäß auch NIV-spezifische Komplikationen (86 Ereignisse bei 283 beobachteten Patienten nur unter NIV-Therapie) traten dabei häufiger unter NIV - Behandlung[1] .

Im Vergleich von HFNO mit NIV Therapie im akutem hyperkapnischen Versagen wurde in der Meta-Analyse zu den Endpunkten Dyspnoe (4 Studien, $n=191$ Teilnehmerinnen) und Komfort (2 Studien, $n=101$ Teilnehmerinnen) kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt [221].

Ausnahmen und besondere Patient:innengruppen

Patienten mit Asthma

Patienten mit Asthma waren in 11 von 12 Studien des angeführten Cochrane Reviews ausgeschlossen, sodass eine Übertragbarkeit bzw. Ausweitung der Empfehlung auf Patient:innen mit akutem hyperkapnisch respiratorischen Versagen im Asthma-Anfall formal nicht möglich ist.

Gleichzeitig wurden für diese Patient:innengruppe in der systematischen Literaturrecherche keine prospektiv randomisierten Studien für die Anwendung von nichtinvasiver Atmungsunterstützung identifiziert, eine gesonderte evidenzbasierte Empfehlung ist aktuell daher nicht ableitbar.

Die beiden existierenden S2k-Leitlinien zur Anwendung von NIV bzw. zur Diagnostik und Therapie von Asthma, verweisen ebenfalls auf die unzureichende Qualität der Evidenz, geben jedoch mit Blick auf die bestehende klinische Praxis und Observationsstudien offener bzw. schwacher Empfehlungen für eine versuchsweise Anwendung der NIV bei akuter hyperkapnischer Exazerbation eines Asthma an:

S2k-Leitlinie zu NIV [148] "E11: Bei akuter hyperkapnischer Exazerbation eines Asthma bronchiale kann NIV entsprechend der Anwendungsempfehlungen der AE-COPD versucht werden."

S2k Leitlinie zur Asthma-Therapie [222] "Die nicht-invasive Beatmung (NIV) oder Sauerstoff-High-Flow-Therapie kann von einem mit diesen Methoden erfahrenen Team bei unzureichendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie unter Beachtung der Kontraindikationen zusätzlich zur Standardtherapie durchgeführt werden, sie darf aber eine ggf. notwendige Intubation nicht verzögern."

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird durch die Leitliniengruppe als **moderat** bewertet. Im Cochrane-Review, der mit der GRADE-Klassifikation arbeitete, wurde die Qualität auf moderat herabgestuft, da einige eingeschlossene Studien ein erhöhtes Bias-Risiko aufgrund z.T. unklarer Randomisierungs-Methodik hatten. In Bezug auf den Endpunkt Intubationsrate ergibt sich naturgemäß durch die fehlende Verblindung ein zusätzliches Bias-Risiko. Zusätzlich ergaben sich in der Analyse mittels Funnel-Plot für den Outcomeparameter Intubationshäufigkeit Hinweise für einen Publikationsbias aufgrund des Fehlens kleinerer Studien mit negativen Studienergebnissen.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zum Vergleich NIV vs. HFNO bei akutem hyperkapnischem respiratorischen Versagen schätzt die Leitliniengruppe auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz aus der aufgeführten Meta-Analyse als **sehr gering** ein (geringe Anzahl der Studien und Patient:innen, geringe Präzision, klinische Heterogenität und Risiko des Publikationsbias). Die Einschätzung baut auf die Diskussion der Autoren der Meta-Analyse selbst auf, welche die Aussagekraft als erheblich reduziert aufgrund der unzureichenden statistischen Power, einer klinischen Heterogenität der eingeschlossenen Patientenpopulationen und eines möglichen Publikationsbias ansehen.

Aufgrund der sehr niedrigen Qualität der Evidenz zur Frage NIV vs. HFNO verzichtet die Leitliniengruppe hier aktuell auf eine gesonderte Empfehlung zur Anwendung von HFNO.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Eine invasive Beatmung mit einhergehender Sedierung ist nach den Erfahrungen der Leitlinienautor:innen bei vielen Patient:innen mit Ängsten verbunden. Die stark eingeschränkte Möglichkeit der Kommunikation erschwert es dem Personal, Bedürfnisse und Probleme von Patient:innen, wie etwa Schmerzen oder Luftnot, zu erkennen und zu therapieren.

Für die Gruppe der Patient:innen mit akutem hyperkapnischem respiratorischen Versagen sind als positive Effekte des Einsatzes einer nichtinvasiven Beatmung außer der Vermeidung einer Intubation auch eine Reduktion der Sterblichkeit zu erwarten.

Daher nimmt die Leitliniengruppe an, dass Patient:innen mit akutem respiratorischen Versagen aufgrund einer COPD-Exazerbation eine nicht-invasiven Atmungsunterstützung gegenüber der primären Anwendung einer invasiven Beatmung zumeist präferieren.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die jederzeitige Anwendung von nicht-invasiver Atmungsunterstützung benötigt das Vorhalten von Beatmungsgeräten sowie von geschultem Personal und ein adäquates Monitoring der Patient:innen.

Diese Ressourcen begrenzen ihre Anwendung auf ausgewählte Bereiche wie die Intensivstation, Intermediate Care Station, eine spezielle pneumologische/kardiologische Normalstation oder die Notaufnahme. Gerade durch den Bedarf an Präsenz von geschultem Personal kann es hier im Falle eines zunehmenden Mangels an Intensivpflegekräften im deutschsprachigen Versorgungsraum zu Einschränkungen der Verfügbarkeit bzw. Durchführbarkeit von NIV auch bei kritisch kranken Patienten mit akutem hyperkapnischem respiratorischen Versagen kommen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum zu Verteilungsgerechtigkeit in Bezug auf die nicht-invasive Beatmung kommt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da es sich im deutschsprachigen Raum bei der NIV um einen bereits etablierten Therapiestandard bei Patient:innen mit exazerbierter COPD handelt, sind keine Probleme bei der Annehmbarkeit der Empfehlung zu erwarten.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Im deutschsprachigen Raum sind Beatmungsgeräte, die zur NIV-Anwendung bei akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz im Rahmen von COPD-Exazerbationen angewandt werden können, sowohl präklinisch als auch in den Kliniken flächendeckend vorhanden, sodass es Hindernisse für die Umsetzbarkeit der Empfehlung wenn, dann nur in einer fehlenden Verfügbarkeit von ausreichend geschultem Personal bzw. Behandlungsplätzen im Bereich der Akut-Versorgungseinheiten (Notaufnahme, Aufnahmestationen, Intensivstationen) geben könnte

Schwach

Wir schlagen vor, bei Kindern mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz, die sich unter konventioneller Sauerstofftherapie verschlechtern, einen zeitlich begrenzten Versuch mit NIV durchzuführen, falls keine eindeutigen Indikationen für eine Intubation bestehen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[9] Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):143-168. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[284] Boghi D, Kim KW, Kim JH, Lee S-I, Kim JY, Kim K-T, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):123-132. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[285] Armarego M, Forde H, Wills K, Beggs SA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2024;3(3):CD009609. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[291] Gutiérrez Moreno M, Del Villar Guerra P, Medina A, Modesto I Alapont V, Castro Bournissen L, Mirás Veiga A, et al. High-Flow Oxygen and Other Noninvasive Respiratory Support Therapies in Bronchiolitis: Systematic Review and Network Meta-Analyses. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):133-142. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[151] Luo J, Duke T, Chisti MJ, Kepreotes E, Kalinowski V, Li J. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula vs Standard Oxygen Therapy or Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Children with Respiratory Distress: A Meta-Analysis. *The Journal of pediatrics* 2019;215:199-208.e8. Pubmed Journal

[206] Cesar RG, Bispo BRP, Felix PHCA, Modolo MCC, Souza AAF, Horigoshi NK, et al. High-Flow Nasal Cannula versus Continuous Positive Airway Pressure in Critical Bronchiolitis: A Randomized Controlled Pilot. *Journal of pediatric intensive care* 2020;9(4):248-255. Pubmed Journal

[207] Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017;389(10072):930-939. Pubmed Journal

[208] Eşki A, Öztürk GK, Turan C, Özgül S, Gülen F, Demir E. High-flow nasal cannula oxygen in children with bronchiolitis: A randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology* 2022;57(6):1527-1534. Pubmed Journal

[209] Peters MJ, Agbeko R, Davis P, Klein N, Zenasni Z, Jones A, et al. Randomized Study of Early Continuous Positive Airways Pressure in Acute Respiratory Failure in Children With Impaired Immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2018;19(10):939-948. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Aktuelle internationale Leitlinien

Die PALICC2 Guideline empfiehlt bei Patienten mit hypoxämischer ARI/pädiatrischem ARDS, die sich unter LFO oder HFNC verschlechtern, einen zeitlich begrenzten NIV-Versuch (PALICC2).[9] Die Empfehlung unserer Leitliniengruppe weicht von der PALICC2-Empfehlung ab, welche die HFNC-Therapie auf die gleiche Eskalationsstufe mit der LFO- Therapie gesetzt hatte. Da aus Sicht der Autoren unserer Leitlinie die Vorteile der HFNC-Therapie nicht sicher genug belegt sind (s.u.), bezieht sich die hier vorgelegte Empfehlung nur auf die NIV nach einer vorangehenden LFO-Therapie.

Die Leitliniengruppe spricht sich ausdrücklich weder für oder gegen eine HFNC-Therapie als zwischengeschaltete Eskalationsstufe aus (s.u.).

Als kritische Outcomeparameter für die Bewertung von Nutzen und Risiko der Intervention wurden die Sterblichkeit, Intubationsrate (treatment failure) und Intensivstationsverweildauer (ICU-LOS) identifiziert. Dabei wurde aus klinischer Sicht als wichtigster potenzieller Nutzen eines NIV-Versuchs die Vermeidung einer Intubation eingeschätzt.

Nutzen

Im Rahmen der Suche wurden 3 aktuelle Meta-Analysen, 3 RCTs zu Bronchiolitis und 3 RCTs zu respiratorischem Versagen identifiziert.

Für die Effekte von NIV im Vergleich zu konventioneller O₂-Therapie oder High Flow bei akuter respiratorischer Insuffizienz wurde in einer aktuellen Meta-Analyse bei akuter respiratorischer Insuffizienz eine Intubationsrate von 11,5 % (109/945) für NIV versus 14,5 % (158/1086) bei konventioneller O₂-Therapie/High Flow beobachtet (RR 0,78 (95 % CI 0,63 – 1,00), p = 0,046).[284] Die *number needed to treat* war in dieser Meta-Analyse 31. Die ICU-Sterblichkeit war bei Boghi unter NIV reduziert mit einem RR von 0,78 (95% CI: 0,28 – 2,14, p = 0,34).[284] Die Krankenhaussterblichkeit war ebenfalls reduziert mit einem RR von 0,64 (95% CI: 0,21 – 0,99, p = 0,03). Die Verweildauer auf der Intensivstation betrug + 0,08 Tage (95% CI: -0,02 – 0,18) in der NIV Gruppe.[284]

Zur Frage der Wirksamkeit von HFNC im Vergleich zu Low-Flow-Sauerstofftherapie wurde in einem aktuellen Cochrane-Review (16 RCTs, bei Anwendung von HFNC bei Kindern mit Bronchiolitis (<2 Jahre) ein kürzerer Krankenhausaufenthalt -0.65 Tage, (95% CI -1.23 bis -0.06; p < 0.00001) beobachtet.[285] Die Definition von Therapieeskalation variierte zwischen den Studien und beinhaltete High Flow zu CPAP/Intubation oder low flow zu CPAP/High Flow/Intubation. Die Effektschätzer für Therapieeskalation lagen Low Flow bei 233/1000 und bei High Flow 128/1000 (95% CI: 91 - 184), hieraus ergibt sich für eine High Flow-Therapie eine Risikoreduktion für eine Therapieeskalation gegenüber Low Flow (RR 0,55 (95% CI: 0,39 – 0,79)).[285]

Zum Vergleich der Effekte von HFNC mit NIV wurden in aktuellen Meta-Analysen ([291], [285], [151]) aufgrund der eingeschränkten methodischen Qualität bzw. Vergleichbarkeit der Studien unterschiedliche Resultate berichtet: Während in Moreno 2023 und Luo 2019 NIV als am effektivsten zur Vermeidung einer Intubation eingestuft wurde (SUCRA 57,03 [291] bzw. RR 1.77, 95% CI 1.17-2.67, P = .007 für High Flow versus NIV[151]), wird im aktuellsten Cochrane-Review zum Einsatz von HFNO bei Kindern unter 24 Monaten mit Bronchiolitis aufgrund fehlender vergleichbarer Outcome Daten und niedriger Fallzahlen auf eine Meta-Analyse verzichtet.[285]

Eine Meta-Analyse fand eine Unterlegenheit von HFNC gegenüber nasalem CPAP (RR 1.77, 95% CI 1.17-2.67, P = .007) in Bezug auf treatment failure (Notwendigkeit der Eskalation der Therapie) bei Kindern im Alter von 1-6 Monaten.[151] Die gleiche Meta-Analyse fand einen Vorteil von HFNC gegenüber konventioneller Sauerstoff-Therapie bei milder Hypoxämie (risk ratio [RR] 0.49, 95% CI 0.40-0.60, P < .001) bei insgesamt geringer Evidenzqualität (s.u.). Es zeigten sich keine Unterschiede für Intubationsrate und Sterblichkeit bei High Flow versus konventionelle Sauerstofftherapie oder nasalem CPAP.[151]

Risiko

- Eine Meta-Analyse fand ein niedrigeres Risiko für nasale Druckstellen bei High Flow versus nasales CPAP ((RR 0.35, 95% CI 0.16-0.77, P = .009). [151])
- Cesar et al. fanden keine AE in der gesamten Studie (Hautverletzungen, Überblähung des Abdomens, Pneumothorax, Pneumoperikard oder Pneumomediastinum, oder Herz-Kreislaufstillstand).[206]
- Kepreotes et al. berichten über 2 AE (Sättigungsabfall, Inhalation von Kondenswasser) in der HFNC-Gruppe versus 2 AE mit Diskonnektion des Sauerstoffanschlusses.[207]
- Eski berichten über keinen Unterschied zwischen SAE (Epistaxis oder transiente Bradykardie), insgesamt wurden 13 AE bei HFNC und 2 bei LFO beobachtet.[208]
- Die Meta-Analyse von Armarego fand keinen Unterschied bei unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu low flow oxygen RR 1,2 (95% CI 0,38 bis 3,74; P = 0.76).[285]

Bezüglich der NIV beim ARI erscheint aus sich der Leitliniengruppe ein zeitlich begrenzter Versuch zur Vermeidung einer Intubation gerechtfertigt. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich insbesondere bei älteren Kindern nicht schlussfolgern, ob HFNC oder NIV geeigneter sind, eine Intubation zu vermeiden. Bei schwerwiegend vorerkrankten Patienten (ehemalige Frühgeborene, angeborene Lungenerkrankung, Herzerkrankungen), die einen NIV-Versuch zur Vermeidung einer Intubation erhalten, sollte auf ein NIV-Versagen geachtet werden und nach Einschätzung der LL-Autoren, um frühzeitig – möglicherweise früher als bei allgemeinpädiatrischen Patienten – eine notwendige Intubation durchzuführen. Diese Einschätzung basiert auf dem höheren Risiko dieser Patientengruppe, ein NIV-Versagen zu entwickeln und gleichzeitig potenziell schwerwiegenderen Konsequenzen im Fall eines NIV-Versagens (z.B. Hypoxie-Risiko während einer Notfallintubation).

Aus den Beobachtungen lässt sich zudem bisher kein genereller Nutzen für eine stufenweise Eskalation im Sinne von LFO à HFNC à NIV zur Vermeidung einer Intubation nachweisen.

Ausnahmen bzw. besondere Patientengruppen:

Ein RCT bei schwer immunkompromittierten Patienten (n = 42) zeigte sich kein Nutzen einer frühen CPAP-Behandlung gegenüber konventioneller Behandlung in Bezug auf Intubationsereignisse (CPAP 10 (48 %) versus LFO 5 (24 %) p = 0,11, OR 2,9 (95 %CI: 0,8 – 10,9) und 30-Tage Mortalität (CPAP 7 (33 %) versus LFO 1 (5 %), p = 0,041, OR 10,0 (95% CI: 1,1 – 90,6)).^[209] Allerdings waren die Patientengruppen in diesem RCT unbalanciert in Bezug das Mortalitätsrisiko (PIM-2 und PELOD-2), sodass die Aussagekraft der Studie insgesamt gering ist.

Im Widerspruch zu diesen Daten von sehr niedriger Evidenzqualität sieht die Autor:innengruppe im Sinne einer Experteneinschätzung dieses Patientenkollektiv aufgrund des hohen Risikos für treatment failure eher als geeignet für NIV oder Intubation an als für CPAP ohne Frequenz oder LFO.

Ein Cochrane Review zu Asthma (3 RCTs, 60 Kinder) fand keine Evidenzgrundlage für eine klare Empfehlung für oder gegen NIV beim akuten Asthmaanfall.^[286] NIV verbessert möglicherweise die Symptomlast (Asthmascore mittlere Differenz -2,50, 95%CI: -4,70 bis -0,30, P = 0,03; 19 Kinder), das Risiko einer Intubation (RR 0,47, 95%CI: 0,23 to 0,95; 78 Kinder), und verkürzt die Dauer des Intensivaufenthalts (mittlere Differenz -0,87 Tage, 95%CI: -1,52 bis -0,22; 100 Kinder) gegenüber standard care. Es traten keine Todesfälle oder SAEs auf.^[286]

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Im Rahmen der Suche wurden drei Meta-Analysen und 2 Cochrane Reviews zu respiratorischem Versagen bzw. Bronchiolitis identifiziert.

Die methodische Qualität der PALICC-2 Guideline wurde als hoch eingeschätzt, aufgrund der durchgeführten systematischen Literaturrecherche und einer strukturierten Evidence-to-Decision Ableitung.

Die Qualität der Studien zu NIV versus High Flow/Low Flow oxygen bei Bronchiolitis und ARI schätzten die jeweiligen Autoren der Studien aufgrund kleiner Zahlen eingeschlossener RCTs (insbesondere bei Subgruppenanalysen) der hohen Heterogenität, hohem Biasrisiko und fehlender Verblindung übereinstimmend als gering bis moderat ein.

Die Evidenzqualität zur NIV bei Asthma wurde von den Autoren als sehr niedrig eingeschätzt aufgrund kleiner Patientenzahlen, hohem Biasrisiko und sehr unpräzisen Ergebnissen.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Im Vergleich zur invasiven Beatmung ist die nicht-invasive Beatmung wesentlich weniger einschränkend (weniger/ keine Sedierung notwendig, intermittierende Anwendung möglich mit besserer Kontaktierbarkeit, weniger Langzeitfolgen) und mit geringeren Risiken verbunden. Somit kann von einer Patient:innen- und Elternpräferenz für die nicht-invasive Beatmung ausgegangen werden, wenn damit eine invasive Beatmung verhindert werden kann.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Im Vergleich zur Intubation benötigt die nicht-invasive Beatmung kein zusätzliches Personal oder zusätzliche Beatmungsgeräte, sodass sich hier im Vergleich zur invasiven Beatmung keine Nachteile in Bezug auf den Ressourcenverbrauch ergeben. Bezüglich passender NIV-Masken ergeben sich möglicherweise höhere Vorhaltungskosten.

Allerdings ist zur erfolgreichen Durchführung einer NIV-Therapie entsprechend geschultes Personal notwendig. Hier ergibt sich ein potenzieller Mehraufwand im Vergleich zur Intubation und insbesondere im Vergleich zur HFNC-Therapie. Vor dem Hintergrund knapper Ressourcen und Personalmangel auf den Kinderintensivstationen [210] müssen entsprechende Maßnahmen getroffen werden, um die Vorhaltung der notwendigen Expertise zu gewährleisten.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum zu Verteilungsgerechtigkeit in Bezug auf die nicht-invasive Beatmung von Kindern kommt. In Gegenden mit fehlender pädiatrischer Expertise könnte bei Kindern, die auf Erwachsenen-intensivstationen behandelt werden, die Implementierung erschwert sein.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die nicht-invasive Beatmung stellt ein therapeutisches Standardverfahren auf Intensivstationen im deutschsprachigen Raum dar, sodass dort kein Risiko für ihre Anwendung bestehen sollte. Die Akzeptanz der LL-Empfehlung sollte sowohl bei Eltern und Personal gegeben sein.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da auf Überwachungsstationen Beatmungsgeräte vorgehalten werden, die standardmäßig NIV-Modi anbieten, sind keine Hürden für die Umsetzbarkeit zu erwarten.

2.2 Polytrauma

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei polytraumatisierten Patient:innen mit Apnoe oder Schnappatmung (Atemfrequenz < 6) präklinisch eine Notfallnarkose, eine endotracheale Intubation und eine invasive Beatmung durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Bei polytraumatisierten Patient:innen schlagen wir bei folgenden Indikationen präklinisch eine Notfallnarkose, eine endotracheale Intubation und eine invasive Beatmung vor:

- **Hypoxie (SpO₂ < 90 %) trotz Sauerstoffgabe und nach Ausschluss eines Spannungspneumothorax**
- **schweres SHT (GCS < 9)**
- **schweres Thoraxtrauma mit respiratorischer Insuffizienz (Atemfrequenz ≥ 30/min, altersadaptiert bei Kindern)**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei polytraumatisierten Patient:innen mit Thoraxtrauma bei moderater Hypoxie (SpO₂ ≥ 90%) trotz adäquater Analgesie und suffizienter O₂-Insufflation nach Ausschluss von Kontraindikationen auf der Intensivstation einen Therapieversuch mit nicht-invasiver Beatmung zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%.

2.3 Quantitative Bewusstseinsstörung

Keine Empfehlung vorhanden.

2.4 Unheilbare Erkrankungen

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen, bei Patient:innen mit palliativer Versorgung die Therapieoptionen einer nicht-invasiven Atemungsunterstützung und invasiven Beatmung frühzeitig zur Klärung des Patient:innenwillens mit den Patient:innen und den Angehörigen zu besprechen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[282] Kesecioglu J, Rusinova K, Alampi D, Arabi YM, Benbenishty J, Benoit D, et al. European Society of Intensive Care Medicine guidelines on end of life and palliative care in the intensive care unit. Intensive care medicine 2024;50(11):1740-1766. Pubmed Journal (**nachträglich hinzugefügt**)

[148] Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2023/10/13;78. Journal (**nachträglich hinzugefügt**)

[149] Michels G, John S, Janssens , Raake P, Katharina , Schütt A, et al. Positionspapier Palliativmedizinische Aspekte in der klinischen Akut- und Notfallmedizin sowie Intensivmedizin Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGP, DGHO, DGfN, DGNI, DGG, DGAI, DGINA und DG Palliativmedizin. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2023/04/13. Journal (**nachträglich hinzugefügt**)

[150] S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer 128 - 001OL, Stand 27.08.2019 [Webseite](#)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Bestehende Leitlinien und Konsensdokumente

Die aktuellste internationale Leitlinie der ESICM zur Therapie am Lebensende und palliativen Therapie auf der Intensivstation [282] folgt der internationalen GRADE-Methodik und formuliert neben vielen Expert:innenstatements zur Kommunikationsstrategie auch mehrere evidenzbasierte Empfehlungen. Mit schwachem Empfehlungsgrad schlägt die Leitliniengruppe den Einsatz einer strukturierten Unterstützung und Kommunikation mit den Patient:innen und Angehörigen in der Phase der Entscheidungsfindung am Lebensende vor, um u.a. Ängste und die Ausbildung von posttraumatischem Stress zu reduzieren. Zudem wird stark empfohlen, die Kommunikation vor allem mit den Familien durch schriftliche Informationsmaterialien zu unterstützen, um Verständnis zu fördern und Belastung innerhalb der Familien, aber auch invasive Maßnahmen zu reduzieren.

Sowohl das interdisziplinäre Positionspapier zu palliativmedizinischen Aspekten in Notfall-, Akut- und Intensivmedizin [149], die aktuelle S2k-Leitlinie zur NIV [148] als auch die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit nichtheilbaren Krebserkrankungen [150] empfehlen jeweils als Expert:innenkonsens eine möglichst frühzeitige Kommunikation zu intensivmedizinischen Therapiemaßnahmen mit den Zielen einer möglichst patientengerechte Therapie, einer Reduktion von Belastung für die Angehörigen durch unzureichende Informationsvermittlung sowie einer Reduktion von Übertherapie am Lebensende.

Im Rahmen einer patient:innenzentrierten Kommunikation ist die Darlegung der Therapiemöglichkeiten sowie deren Nebenwirkungen/ Konsequenzen eine essentielle Basis für weitere Therapieentscheidungen. Im Falle einer vorhandenen medizinischen Indikation für eine Therapieoption ist immer der Patient:innenwille bzw. der mutmaßliche Patient:innenwille entscheidend.

Als Nutzen erachten wir, dass die frühzeitige Beachtung der Patient:innenpräferenzen per se eine Stärkung der Patient:innenautonomie bedeutet. Neben den medizinisch indizierten Therapieoptionen sollte auch die weitere Behandlung im Sinne einer rein symptomlindernden Therapie als Alternative besprochen werden. Durch frühzeitige antizipierende Kommunikation mit Patient:innen und Angehörigen sieht unsere Leitliniengruppe die Möglichkeit, im Hinblick auf die Entscheidungsfindung für oder gegen invasive o. nichtinvasive Atmungsunterstützung Verständnis bei den Betroffenen als beim Behandlungsteam zu erhöhen und damit gleichzeitig Ängste und Belastungen für die Beteiligten zu reduzieren. Zudem sieht die Leitliniengruppe grundsätzlich die Möglichkeit, aufgrund frühzeitiger Kenntnis eines ggf. ablehnenden Patient:innenwillens Übertherapien auf der Intensivstation zu vermeiden.

Demgegenüber sehen wir das mögliche Risiko einer Übertherapie am Lebensende bei großem Therapiewunsch der Patient:innen oder ihrer Angehörigen im Falle einer unsicheren oder gar nicht mehr gegebenen medizinischen Indikation für die Therapie.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Für die konkrete Empfehlung fehlen jegliche Studiendaten. Es handelt sich um einen Expert:innenkonsens. Die Empfehlung greift vorbestehende Expert:innenkonsens-Aussagen anderer aktuell gültiger interdisziplinärer Leitlinienprojekte auf.

Lediglich für Empfehlungen der angeführten ESICM Leitlinie[282] liegen Studiendaten zum Einsatz eines strukturierten Kommunikationsprozesses und zur Nutzung von zusätzlichen schriftlichen Informationsmaterialien, die mit niedriger (strukturierte Kommunikation) bis hoher (schriftliche Infomaterialien) Qualität die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Verminderung von Angst und familiärer Belastung und Förderung von Verständnis/Akzeptanz belegen.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Die angebotenen Therapieoptionen der nicht-invasiven Atmungsunterstützung und invasiven Beatmung können bei Patient:innen mit positiven (z.B. Hoffnung auf Lebensverlängerung und oder Verminderung von Symptomen wie Luftnot) aber auch negativen Erwartungen (z.B. Ängsten wegen erwarteter Einschränkungen in der Kommunikationsfähigkeit und damit der Lebensqualität) verbunden sein. In beiden Fällen nimmt die Leitliniengruppe an, dass eine vom Behandlungsteam aktiv verfolgte Strategie der frühzeitigen Prüfung, Wahrnehmung und Beachtung des individuellen Willens aus Sicht der Patient:innen mit unheilbaren Erkrankungen eine hohe Präferenz hat.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Gespräche zur Therapiezielfindung bzw. im Rahmen eines Advanced Care Planning sollten den Prinzipien einer patient:innenzentrierten Kommunikation unterliegen und in den Arbeitsalltag routinemäßig integriert werden. Neben einem angemessenen Gesprächsrahmen (Setting) - auch unter Hinzunahme der Zugehörigen - muss hierfür ausreichend Gesprächszeit eingeplant werden, was im klinischen Alltag Ressourcen bindet.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die Anhörung des Patient:innenwillens Teil jeder Therapiezielfestlegung ist, sollte keine Verteilungsgerechtigkeit auftreten.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Auch, wenn die Eruerung des Patient:innenwillens sowie die vorausschauende Versorgungsplanung belegbar eine Übertherapie am Lebensende vermeiden und die Behandlungszufriedenheit von Patient:innen, Angehörigen und Behandelnden erhöhen, ist ein Teil der Behandelnden diesbezüglich zurückhaltend. Gründe für die fehlende Umsetzung sind Ängste vor Emotionen der Patient:innen und Angehörigen, eigene Emotionen und Unkenntnis über die Prognose sowie die alternativen Versorgungsmöglichkeiten [283]

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Für die Umsetzung der Empfehlung zur strukturierten frühzeitigen Kommunikation stellen sowohl knappe zeitliche Ressourcen für Gesprächstermine im Stationsalltag der Behandlungsteams, als auch möglicherweise fehlende Kompetenz in der Gesprächsführung zur Willensfindung am Lebensende mögliche Hindernisse dar.

Schwach

Wir schlagen vor, für Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz, bei denen eine Verfügung gegen eine Intubation („do-not-intubate“, DNI) vorliegt, eine nicht-invasive Atmungsunterstützung (NIV oder HFNO) zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 96%

Literatur:

[148] Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Pneumologie 2023/10/13;78. Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[150] S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer 128 - 001OL, Stand 27.08.2019.

[149] Michels G, John S, Janssens -, Raake P, Katharina -, Schütt A, et al. Positionspapier Palliativmedizinische Aspekte in der klinischen Akut- und Notfallmedizin sowie Intensivmedizin Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGP, DGHO, DGfN, DGNI, DGG, DGAI, DGINA und DG Palliativmedizin. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2023/04/13. **(nachträglich hinzugefügt)**

[185] Wenzel D, Bleazard L, Pepper CJ, Wilson E, Faull C. Non-invasive advanced respiratory support in end-of-life care and symptom management: systematic review. BMJ supportive & palliative care 2024;13(e3):e547-e553. **(nachträglich hinzugefügt)**

[186] Wilson ME, Mittal A, Dobler CC, Curtis JR, Majzoub AM, Soleimani J, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Patients with Acute Respiratory Failure and Do-Not-Intubate or Do-Not-Resuscitate Orders: A Systematic Review. Journal of hospital medicine 2020;15(2):101-106.

[187] Wilson ME, Majzoub AM, Dobler CC, Curtis JR, Nayfeh T, Thorsteinsdottir B, et al. Noninvasive Ventilation in Patients With Do-Not-Intubate and Comfort-Measures-Only Orders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical care medicine 2018;46(8):1209-1216.

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Aktuelle Leitlinien

Die S2k-Leitlinie "Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz" geht in einem Kapitel auf die Anwendung von NIV und HFNO bei palliativmedizinisch versorgten Patient:innen ein.

Darin schlägt sie die Anwendung von NIV bei Patient:innen mit DNI-Verfügung nach ausführlicher Aufklärung zur Linderung von Dyspnoe vor ("kann"-Empfehlung). [148]

Die S3-Leitlinie "Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung" behandelt lediglich die Sauerstofftherapie für palliative Patient:innen und geht nicht auf die Möglichkeit der nicht-invasiven Beatmung ein. Die Leitlinie formuliert eine starke Empfehlung gegen den Einsatz von Sauerstoff zur Linderung von Atemnot bei nicht-hypoxämischen Patient:innen mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. [150]

Im 2023 veröffentlichten Konsensuspapier "Palliativmedizinische Aspekte in der klinischen Akut- und Notfallmedizin sowie Intensivmedizin" wird die nicht-invasive Beatmung als Ultima Ratio zur Symptomlinderung empfohlen ("kann"-Empfehlung). Symptomlinderung und ein begrenzter Gewinn an Lebenszeit müssten gegen mögliche negative Auswirkungen von NIV auf die Lebensqualität abgewogen werden. [149]

Nutzen

Die Leitliniengruppe hat als kritisch relevante Outcomeparameter aus Sicht der Patient:innen die Linderung von Luftnot bzw. eine suffiziente Symptomkontrolle bei akuter respiratorischer Insuffizienz

und den Erhalt der Lebensqualität festgehalten. Der Endpunkt Sterblichkeit wurde in der Gruppe der Patient:innen mit unheilbaren Erkrankungen als wichtig aber nicht kritisch eingestuft.

In der systematischen Literaturrecherche wurde eine aktuelle Meta-Analyse von Observationsstudien identifiziert, welche Häufigkeit und methodische Aspekte von DNI-Verfügungen bei Patient:innen, welche aufgrund von akuter respiratorischer Insuffizienz eine NIV o. HFNO-Therapie erhielten [248]. Die Analyse ergab, dass für 27% aller in den Studien erfassten Patient:innen eine DNI-Verfügung vorlag (26 Studien, 10755 Patient:innen). Gleichzeitig wird eine hohe Variabilität dieser Rate abhängig einer Vielzahl von Faktoren (Alter, Land, Krankheitsschwere etc.), sowie eine hohe Variabilität der Art und Weise der Entscheidungsfindung berichtet. Die Studiendaten weisen aus Sicht der Leitliniengruppe darauf hin, dass innerhalb der Gruppe der Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz auf Intensivstationen ein klinisch relevanter Anteil eine invasive Beatmung ablehnt. Für diese Gruppe wird die Frage von möglichem Nutzen o. Schaden durch eine nicht-invasiven Atmungsunterstützung relevant.

In der ersten methodisch hochwertigen Meta-Analyse zu Effekten der NIV-Anwendung bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz, die eine Intubation ablehnten (27 Studien, 2020 Patienten), wurde eine 1-Jahres-Überlebensrate von 32% (95%CI: 21-45%, n=978) berichtet. Zu den von uns priorisierten Outcome Variablen "Reduktion von Luftnot" und "Erhalt der Lebensqualität" wurden in der Analyse nur wenige Studien identifiziert. In diesen wurde eine signifikante Reduktion der Luftnot aber auch die Wiedererlangung der vor der akuten Erkrankung vorhandenen Lebensqualität, insbesondere in der Gruppe primär hyperkapnischer Patient:innen beobachtet [187].

Ein weiterer methodisch hochwertiger Systematic Review analysiert 2020 die aktuelle Literatur zur Anwendung von HFNO bei Patient:innen mit akutem respiratorischen Versagen bei gleichzeitig vorliegender DNI- bzw. DNR-Aussage [186]. Es wurden 6 ausschließlich observationale Studien mit insgesamt 293 Patient:innen identifiziert. Die heterogenen Studiendaten ließen keine Meta-Analyse zu. Auch hier wurde jedoch in den einzelnen Studien beobachtet, dass ein relevanter Anteil der Patient:innen die akute respiratorische Insuffizienz überlebt (40-60% Krankenhaussterblichkeit in den Studien mit allgemeiner ITS-Patientenpopulation) und also von der Intensivstation entlassen/verlegt werden kann. Wiederum nur Einzelne dieser Studien berichten Daten zu den Endpunkten Reduktion von Luftnot bzw. HFNO-Toleranz, keine Studie berichtete Daten zur Lebensqualität. Aufgrund der sehr geringe Quantität und Qualität der Daten leiteten die Autor:innen des Systematic Review im Wesentlichen die Feststellung einer relevanten Evidenzlücke ab.

In einer aktuellen systematischen Analyse qualitativer Studiendaten [185] wurde als wichtiger möglicher Nutzen sowohl die mögliche Reduktion von Symptomen als auch die Möglichkeit, Zeit am Lebensende zu gewinnen, angeführt.

Risiko bzw. potentieller Schaden

Zur Abschätzung von möglichen Schäden durch die Anwendung von nichtinvasiver Atmungsunterstützung bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz und vorliegender DNI- bzw. DNR-Verfügung enthalten die angeführten systematischen Analysen keine relevanten Daten. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit, welche eine narrative Aufarbeitung von qualitativen Ergebnissen aus Studien zu dieser Behandlungssituation aufarbeitet und zusammenstellt [185], führt als wichtige mögliche Schäden ein Verursachen von Luftnot, Einengungsgefühl und Stress durch die Therapie bei Patient:innen und die durch die Therapie ggf. entstehende Hürde für andere pflegerische Maßnahmen auf. Zudem beschreibt die Analyse das Risiko einer seelischen Belastung einzelner Mitglieder des Behandlungsteams im Falle des fehlenden Verständnisses für die Anwendung der Maßnahme aufgrund subjektiv wahrgenommener Aussichtslosigkeit der Behandlungssituation.

Zusammenfassung Nutzen vs. Risiko

Insgesamt sieht die Leitliniengruppe die Möglichkeit eines überwiegenden Nutzens.

Als wesentlichen Nutzen sieht die Leitliniengruppe eine mögliche Reduktion von Dyspnoe bzw. Stress an, sowie die mögliche Wiedererlangung von Lebensqualität. Zudem bietet die mögliche Lebensverlängerung die Chance, Zeit für die Begleitung am Lebensende zu gewinnen oder auch für die Planung und Organisation einer weiterführenden Versorgung außerhalb der Intensivstation. Als wichtige, im Einzelfall zu beachtende Risiken bleiben die durch die Therapie ggf. selbst verursachten

Stress- und Luftnotphasen, die mögliche Übertherapie bei unklarem o. wechselndem Patient:innenwillen sowie eine verzögerte Verlegung/Entlassung bei schwieriger Entscheidung zur Beendigung der begonnenen nichtinvasiven atmungsunterstützenden Therapie.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Studien zur Anwendung von NIV

Die Studien in den betrachteten Meta-Analysen [187] [185] beruhen auf einer qualitativen bzw. observationellen Methodik. Sie weisen eine hohe klinische und methodische Heterogenität auf (unterschiedliche Eigenschaften der eingeschlossenen Patient:innengruppen, der Interventionen und der Erfassung des Umfangs der DNI/DNR-Verfügungen sowie der verschiedenen Outcome-Parameter). Die Evidenzqualität ist weiterhin durch eine verminderte Präzision reduziert (z.B. NIV-Abbruch zw. 10% und 58%).

Studien zur Anwendung von HFNO

Für die kritischen Outcome-Parameter "Reduktion von Luftnot/Stress" und Lebensqualität besteht eine Evidenzlücke [186]. Ein 2021 publiziertes Studienprotokoll geht auf diese Evidenzlücke ein, sodass in Zukunft mehr Klarheit in Bezug auf die Auswahl der nicht-invasiven Atmungsunterstützung zu erwarten ist. [188]

Zusammenfassung: Die Leitliniengruppe schätzt die Qualität der Evidenz aufgrund Verzerrungsrisiko, Heterogenität und Impräzision als sehr niedrig ein.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Wertvorstellungen und Präferenzen können innerhalb der Patient:innengruppe und innerhalb des Behandlungsteams in palliativer Versorgungssituation stark differieren. Aus diesem Grund ist das Gespräch mit Patient:innen zur Klärung des Patient:innenwillens von zentraler Bedeutung, ebenso wie das Einbeziehen aller Vertreter:innen des Behandlungsteams in die Entscheidungsfindung und eine strukturierte Kommunikation zu den Therapieentscheidungen innerhalb des Teams. Eine erste systematische Erfassung der unterschiedlichen Wertvorstellungen liefert die Studie von Wenzel et al. 2022 [185]

Eine Symptomlinderung und verlängerte Lebenszeit zur Abschiednahme sind unter der Therapie mit einer nicht-invasiven Atmungsunterstützung möglich und entsprechen im Allgemeinen den Vorstellung bzw. Wünschen vieler Patient:innen. Gleichzeitig ist aber auch die individuelle Reaktion auf die Anwendung der Therapieoptionen (bis hin zur Erstickungsangst unter einer NIV-Maske) unterschiedlich und sollte in die Entscheidung für die bzw. die Reevaluation einer Therapie einbezogen werden.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Durchführung bzw. Betreuung einer nicht-invasiven Atmungsunterstützung bei akuter respiratorischer Insuffizienz benötigt sowohl relevante personelle als auch materielle Ressourcen, die außerhalb von Intensivstationen nur selten rund um die Uhr verfügbar sind. Insofern sieht die Leitliniengruppe vor dem Hintergrund möglicher temporärer o. regionaler Knappheit an intensivstationären Versorgungskapazitäten ein potenzielles Ressourcenproblem, welches Auswirkungen auf die Umsetzung der Empfehlung haben kann.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist keine Verteilungsgerechtigkeit anzunehmen.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Anwendung einer nicht-invasiven Atmungsunterstützung gehört zu den weitverbreiteten und breit akzeptierten Basistherapiemaßnahmen auf der Intensivstation. Gleichzeitig birgt die Anwendung von potenziell lebenserhaltenden bzw. lebensverlängernden Verfahren wie einer nicht-invasiven Beatmung bei Patient:innen, die eine maschinelle Beatmung via endotrachealer Intubation ablehnen, auf einer Intensivstation das Risiko von Unverständnis bzw. Ablehnung des Therapiekonzeptes durch Angehörige o. Mitglieder des Behandlungsteams. Für die Vermeidung von Akzeptanzproblemen bei allen Betroffenen erscheint aus Sicht der Leitliniengruppe eine strukturierte Gesprächsführung zur Ermittlung des Patient:innenwillens unter Beteiligung von Pflegekräften und Ärzt:innen sinnvoll und eine transparente Informationsweitergabe zu Ausmaß und Ziel der Therapiemaßnahmen innerhalb des Behandlungsteams und gegenüber Angehörigen wichtig.

Zudem ist die Wissensvermittlung über die potentiell symptomlindernden Effekte (bspw. des Symptoms Dyspnoe) einer nichtinvasiven Atemunterstützung essentiell, um im gesamten Behandlungsteam die Akzeptanz einer solchen Maßnahme besonders bei Patient:innen in der palliativen Versorgungssituation zu erhöhen.

Eine palliativmedizinische Basisqualifikation des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals sowie regelmäßige Kommunikationstrainings der Behandlungsteams können zusätzlich die Entscheidungsfindung sowie die Begleitung von schwerkranken Patient:innen unter NIV/ HFNO-Therapie unterstützen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die angebotenen Therapiemaßnahmen sind Standardverfahren im intensivmedizinischen Versorgungsbereich.

Hingegen ist die Anwendung dieser Verfahren im normalstationären Bereich nur im geschulten Setting unter Beachtung verschiedenster Überwachungsstrategien möglich. Daraus ergeben sich Einschränkungen der Umsetzbarkeit der Empfehlung außerhalb von Intensivstationen, deren Ausmaß jedoch aufgrund des bisher nicht quantifizierbaren Versorgungsbedarfes (unbekannter Anteil bzw. Anzahl von Patient:innen, welche auf Normalstationen eine akuter respiratorische Insuffizienz erleiden und eine Intubation ablehnen) aktuell unklar bleibt.

III Wahl des Beatmungsverfahrens

Tabelle 3.1 fasst die Beatmungsformen zusammen, die in der vorliegenden Leitlinie berücksichtigt wurden; nicht priorisierte, beispielhafte Nennung, keine umfassende Darstellung der Marktlage (adaptiert aus [14])

Tab. 3.1: Beatmungsverfahren			
Untergruppe	Modus (Bezeichnung, Erstbeschreibung)	nicht priorisierte Beispiele für Handelsnamen (Abkürzung)	Steuerung
Kontrollierte Beatmungsverfahren			
	Volumenkontrollierte Beatmung (volume controlled ventilation)	VCV	„set-point targeting“: Applikation einer volumenkontrollierten Beatmung auf der Basis eingestellter Zielvariablen.
	Druckkontrollierte Beatmung (pressure controlled ventilation)	PCV	„set-point targeting“: Applikation einer druckkontrollierten Beatmung auf der Basis eingestellter Zielvariablen.
	Volumenkonstante druckregulierte Beatmung (pressure regulated volume control)	PRVC ¹ Autoflow ²	Set-point / adaptiv: Volumenkontrollierte Beatmung mit adaptiver Druckanpassung.
Beatmungsverfahren zur Unterstützung der Spontanatmung			
	Synchronisierte kontrollierte mandatorische Beatmung	A/C VC-CMV	„set-point targeting“: Applikation einer (patientengetriggerten) volumenkontrollierten Beatmung auf der Basis eingestellter Zielvariablen.
Tidalvolumen-unterstützend	Druckunterstützte Beatmung (pressure support ventilation)	PSV ASB (assisted spontaneous breathing) ² PS (pressure support) ¹	„set-point targeting“: Spontanatmung wird durch eingestellte Druckunterstützung assistiert
	Chaotisch variierte druckunterstützte Beatmung (noisy pressure support ventilation)	Variable pressure support ²	„set-point targeting“: Automatische, chaotische Variation der Druckunterstützung
Atemminuten-volumen-unterstützend	Volumenkontrollierte synchronisierte intermittierende mandatorische Beatmung (volume controlled synchronized intermittend mandatory ventilation)	VC-SIMV	Automatische Anpassung des inspiratorischen Beatmungsdrucks zur Erreichung eines Ziel VT
	Druckkontrollierte synchronisierte intermittierende mandatorische Beatmung (pressure controlled synchronized intermittend mandatory ventilation)	PC-SIMV	Automatische Anpassung des Tidalvolumens zur Erreichung eines Zielatemwegsdruckes
	Druckkontrollierte Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration	APRV BIPAP DuoPAP ³ BiLevel ⁴ BI-Vent ¹	„Set-point targeting“: Zeitgesteuerte druckkontrollierte Beatmung mit der Möglichkeit der Spontanatmung
adaptiv	Teilautomatisierte Beatmung mit dem Ziel, die Atmungsarbeit zu reduzieren (Adaptive Support Ventilation)[314]	Adaptive Support Ventilation (ASV) ³ Work Of Breathing Optimized	„Adaptive oder optimal targeting“: Variable druckkontrollierte, bzw. druckunterstützte Beatmung in Abhängigkeit Atemtrieb von

	Ventilation (WOBOV) ⁴ Adaptive Ventilation Mode (AVM-1, AVM-2) ⁵ Adaptive Minute Ventilation (AMV) ⁶	Lungenmechanik und Atemarbeit
Vollautomatisierte Beatmung (Intellivent-ASV) ^[315]	Intellivent-ASV ³	„Adaptive oder intelligent targeting“: Kombination von ASV mit zusätzlichen Behandlungskorridoren für Oxygenierung und Ventilation
Durch die elektrische Zwerchfellaktivität gesteuerte, druckunterstützte Beatmung (Neurally adjusted ventilatory assist) ^[316]	Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) ¹	Adaptive oder servo-targeting: Proportional zur Atembemühung, ermittelt anhand der elektrischen Aktivierung des Zwerchfells, applizierter Beatmungsdruck
Automatisierte Steuerung der Druckunterstützung ^[317]	SmartCare/PS ²	Automatische Anpassung der Druckunterstützung mit dem Ziel den Patienten im Zielkorridor einer Komfortzone zu halten, aktive Entwöhnung).
(Automatisierte) Fluss- und volumenunterstützte Beatmung (Proportional assist ventilation) ^{[318][319][320]}	Proportional Assist Ventilation (PAV) ⁷ Proportional pressure support (PPS) ² Proportional pressure support ventilation (Prop. PSV) ⁴ Proportional Assist Ventilation plus (PAV+) ⁷ Proportional adaptive pressure support (PAPS) ⁴	Die Höhe der Unterstützung/ Leistung des Beatmungsgerätes wird automatisch an die Anforderung/ Atemanstrengung angepasst
Hybride Beatmungsverfahren		
intermittierende mandator. Beatmung mit druckunterstützter Beatmung (IMV+PSV), intermittierende mandator. Beatmung mit automat. Tubuskompensation (IMV+ATC), biphasischer positiver Beatmungsdruck mit druckunterstützter Beatmung (BIPAP+PSV), biphasischer positiver Beatmungsdruck mit automat. Tubuskompensation (BIPAP+ATC), druckunterstützte Beatmung mit automat.Tubuskompensation (PSV+ATC) und Proportional Assist Ventilation mit automat. Tubuskompensation (PAV+ATC)		
Spezielle Beatmungsverfahren		
Hochfrequenz Oszillationsbeatmung (High Frequency Oscillation Ventilation)	HFOV	Hochfrequente, volumen-konstante, Aufrechterhaltung eines kontinuierlich hohen Atemwegsdruck
<p>¹ Getinge, Solna, Schweden</p> <p>² Dräger Medical GmbH, Lübeck, Deutschland</p> <p>³ Hamilton Medical AG, Bonaduz, Schweiz</p> <p>⁴ Löwenstein Medical SE & Co. KG, Bad Ems, Deutschland</p> <p>⁵ Vyair Medical GmbH, Höchberg, Deutschland</p>		

⁶ Mindray, Shenzhen, China

⁷ Medtronic, Dublin, Irland

3.1 Neuromuskuläre Blockade und Spontanatmung

Stark Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen: Kein Einsatz einer neuromuskulären Blockade bei Patient:innen in der Frühphase (≤ 48 h) eines moderat bis schweren ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 80%, Fachgesellschaften 91%

Literatur:

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine* 2023;49(7):727-759. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[5] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2024;209(1):24-36. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *Journal of intensive care* 2022;10(1):32. Pubmed Journal

[8] S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020), AWMF-Registernummer 001 - 012, Stand 31.03.2021. [Website](#)

[9] Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):143-168. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[2] Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine* 2019;380(21):1997-2008. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Vorbestehende Evidenzbewertung aus Leitlinien

Die 2023 publizierte ESICM-Leitlinie zum ARDS spricht eine Empfehlung gegen den routinemäßigen Einsatz einer kontinuierlichen neuromuskulären Blockade zur Senkung der Sterblichkeit bei Patient:innen mit moderat-schwerem ARDS aus. Die Anwendung einer neuromuskulären Blockade bei Patient:innen mit einem hohen Risiko für das Auftreten eines Pneumothorax wird als Expertenmeinung angeführt. Zu Patient:innen mit einem moderat-schweren ARDS im Rahmen eines COVID-19 kann keine Empfehlung abgegeben werden.[4]

Unsere Leitliniengruppe sieht in einer Formulierung gegen den "routinemäßigen Einsatz" einer NMB

eine unzureichende Stellungnahme hinsichtlich einer noch immer bestehenden weitverbreiteten Verwendung von NMBA im Sinne einer Übertherapie bei Patienten mit moderat-schwerem ARDS. Aufgrund der unten aufgeführten Risiko-Nutzen-Abwägung mit fehlenden Hinweisen auf einen Nutzen bei gleichzeitigem Anhalt für ein relevantes Schädigungspotential der NMBA wurde die Empfehlung der ESICM nicht vollständig übernommen und eine Formulierung ohne den Terminus "routinemäßig" für die Erstellung der vorliegenden Leitlinie gewählt.

Das "Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome 2023" der US-amerikanischen ATS schlägt die frühe (innerhalb von 48h) Anwendung einer NMB für Patienten mit schwerem ARDS in einer bedingten Empfehlung ("*conditional recommendation*") vor. In dem entsprechenden Hintergrundtext bzw. Evidence-to-decision framework wird einerseits auf eine Reduktion der Sterblichkeit und von Barotraumatata und auf möglicherweise mehr beatmungsfreie Tage verwiesen. Die Autor:innen diskutieren andererseits, dass diese Effekte nur in den Studien, bei denen die Kontrollgruppe tief sediert war, nachgewiesen werden konnten und eine solche tiefe Sedierung gemäß einer internationale Leitlinie zugunsten einer leichteren Sedierung vermieden werden sollte. Dennoch sprechen sich die Autor:innen die oben genannte bedingte Empfehlung aus. Als "Bedingungen" werden Fälle diskutiert, bei denen die Patient:innen vollständig/passiv beatmet werden, aus anderen Gründen tief sediert sind, schwerer erkrankt sind oder Dysynchronien mit dem Beatmungsgerät aufweisen. [5]

Aufgrund der Tatsache, dass die mittlere P/F-Ratio der eingeschlossenen Patient:innen (bei Einschlusskriterium $<150\text{mmHg}$) eher im Bereich 100mmHg lag, erfolgt eine Einschränkung der Empfehlung auf Patient:innen mit schwerem ARDS. [5]

Unsere Leitlinie bewertet die Verwendung aggregierter Evidenz in diesem Fall aufgrund der klinischen Heterogenität (Sedierungstiefe in der Kontrollgruppe, PEEP-Niveau und verwendetem Beatmungsmodus) als nicht adäquat zur Beantwortung der Frage nach einer NMB und bezieht sich ausschließlich auf die Ergebnisse des ROSE trials (s.u.). Aus diesem Grund erfolgt keine Übernahme der Empfehlung der ATS-Leitlinie.

Die "Surviving Sepsis Campaign"-Leitlinie zum Management der Sepsis und des septischen Schocks von 2021 schlägt eine Verwendung von intermittierenden Boli von neuromuskulär blockierenden Substanzen im Vergleich zu einer kontinuierlichen Gabe bei Patient:innen mit Sepsis-induziertem moderat-schwerem ARDS vor.[6]

Da sich diese Empfehlung nur auf die Applikationsmodalität der NMB und nicht auf die Indikation einer solchen bezieht, wurde die Empfehlung nicht zu Beantwortung der vorliegenden PICO-Frage übernommen.

Die methodisch hochwertige japanische "ARDS clinical practice guideline 2021" schlägt die Gabe von NMBA für erwachsene Patient:innen in der Frühphase eines moderat-schweren ARDS vor (*weak recommendation/ very low certainty of evidence*). In der Abwägung von Nutzen und Schaden führen die Autor:innen die Reduktion der Rate von Pneumothoraces als ausschlaggebenden Vorteil einer NMB auf. In der entsprechenden Metanalyse der Autor:innen zeigt sich eine statistisch signifikante Risikoreduktion für Pneumothoraces durch eine NMB, die allerdings größtenteils von der 2010 erschienen Studie von Papazian getragen wird und in der aktuelleren Arbeit von Moss et al. nicht reproduziert werden konnte (s.u.).[7]

Die deutsche S3-Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020)" empfiehlt den Einsatz von NMBA auf der Intensivstation als Expertenkonsens nur noch in Einzelfällen. Also solche Einzelfälle werden das Shivering nach einem Herzstillstand, eine Tetanus-Erkrankung und eine "kurzzeitige Rescue-Therapie in lebensbedrohlichen Situationen mit schwerer Hypoxie/Azidose/hämodynamischen Versagen" explizit genannt.[8]

Für pädiatrische Patient:innen schlägt die PALICC-2-Leitlinie im Rahmen einer bedingten Empfehlungen eine minimale, klinisch wirksame NMB verglichen mit alleiniger Sedierung vor. Dies gelte jedoch nur für Situationen, in denen eine effektive und protektive Beatmung nicht erreicht werden kann (*very low certainty of evidence*).[9]

Nutzen und Schaden

Zur Risiko-Nutzen-Bewertung wird im Folgenden ausschließlich Bezug auf den ROSE-Trial genommen, da diese die aktuellste methodisch hochwertige Studie darstellt, die eine neuromuskuläre Blockade bei Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS untersucht. Aufgrund einer relevanten, insbesondere

klinischen Heterogenität weiterer älterer Arbeiten zur neuromuskulären Blockade hinsichtlich der Sedierungstiefe in der Kontrollgruppe, des verwendeten PEEP-Levels und Beatmungsmodus, welche sich deutlich von erstgenannter Studie und aktuellen Empfehlungen unterscheiden, verzichten wir auf die Verwendung aggregierter Evidenz in Form von Metaanalysen.

Eine neuromuskuläre Blockade führt bei Patient:innen in der Frühphase (≤ 48 h) eines moderat bis schweren ARDS nicht zu einer Senkung der Mortalität an Tag 28 [ARR: 3 weniger pro 1000 (63 weniger bis 57 mehr)] oder Tag 90 [ARR: 3 weniger pro 1000 (64 weniger bis 59 mehr)]. Ebenso konnten durch die Verwendung einer NMB weder mehr beatmungsfreie Tage, noch eine kürzere Therapiedauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus erzielt werden.

Demgegenüber steht ein Trend zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Patient:innen in der Interventionsgruppe (Therapie mit NMB, 35/501 vs. 22/505, $p=0.09$). Getragen wird dieser Effekt vom Auftreten von schweren kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen (14/501 vs. 4/505, $p=0.02$). Diese traten insbesondere an den ersten zwei Tagen des Studienverlaufs auf, in der gemäß Studienprotokoll in der Interventionsgruppe die neuromuskuläre Blockade und eine begleitende tiefe Sedierung durchgeführt wurde. Korrespondierend dazu konnten in den ersten 48 Stunden statistisch signifikant höhere kardiovaskuläre SOFA-Scores bei diesen Patient:innen erhoben werden.

Zudem zeigt sich bei diesen Patient:innen ein Hinweis auf eine erhöhte Rate an ICU-acquired weakness (Tag 7: 41.0% vs. 31.3%, Tag 28: 46.8% vs. 27.5%). Einschränkend muss hierbei jedoch angemerkt werden, dass eine entsprechende Diagnostik nur bei circa einem Viertel der Patient:innen an Tag 7 und in etwa einem Zehntel der Patient:innen an Tag 28 durchgeführt wurde.

Hinsichtlich des Auftretens von Erinnerungen an eine Wachheit während der neuromuskulären Blockade ("Awareness"), des Auftretens von Vorhofflimmern oder anderen supraventrikulären Tachykardien oder des Auftretens von Barotraumatata im Allgemeinen beziehungsweise Pneumothoraces im Besonderen ergaben sich weder Vor- noch Nachteile der Therapiestrategie einer neuromuskulären Blockade mit tiefer Sedierung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Der ROSE-Trial ist eine methodisch hochwertige randomisiert-kontrollierte Studie mit insgesamt hoher Aussagesicherheit bezüglich der als kritisch eingeschätzten Endpunkte Mortalität und beatmungsfreie Tage.

Ein Kritikpunkt an der vorliegenden Studie ist jedoch die niedrige Rate an Bauchlagerungen in beiden Therapiearmen (NMB: 16.8% vs. keine NMB: 14.9%). Die Durchführungen einer ausreichend lang andauernden Bauchlagerung in einem frühen Stadium eines moderat bis schweren ARDS führt nach aktueller Datenlage zu einer Reduktion von Kurz- und Langzeitsterblichkeit. Ob die neuromuskuläre Blockade in einem Patient:innenkollektiv, in dem Bauchlagerungen in größerem Umfang (wie von mehreren aktuellen Leitlinien explizit empfohlen) durchgeführt werden, einen abweichenden Effekt auf oben genannte Endpunkte hat, kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Daher erfolgt eine Herabstufung des Vertrauens in den Evidenzkörper von "hoch" auf "moderat" aufgrund von Indirektheit.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung einer neuromuskulären Blockade vor. Erfahrungen der Leitlinienautor:innen aus dem klinischen Alltag lassen jedoch folgenden Schluss zu:

Aus Sicht der Patient:innen bestehen oft Vorbehalte und Ängste hinsichtlich eines Kontrollverlustes und der Unmöglichkeit der Kommunikation oder des selbstbestimmten Treffens von Entscheidungen im Rahmen einer (tiefen) Sedierung. Eine solche Sedierung ist bei der Anwendung von neuromuskulär

blockierenden Substanzen obligat. Daher kann eine Patient:innenpräferenz zugunsten einer möglichst kurz anhaltenden Phase tiefer Sedierung angenommen werden.

In Aufklärungsgesprächen vor elektiven Narkosen, bei denen zum Teil ebenfalls neuromuskulär blockierende Substanzen eingesetzt werden, berichten manche Patient:innen von der sehr angstbesetzten Vorstellung, im Zeitraum der medikamentös induzierten Bewegungsunfähigkeit das Bewusstsein wiederzuerlangen. Auch wenn sich dieses Patient:innenkollektiv von der Zielpopulation dieser Leitlinie deutlich unterscheidet, scheint die Annahme gerechtfertigt, dass auch ein Teil der kritisch erkrankten Patient:innen diese Angst teilt und somit der Verwendung einer NMB eher ablehnend gegenübersteht.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Neuromuskulär blockierende Substanzen werden regelhaft im Rahmen von intensivmedizinischen und anästhesiologischen Prozeduren eingesetzt. Sie sind kostengünstig und im deutschsprachigen Raum flächendeckend verfügbar.

Im Rahmen einer Strategie mit einem flacheren Sedierungslevel ist jedoch in vielen Fällen ein erhöhter personeller Aufwand für die Betreuung der Patient:innen notwendig, um möglichen Risiken wie Selbstextubation und Patient-Ventilator-Dyssynchronien adäquat begegnen und Anpassungen an Sedierungstiefe und/oder Beatmungseinstellungen zeitnah vorzunehmen zu können. Im Anbetracht des sich in den letzten Jahren zunehmend abzeichnenden Mangels an Intensivpflegekräften könnte sich dieser Aspekt negativ auf die Umsetzung einer Therapiestrategie mit Vermeidung einer NMB und Anstreben niedriger Sedierungslevels auswirken.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass neuromuskulär blockierende Substanzen im deutschsprachigen Raum jeder Patientin und jedem Patienten sowie jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Der Einsatz einer neuromuskulären Blockade bei Patient:innen mit moderat-schwerem ARDS war über viele Jahre vor Veröffentlichung des ROSE Trial in verschiedenen Leitlinien, Übersichtsartikeln etc. als wichtige Rescue-, teilweise sogar Routine-Therapie trotz der eingeschränkten zugrundeliegenden Studienqualität beschrieben worden und ist aufgrund der leichten Umsetzbarkeit und der Vertrautheit mit den verwendeten Medikamenten anhaltend eine weit verbreitete Therapiemethode im klinischen Alltag des deutschsprachigen Versorgungsraums. Hier sieht die Leitliniengruppe ein Risiko für die Akzeptanz der neu formulierten Empfehlung.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine Therapiestrategie mit Verzicht auf eine neuromuskuläre Blockade und flachem Sedierungsniveau bei Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS ebenso wie bei leichteren Verlaufsformen oder anderen Erkrankungen, die eine invasive Beatmung erfordern, angewendet werden kann.

Implementation

Der Einsatz der neuromuskulären Blockade bei Patient:innen mit moderat-schwerem ARDS war über viele Jahre vor Veröffentlichung des ROSE Trial in verschiedenen Leitlinien, Übersichtsartikeln etc. als wichtige Rescue-, teilweise sogar Routine-Therapie trotz der eingeschränkten zugrundeliegenden Studienqualität beschrieben worden und ist aufgrund der leichten Umsetzbarkeit und der Vertrautheit mit den verwendeten Medikamenten anhaltend eine weit verbreitete Therapiemethode im klinischen Alltag des deutschsprachigen Versorgungsraums.

Dies begründet die besondere Notwendigkeit, explizit auf die aktuelle Empfehlung dieser Leitlinie aufmerksam zu machen und diese in umfassenden Implementierungskonzepten zu integrieren.

Forschungsbedarf

Weiteren Forschungsbedarf sehen die Leitlinienautor:innen in der Frage, ob sich die Ergebnisse des ROSE-Trials auch in einem Patient:innenkollektiv mit deutlich höheren Raten an Bauchlagerungen reproduzieren lassen.

Die neuromuskuläre Blockade steht in der Regel nicht als alleinige Intervention zur Debatte, sondern ist Teil eines Therapiekonzeptes, welches eine Spontanatmung in der Frühphase einer moderat bis schweren ARDS ausschließt. Deshalb sollte optimalerweise nicht die Einzelintervention, sondern ein Vergleich zweier Therapiestrategien untersucht werden: Einerseits eine Intervention zur Verhinderung von Spontanatmung mittels neuromuskulärer Blockade und/oder tiefer Sedierung (wobei auch der Vergleich tiefe Sedierung mit oder ohne NMB untersucht werden könnte), andererseits eine frühzeitige Spontanatmung mit a priori definierten Sedierungszielen und Beatmungsmodi mit bestmöglicher Patienten-Ventilator-Interaktion.

Zudem ergibt sich aus den bislang durchgeführten Studien kein klares Bild des Sicherheitsprofils einer neuromuskulären Blockade hinsichtlich des Auftretens einer ICU-AW. Diesbezüglich besteht ein Bedarf an Studien, die das Auftreten einer ICU-AW nach NMB stringent und an ausreichend vielen Patient:innen evaluieren.

Schwach

Wir schlagen vor, frühzeitig (innerhalb der ersten 48h nach Intubation) eine unterstützende Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung unabhängig von Ursache und Art der zugrunde liegenden respiratorischen Insuffizienz einzusetzen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 95%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[8] S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020), AWMF-Registernummer 001 - 012, Stand 31.03.2021. [Website](#)

[10] Carsetti A, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, Pantanetti S, Falchetta S, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of intensive care* 2019;9(1):44. Pubmed Journal

[11] Lim J, Litton E. Airway Pressure Release Ventilation in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2019;47(12):1794-1799. Pubmed Journal

[12] Chen C, Zhen J, Gong S, Yan J, Li Li. Efficacy of airway pressure release ventilation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Annals of palliative medicine* 2021;10(10):10349-10359. Pubmed Journal

[13] Othman F, Alsagami N, Alharbi R, Almuammer Y, Alshahrani S, Ismaeil T. The efficacy of airway pressure release ventilation in acute respiratory distress syndrome adult patients: A meta-analysis of clinical trials. *Annals of thoracic medicine* 2021;16(3):245-252. Pubmed Journal

[2] Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine* 2019;380(21):1997-2008. Pubmed Journal

[15] van Haren F, Pham T, Brochard L, Bellani G, Laffey J, Dres M, et al. Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the Large Observational Study to UNderstand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure Study. *Critical care medicine* 2019;47(2):229-238. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Aktuelle internationale Leitlinien

Zum Zeitpunkt der Leitlinienrecherche konnten nur eine internationale Leitlinien identifiziert werden, die eine explizite Empfehlung zur Ermöglichung oder Vermeidung von Spontanatmung, unabhängig von der Frage nach einer neuromuskulären Blockade, abgeben.

So schlagen Papazian et al. in der französischen ARDS-Leitlinie im Rahmen einer Expertenempfehlung vor, einen druckkontrollierten Beatmungsmodus mit Ermöglichung von Spontanatmung nach der Akutphase des ARDS anzuwenden, wenn das Tidalvolumen unter einer solchen Beatmung um 6ml/kg KG beträgt und 8ml/kg KG nicht überschreitet. Die Beschränkung dieser Beatmung auf einen Zeitraum nach der akuten Phase eines ARDS ist dadurch bedingt, dass in der oben genannten Leitlinie eine neuromuskuläre Blockade in der akuten Phase (innerhalb von 48 Stunden) empfohlen wird. Aufgrund der zwischenzeitlich neu erschienenen Evidenz (siehe Empfehlung zur neuromuskulären Blockade) wird diese Empfehlung mit der zeitlichen Beschränkung nicht übernommen.

Empfehlung der ersten Version der Leitlinie mit Ausnahme des schweren ARDS

Eine detaillierte Beschreibung von potentiellen Vorteilen und Risiken einer Therapiestrategie mit frühzeitiger Ermöglichung von Spontanatmung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz inklusive ARDS erfolgte bereits in der ersten Version dieser Leitlinie.

Zusammenfassend bestehen die möglichen Vorteile einer frühzeitigen Spontanatmung vor Allem in einer verbesserten Oxygenierung durch vermehrte tidale Rekrutierung zwerchfellnaher Lungenareale, in einer Erhöhung von Herzzeitvolumen und O₂-Transportkapazität durch vermehrten venösen Rückstrom zum Herzen, in einer Vermeidung einer inaktivitätsbedingten Zwerchfellatrophie und -dysfunktion mit erschwelter Entwöhnung von der invasiven Beatmung und in einer Ermöglichung niedrigerer Sedierungslevel, welche für sich genommen mit einer Verminderung der Mortalität einher gehen können und in der S3 Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" empfohlen werden. [14][8]

Demgegenüber stehen die potentiellen Risiken einer frühzeitigen Spontanatmung wie einer Schädigung des Lungenparenchyms durch hohe transpulmonale Drücke und höhere Tidalvolumina im Sinne eines beatmungsassoziierten Lungenschadens und eines erhöhten Sauerstoffbedarfs durch die Zwerchfellaktivität.[14]

Hinsichtlich klinischer Studien besteht die Problematik, dass sowohl bei der ersten Version der Leitlinie als auch bei der nun erfolgten Aktualisierung keine Arbeiten vorliegen, die dezidiert die Therapiestrategie einer frühzeitigen Spontanatmung mit der Strategie einer Vermeidung einer solchen untersuchen. Deshalb muss zur Erstellung der Empfehlung indirekte Evidenz im Sinne von Studien, die eine neuromuskuläre Blockade (als Strategie zur Vermeidung von Spontanatmung) oder den Vergleich bestimmter Beatmungsmodi, welche eine Spontanatmung ermöglichen, mit anderen Modi, herangezogen werden.

Zur Bewertung der Spontanatmung in der Gruppe der Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS wurde in der ersten Version der Leitlinie die 2010 erschienene ACURASYS-Studie herangezogen. Hier zeigten sich eine verminderte Sterblichkeit, mehr beatmungsfreie Tage und eine verminderte Rate von Pneumothoraces durch die Anwendung einer neuromuskulären Blockade in den ersten 48 Stunden.[3] Aufgrund relevanter methodologischer Einschränkungen und deutlich vom aktuellen Standard abweichender Therapieprinzipien in der ACURASYS-Studie (niedriges PEEP-Niveau, tiefe Sedierung in der Kontrollgruppe) konnte bei der Erstellung der Empfehlung letztlich weder ein Nutzen noch ein Schaden einer Ermöglichung von Spontanatmung oder neuromuskulärer Blockade in den initialen 48 Stunden eines schweren ARDS mit ausreichender Aussagensicherheit festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde schlussendlich eine schwache Empfehlung zugunsten einer frühzeitigen unterstützenden Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung bei respiratorischer Insuffizienz mit Ausnahme des schweren ARDS ausgesprochen. [14]

Aktualisierung der Empfehlung

Auch in der aktualisierten Literaturrecherche konnte nur indirekte Evidenz für diese Fragestellung identifiziert werden.

In einer Metaanalyse von 2019 konnten Lim et al. bei insgesamt 412 Patient:innen mit akutem hypoxämischem respiratorischem Versagen in sieben Studien eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit durch eine Beatmung mit APRV im Vergleich zu alternativen Beatmungsmodi feststellen (RR 0.67%; 95% CI 0.48-0.94, $I^2=0\%$). Außerdem zeigte sich eine verbesserte Oxygenierung an Tag 3 (P_{aO_2}/F_{iO_2} WMD 60.4; 95% CI 10.3–110.5; $I^2 = 93.4\%$) in 5 Studien bei fehlendem Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für ein Barotrauma (RR 0.39; 95% CI 0.12–1.19, $I_2 < 0.1\%$) in 3 Studien. [11] Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Carsetti et al., Chen et al. und Othman et al. in weiteren Metaanalysen, wobei jeweils fast ausschließlich die gleichen Primärstudien analysiert wurden.[10][12][13]

Mit Erscheinen der ROSE-Studie 2019 wurde in einer methodisch hochwertigen RCT in einem an moderat-schwerem ARDS erkrankten Kollektiv und einer nach aktuellen Empfehlungen behandelten Kontrollgruppe gezeigt, dass eine Therapiestrategie mit Vermeidung einer neuromuskulären Blockade und tiefer Sedierung keine Nachteile hinsichtlich relevanter Outcomeparameter wie Sterblichkeit und beatmungsfreie Tage hat. Zudem ergab sich kein Anhalt für ein erhöhtes Risiko für Barotraumata in der Gruppe der nicht neuromuskulär blockierten Patienten. (vgl. hierzu Empfehlung zur neuromuskulären Blockade, "Wir empfehlen: Kein Einsatz einer neuromuskulären Blockade bei Patient:innen in der Frühphase ($\leq 48h$) eines moderat bis schweren ARDS.")[2]

In einer geplanten Untergruppenanalyse der großen observationalen LUNG SAFE Studie konnten van Harem et al. bei spontanatmenden Patienten mit ARDS im Vergleich zu Patient:innen ohne Spontanatmung, nach Adjustierung für andere Einflussgrößen und *propensity score matching* (inklusive der Krankheitsschwere), keinen Unterschied hinsichtlich der Mortalität feststellen, wohl aber mehr beatmungsfreie Tage und eine kürzere intensivstationäre Behandlungsdauer. [15]

Zusammenfassend überwiegen in der aktualisierten Analyse weiterhin die Vorteile einer frühzeitigen Spontanatmung für invasiv beatmete Patienten mit akutem respiratorischen Versagen. Durch den fehlenden Hinweis auf nachteilige Effekte in der methodisch hochwertigen ROSE-Studie entfällt jedoch die Ausnahme von Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS.

Ausnahmen bzw. besondere Patientengruppen

Ungeachtet dieser Überlegungen bleibt der Einsatz einer frühzeitigen Spontanatmung bei besonderen Patientengruppen, bei denen eine Spontanatmung vermieden werden soll (bspw. erhöhter intrakranieller Druck oder Rechtsherzversagen), individuell zu bewerten.

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode kann aufgrund der fehlenden Datenlage aktuell keine Empfehlung für oder gegen frühzeitige Spontanatmung bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz abgegeben werden.

**Vertrauenswürdigkeit
der Evidenz**

Sehr niedrig

Die Leitliniengruppe konnte in der aktualisierten Recherche keine Studien identifizieren, die dezidiert eine Therapiestrategie der frühzeitigen Spontanatmung mit einer Strategie zur Vermeidung einer solchen untersuchen.

Die als indirekte Evidenz herangezogenen Metanalysen weisen insgesamt eine niedrige bis sehr niedrige methodische Qualität auf. Dies ist bedingt durch das hohe Biasrisiko der untersuchten Primärstudien (kleine Studien, fehlende Verblindung bei Outcome "beatmungsfreie Tage", teilweise unklare Randomisierung, unvollständige Angaben), der Indirektheit (andere Fragestellung, Fokus nur auf APRV als speziellen Beatmungsmodus und insgesamt teilweise unklarer Anteil von Spontanatmung in Intervention- und Kontrollgruppe) und der Heterogenität der Einzelstudien (unterschiedliche Patientenkollektive, unterschiedliche Kontrollinterventionen).

Die Qualität der ROSE Studie wird aufgrund der Indirektheit (andere Fragestellung, unklares Ausmaß der Spontanatmung in der Kontrollgruppe) für diese Fragestellung als niedrig eingeschätzt.

Die Qualität der observationalen Evidenz aus der Subanalyse der LUNG SAFE Studie wird aufgrund des Studiendesigns (nicht-randomisiert, nicht verblindet) als niedrig eingeschätzt.

Daher wird die Vertrauenswürdigkeit der zugrundeliegenden Evidenz insgesamt als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patient:innen mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz hinsichtlich der frühzeitigen Ermöglichung von Spontanatmung vor. Da die entgegengesetzte Therapiestrategie, eine Vermeidung von Spontanatmung, in der Regel durch eine neuromuskuläre Blockade und/oder tiefe Sedierung ermöglicht wird, gelten hier die gleichen Überlegungen wie bei der Empfehlung gegen die neuromuskulären Blockade:

Aus Sicht der Patient:innen bestehen oft Vorbehalte und Ängste hinsichtlich eines Kontrollverlustes und der Unmöglichkeit der Kommunikation oder des selbstbestimmten Treffens von Entscheidungen im Rahmen einer (tiefen) Sedierung. Eine solche Sedierung ist bei der Anwendung von neuromuskulär blockierenden Substanzen sowie bei der Verhinderung von Spontanatmung ohne NMB obligat. Daher kann, zumindest bei einem Teil der Patient:innen, eine Präferenz zugunsten einer möglichst kurz anhaltenden Phase tiefer Sedierung angenommen werden.

Andererseits birgt die Reduktion der Sedierung mit dem Ziel der Förderung von Spontanatmung aus Patient:innensicht die Gefahr, zu viel von der oftmals als angsteinflößend wahrgenommenen Umgebung auf der Intensivstation mitzubekommen (bspw. von den Schicksalen der anderen Patient:innen im Zimmer) - bei gleichzeitig eingeschränkter Möglichkeit der eigenen verbalen Kommunikation.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Ermöglichung einer Spontanatmung mit entsprechenden Beatmungsmodi sollte in der Regel bei der überwiegenden Mehrheit der im deutschsprachigen Raum vorhandenen Beatmungsgeräte möglich sein.

Im Rahmen einer Strategie mit einem flacheren Sedierungsniveau ist jedoch in vielen Fällen ein erhöhter personeller Aufwand für die Betreuung der Patient:innen notwendig, um möglichen Risiken wie Selbstextubation und Patient-Ventilator-Dyssynchronien adäquat begegnen und Anpassungen an Sedierungstiefe und/oder Beatmungseinstellungen zeitnah vorzunehmen zu können. Im Anbetracht des sich in den letzten Jahren zunehmend abzeichnenden Mangels an Intensivpflegekräften könnte sich dieser Aspekt negativ auf die Umsetzung einer Therapiestrategie mit Vermeidung einer NMB und Anstreben niedriger Sedierungslevels auswirken.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass eine Therapiestrategie mit frühzeitiger Spontanatmung bestimmten Patient:innengruppen mehr oder weniger zugänglich sein sollte.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Der Einsatz von Spontanatmung bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz im Allgemeinen wird bereits von verschiedenen internationalen Leitlinien empfohlen und ist weit verbreitet.

Demgegenüber ist die Spontanatmung bei Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS in der frühen Krankheitsphase weiterhin Gegenstand konträrer Standpunkte und Überlegungen, in der (patho)physiologische Vorgänge verschieden gewichtet und berücksichtigt werden. Nicht zuletzt war der Einsatz einer neuromuskulären Blockade im Rahmen einer Therapiestrategie zur Verhinderung von Spontanatmung bei Patient:innen mit moderat-schwerem ARDS über viele Jahre vor Veröffentlichung des ROSE Trial in verschiedenen Leitlinien, Übersichtsartikeln etc. als wichtige Rescue-, teilweise sogar Routine-Therapie trotz der eingeschränkten zugrundeliegenden Studienqualität beschrieben worden und ist aufgrund der leichten Umsetzbarkeit anhaltend eine weit verbreitete Therapiemethode im klinischen Alltag des deutschsprachigen Versorgungsraums. Hier sieht die Leitliniengruppe ein Risiko für die Akzeptanz der neu formulierten Empfehlung.

Zur Verbesserung der Annehmbarkeit von Spontanatmung bei intubierten Patient:innen und einem damit einhergehenden niedrigeren Sedierungsniveau ist es notwendig, regelmäßig durch Zuwendung und Gespräche (ggf. unter Zuhilfenahme von Zeigetafeln) die individuellen Präferenzen und Ängste zu erfassen, um diesen adäquat begegnen zu können. Zudem sollten den Patient:innen die erwartbaren positiven Effekte einer solchen Maßnahme wiederholt kommuniziert werden.

Aus Sicht der Patient:innen kann es für eine Steigerung des auch im Nachhinein wichtigen Verständnisses und somit der Akzeptanz der Maßnahme hilfreich sein, nach überstandener schwerer Krankheitsphase das Erlebte mit Mitgliedern des Behandlungsteams zu besprechen, zum Beispiel im Rahmen des Entlassungsgesprächs.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Ermöglichung von Spontanatmung sollte aufgrund der im deutschsprachigen Raum flächendeckend verfügbaren Intensivrespiratoren mit entsprechenden Beatmungsmodi durchführbar sein.

Die patientengerechte Umsetzung der Empfehlung sieht die Leitliniengruppe durch dem diskutierten erhöhten zeitlichen und personellen Aufwand für Patientenzuwendung und -information im klinischen Alltag erschwert.

Rationale

Die Änderung der Empfehlung von 2017 im Sinne des Wegfallens der Ausnahme von Patient:innen mit schwerem ARDS erfolgt aufgrund der aktualisierten Studienlage zur Behandlung des moderat bis schweren ARDS.

Mit Erscheinen der ROSE-Studie 2019 wurde in einer methodisch hochwertigen RCT in einem an moderat-schwerem ARDS erkrankten Kollektiv und einer nach aktuellen Empfehlungen behandelten Kontrollgruppe gezeigt, dass eine Therapiestrategie mit Vermeidung einer neuromuskulären Blockade und tiefer Sedierung keine Nachteile hinsichtlich relevanter Outcomeparameter wie Sterblichkeit und beatmungsfreie Tage hat.[2] Bei der initialen Formulierung der Empfehlung in der ersten Version dieser Leitlinie lag diese Studie noch nicht vor. Die 2010 erschienene ACURASYS-Studie, bei der eben solche Vorteile (verminderte Sterblichkeit, mehr beatmungsfreie Tage) für die Vermeidung von Spontanatmung durch eine neuromuskuläre Blockade gezeigt wurden, führte trotz relevanter methodologischer Einschränkungen und deutlich vom aktuellen Standard abweichenden Therapieprinzipien (niedriges PEEP-Niveau, tiefe Sedierung in der Kontrollgruppe) zur Nennung der Ausnahme der Patienten mit schwerem ARDS.[3]

Mit Relativierung dieser vermeintlichen Vorteile einer Therapiestrategie zur Vermeidung von Spontanatmung durch die ROSE-Studie erfolgt nun die schwache Empfehlung zur frühzeitigen unterstützenden Beatmung mit Ermöglichung von Spontanatmung ohne Ausnahme des schweren ARDS.

3.2 Kontrollierte Beatmungsmodi

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz können sowohl druck- als auch volumenkontrolliert beatmet werden. Wir können keine Empfehlung für oder gegen eine der beiden kontrollierten Beatmungsformen abgeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

3.3 Spontanatmung ermöglichende Modi

Tidalvolumenunterstützende Modi

Unveränderte Empfehlung: Es kann keine Empfehlung für oder gegen A/C-Beatmung oder PSV-Beatmung im Vergleich zu einer kontrollierten Beatmung unabhängig von der zu Grunde liegenden Beatmungsindikation ausgesprochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz einer chaotisch variierten druckunterstützten Beatmung abgeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 90%, Fachgesellschaften 96%

Literatur:

[192] Spieth PM, Güldner A, Huhle R, Beda A, Bluth T, Schreiter D, et al. Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. Critical care (London, England) 2013;17(5):R261. Pubmed Journal

[193] Ball L, Sutherasan Y, Fiorito M, Dall'Orto A, Maiello L, Vargas M, et al. Effects of Different Levels of Variability and Pressure Support Ventilation on Lung Function in Patients With Mild-Moderate Acute Respiratory Distress Syndrome. Frontiers in physiology 2021;12:725738. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Leitlinien

Die chaotisch variierte druckunterstützte Beatmung wurde bisher in keiner internationalen Leitlinie bewertet. In der vorangegangenen Version dieser Leitlinie wurde keine Empfehlung abgegeben. [14]

Nutzen und Schaden

Für noisy PSV wurde im Rahmen einer Machbarkeitsstudie bei 13 Patienten (Cross-over Design) mit hypoxämisch respiratorischem Versagen im Vergleich zu einer konventionellen PSV keine Verbesserung des Gasaustauschs, jedoch eine signifikant niedrigere Asynchronie-Rate festgestellt [193]. In einer weiteren randomisierten, kontrollierten, cross-over-Studie bei 20 Patienten mit mildem oder moderatem ARDS zeigte noisy-PSV im Vergleich zu konventioneller PSV keinen signifikanten Effekt auf den Gasaustausch. Bei Beatmung mit noisy-PSV wurde eine höhere Asynchronie-Rate festgestellt. Die Asynchronie-Rate steigt bei höherem Variationsraten weiter an.[194].

Aufgrund der sehr limitierten Studienlage wird keine Empfehlung für die Anwendung einer chaotisch variierten druckunterstützten Beatmung in der klinische Routineversorgung abgegeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Derzeit liegen zwei klinische cross-over-Studien zur Anwendung einer chaotisch variierten druckunterstützten Beatmung vor, in die jeweils monozentrisch insgesamt 33 Patienten eingeschlossen wurden. Aufgrund des relevanten Bias-Risikos und der geringen Studienanzahl und Studiengröße wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht.

Ressourcen

Wichtige Probleme

Die chaotisch variierte druckunterstützte Beatmung ist bisher nur als Option auf einem Beatmungsgerät eines Anbieters verfügbar (patentrechtliche Gründe). Bei vorhandenem Beatmungsgerät kann dieser Beatmungsmodus freigeschaltet werden. Formal besteht somit eine eingeschränkte Verfügbarkeit des Verfahrens, welche aber aufgrund der bisher offenen Empfehlung (aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise auf patientenrelevante Outcome-Parameter) in der aktuellen klinischen Versorgungslage keine Relevanz hat.

Gerechtigkeit Der Beatmungsmodus ist aktuell nicht auf allen Beatmungsgeräten verfügbar, aufgrund der aktuell offenen Empfehlung ergibt sich jedoch für die klinische Versorgung kein relevantes Gerechtigkeitsproblem (siehe Ressourcen).

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die assistierende druckunterstützte Beatmung (PSV) ist auf allen Intensivstationen etabliert, zur Aktivierung der chaotisch variierten druckunterstützten Beatmung ist lediglich der Variationskoeffizient an der Beatmung einzustellen. Dies setzt jedoch eine eingehende klinisch - wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Beatmungsmodus voraus. Unter dieser Voraussetzung ist dann jedoch nicht von Problemen mit der Annehmbarkeit auszugehen. Grundsätzlich sieht die Leitliniengruppe für die offene Empfehlung aus Sicht der Anwender in klinischen Versorgung kein relevantes Problem der Annehmbarkeit.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Grundsätzlich sieht die Leitliniengruppe aufgrund der inhaltliche offenen Empfehlung keine Probleme für deren Umsetzbarkeit.

Atemminutenvolumenunterstützende Modi

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patienten mit akutem hypoxämischem respiratorischem Versagen die Anwendung einer druckkontrollierten Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration bei fehlenden Kontraindikationen zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. Journal of intensive care 2022;10(1):32. Pubmed Journal

[11] Lim J, Litton E. Airway Pressure Release Ventilation in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical care medicine 2019;47(12):1794-1799. Pubmed Journal

[10] Carsetti A, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, Pantanetti S, Falchetta S, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of intensive care 2019;9(1):44. Pubmed Journal

[12] Chen C, Zhen J, Gong S, Yan J, Li Li. Efficacy of airway pressure release ventilation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review with meta-analysis. Annals of palliative medicine 2021;10(10):10349-10359. Pubmed Journal

[13] Othman F, Alsagami N, Alharbi R, Almuammer Y, Alshahrani S, Ismaeil T. The efficacy of airway pressure release ventilation in acute respiratory distress syndrome adult patients: A meta-analysis of clinical trials. Annals of thoracic medicine 2021;16(3):245-252. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Aktuelle internationale Leitlinien

Die methodisch hochwertige japanische Leitlinie zur Therapie von Patienten mit ARDS spricht keine Empfehlung hinsichtlich der Anwendung einer "airway pressure release ventilation (APRV)" aus. APRV kann gemäß den japanischen Leitlinienauthor:innen in Betracht gezogen werden, wenn eine Spontanatmung unter invasiver Beatmung vorliegt. In der im Rahmen der Leitlinie durch die Autor:innen durchgeführten Metaanalyse wurden als "moderat" wünschenswerte Effekte eine Verlängerung der beatmungsfreien Tage und eine Reduktion der Sterblichkeit festgestellt. Aufgrund unterschiedlicher Standpunkte innerhalb der japanischen Leitliniengruppe konnte jedoch kein Konsens für eine Empfehlung erreicht werden, aus diesem Grund wurde oben genannte Aussage als "in our practice statement" deklariert. [7]

Die Bewertung von Nutzen und Risiko innerhalb unseres Leitlinienprojektes erfolgte anhand der aktuellsten Metaanalysen zur Verwendung einer druckkontrollierten Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration, wobei bei allen Studien der Beatmungsmodus APRV verwendet wurde. Gemäß der Einschlusskriterien für die Metaanalysen und zur Differenzierung zwischen der weiter gefassten Gruppe der Patient:innen mit hypoxischem respiratorischem Versagen und Patient:innen mit ARDS im engeren Sinne wurden die entsprechenden Studien getrennt voneinander betrachtet.

Nutzen

Patientenkollektiv akutes hypoxisches respiratorisches Versagen

Als aus Patientensicht kritische Outcomeparameter wurden die Sterblichkeit und die Anzahl beatmungsfreier Tage identifiziert.

In einer 2019 publizierten Metaanalyse, bei der bei 394 Patienten mit akutem hypoxischen respiratorischen Versagen die Anwendung einer "Airway Pressure Release Ventilation" (APRV) im Vergleich zu anderen Beatmungsmodi untersucht wurde, konnte eine Reduktion der Sterblichkeit zum jeweils längsten berichteten Zeitpunkt gezeigt werden. Dabei wurde eine ARR von 10.1% errechnet (RR 0,67; 95% KI 0,46-0,94; I^2 0%). [11]

Die Anzahl beatmungsfreier Tage war gemäß einer weiteren Metaanalyse von 2019 bei 313 Patienten mit akutem hypoxischen respiratorischen Versagen, die mit dem APRV-Modus beatmet wurden, um durchschnittlich 6 Tage höher als der Kontrollgruppe, bei denen die Beatmungstherapie mit anderen Beatmungsmodi erfolgte (MD 6,04; 95% KI 2,12-9.69, I^2 65%). In der gleichen Analyse wurde eine Reduktion des ICU-LOS um im Mittel der gewichteten Analyse circa 4 Tage (MD 3,94; 95% KI 1,44-6,45) ermittelt. [10]

Als weiterer wichtiger, aber nicht kritischer Outcomeparameter wurde zudem die Oxygenierung am dritten Tag der Beatmung mittels APRV beschrieben. So war der Oxygenierungsindex PaO_2/FiO_2 bei Verwendung von APRV im Vergleich zu anderen Beatmungsmodi bei 341 Patienten in fünf Studien im Mittel 60 mmHg höher (WMD 60; 95% CI: 10-111, I^2 93%). [11]

Patientenkollektiv ARDS

Es liegen zwei weitere systematische Übersichtsarbeiten vor, bei denen nur Studien an ARDS- Patienten eingeschlossen wurden, vor. Ergänzend ist festzustellen, dass die eingeschlossenen Studien jedoch größtenteils deckungsgleich mit denen der oben erwähnten Metaanalysen sind.

In einer 2021 publizierte Metaanalyse konnten Chen et al. bei der Anwendung von APRV, verglichen mit unterschiedlichen anderen Beatmungsmodi, eine absolute Risikoreduktion der Sterblichkeit von 15% (38% Kontrollgruppe vs. 23% APRV; RR 0.67, 95% CI: 0.48-0.94; $I^2 < 0.1\%$) nachweisen. [12]

In einer weiteren Metanalyse, ebenfalls aus 2021, wiesen Othman et al. in sechs RCTs als primäres Outcome eine verbesserte Oxygenierung (gemessen mittels P/F-Ratio) am dritten Tag der Beatmung mit APRV, verglichen mit anderen Modi, nach (WMD 51,9, 95% CI: 8,2 - 95,5 mmHg; I^2 92%). In dieser Studie zeigte sich eine Tendenz zur Verringerung der Sterblichkeit ohne Angabe des Zeitpunktes (RD 0,07; 95% KI -0,01 - 0,15; $I^2 = 0.1\%$). Zudem wurden mit APRV beatmete Patient:innen um im gewichteten Mittel circa 3 Tage kürzer auf der Intensivstation behandelt (WMD 3,17, 95% CI: 0,40 - 5,93; $I^2 = 53\%$). [13]

Schaden

Patientenkollektiv akutes hypoxisches respiratorisches Versagen inklusive ARDS

Lim et al. konnten drei RCTs identifizieren, in denen das Risiko für ein Barotrauma bei Beatmung mit APRV oder anderen Modi untersucht wurde. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (APRV: drei Pneumothoraces vs. Kontrollgruppe neun Pneumothoraces; RR 0.39; 95% KI 0,12 - 1,19; $I^2 < 0.1\%$). [11] Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommen Carsetti et al. [10]

Patientenkollektiv ausschließlich ARDS

In den beiden aktuellen Metaanalysen zu diesem Kollektiv werden keine expliziten Analysen zum Schaden der Beatmung berichtet, auch aus den anderen Endpunkten (Sterblichkeit, ICU-LOS, beatmungsfreie Tage, Oxygenierung) ergibt sich kein solcher Anhalt. [12][13]

Zusammenfassende Beurteilung

Insgesamt geht die Leitliniengruppe von einem möglichen positiven Effekt bei aktuell fehlendem Anhalt für ein klinisch relevantes Risiko einer Beatmung mit druckkontrollierten Modi mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration aus. Diese Schlussfolgerung bezieht sich unter Beachtung der für Einzelfälle (s.o.) möglichen Risiken generell auf Patient:innen mit akutem hypoxämischem respiratorischem Versagen, die Notwendigkeit einer abweichenden Einschätzung bei Patient:innen mit ARDS ergibt sich aus den vorliegenden Studien nicht.

**Vertrauenswürdigkeit
der Evidenz**

Niedrig

Die Evidenz zur Beantwortung der Frage nach einer Beatmung mit druckkontrollierten Modi mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration besteht es insgesamt vier Metaanalysen von RCTs. Diese unterscheiden sich insbesondere in der Auswahl des Patient:innenkollektivs (zwei Studien zu Patient:innen mit akutem hypoxämischem respiratorischem Versagen inklusive ARDS und zwei Studien zu Patient:innen ausschließlich mit ARDS) und den untersuchten Endpunkten.

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird von der Leitliniengruppe als niedrig bewertet. Die Herabstufung der initial formal hohen Qualität erfolgte einerseits aufgrund eines erhöhten Bias-Risikos hinsichtlich des Outcome-Parameters "beatmungsfreie Tage" der sich aus dem unverblindeten Design der Primärstudien ergibt. Zudem wurden die eingeschlossenen Primärstudien monozentrisch und in jeweils kleinen Kohorten durchgeführt. Dies führt zu einer insgesamt kleinen Fallzahl, zumindest in einer Arbeit (Lim 2019 [11]) gab es im Rahmen einer *trial sequential analysis* Hinweise auf das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses hinsichtlich der Risikoreduktion für den Endpunkt Sterblichkeit. Ein weiterer Grund für die Herabstufung ist die tatsächliche statistische (Othman 2021 [13]: P/F-Ratio an Tag 3: $I^2 = 92%$) und der, aufgrund des weiten Durchführungszeitraums der Studien (2001-2018), der unterschiedlichen Versorgungsräume und der potentiellen Unterschiede bzgl. Krankheitschwere und -ursache anzunehmenden zugrundeliegenden klinischen Heterogenität.

**Wertvorstellungen
und Präferenzen**

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass Patient:innen einen Beatmungsmodus bevorzugen, der für sie einerseits eine potentiell überlegene Behandlung (reduzierte Sterblichkeit und Beatmungsdauer) und andererseits eine bestenfalls uneingeschränkte Möglichkeit der Spontanatmung bedeutet, wie er für die entsprechenden Beatmungsmodi charakteristisch ist.

Dem gegenüber ist jedoch für einen Teil der Patient:innen auch eine ablehnende Haltung gegenüber dem Behandlungskonzept der Spontanatmung im intubierten Zustand zu erwarten. Diese resultiert am ehesten aus der Angst der Patient:innen, im wachen aber intubierten Zustand viel von der Intensivstationsbehandlung bzw. dem Alltag der Station mitzuerleben (zu müssen), ohne selbst darauf uneingeschränkt reagieren bzw. sich dazu äußern zu können.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Das Vorhandensein der geeigneten Ventilatoren inklusive der entsprechenden Freischaltung der Software wurde im deutschsprachigen Versorgungsraum nicht systematisch untersucht. Es ist zumindest theoretisch möglich, dass diese nicht in allen Intensivstationen flächendeckend verfügbar sind.

Die Betreuung von invasiv beatmeten Patient:innen im Zustand der Spontanatmung ist mit einem erhöhten Aufwand an personeller Zuwendung verbunden, um die oben aufgeführten möglichen Nachteile des "ungewollten" Erlebens des Intensivstations-Alltags für die Patient:innen so gering bzw. so erträglich wie möglich zu machen. Im Falle kritisch reduzierter Personalressourcen im Bereich des bettseitig präsenten Behandlungsteams sieht die Leitliniengruppe hier ein relevantes Risiko einer unvollständigen Umsetzung der Empfehlung.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass bestimmte Patient:innengruppen mehr oder weniger von einer Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration profitieren.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Gruppe der Beatmungsmodi, die eine Spontanatmung in Inspiration und Expiration zulassen, schließt den oben genannten APRV-Modus sowie weitere Modi (Bsp. BIPAP, BiLevel, DuoPAP, BiPhase, BiVent etc.) ein. Insbesondere Letztere entscheiden sich in der klinischen Handhabung nicht grundlegend von konventionellen druckkontrollierten Beatmungsmodi. Deshalb ist nicht von Problemen mit der Annehmbarkeit auszugehen.

In Bezug auf die Annehmbarkeit der Empfehlung aus Sicht der Patient:innen und deren Angehörigen sieht die Leitliniengruppe den Bedarf einer gezielten, wiederholten und am besten bettseitigen Information bzw. Erklärung des Therapiekonzepts im Alltag für die Betroffenen, um hier Verständnis zu stärken und die oben beschriebenen Ängste abzubauen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Das Vorhandensein der strukturellen Voraussetzungen (s. Ressourcen) und grundsätzlicher beatmungsmedizinischer Expertise hinsichtlich der empfohlenen Verfahren bedingen im Versorgungsraum aus Sicht der Leitliniengruppe kein Problem für die Umsetzbarkeit.

Dagegen stellen zunehmend kritische personelle Ressourcen im Bereich des pflegerischen Behandlungsteams, welches für einen patientengerechte Einsatz der genannten Beatmungsverfahren besonders in der bettseitigen Betreuung der Patient:innen gefordert ist, hier eine relevante mögliche Hürde für die Umsetzung dar.

Rationale

Die Änderung der bestehenden Empfehlung im Sinne einer Erweiterung des Patientenkollektivs für die Intervention von "Patienten mit mildem und moderatem ARDS " hin zu "Patienten mit akutem hypoxischen respiratorischen Versagen" erfolgt aufgrund des in der aktuell hochwertigsten Metaanalyse eingeschlossenen Kollektivs.

Adaptive Modi

Schwach

Wir schlagen vor, den Einsatz einer teil- oder vollautomatisierten Beatmung zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 76%, Fachgesellschaften 85%

Literatur:

[301] Celli P, Privato E, Ianni S, Babetto C, D'Arena C, Guglielmo N, et al. Adaptive support ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support in weaning patients after orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2014;46(7):2272-8. Pubmed Journal

[302] Sulzer CF, Chioléro R, Chassot PG, Mueller XM, Revely JP. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2001;95(6):1339-45. Pubmed

[303] Chen C-W, Wu C-P, Dai Y-L, Perng W-C, Chian C-F, Su W-L, et al. Effects of implementing adaptive support ventilation in a medical intensive care unit. *Respiratory care* 2011;56(7):976-83. Pubmed Journal

[304] Kirakli C, Naz I, Ediboglu O, Tatar D, Budak A, Tellioglu E. A randomized controlled trial comparing the ventilation duration between adaptive support ventilation and pressure assist/control ventilation in medical patients in the ICU. *Chest* 2015;147(6):1503-1509. Pubmed Journal

[307] Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, Cimen P, Kepil S, Ozkan SA. Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial. *The European respiratory journal* 2011;38(4):774-80. Pubmed Journal

[308] Zhu F, Gomersall CD, Ng SK, Underwood MJ, Lee A. A randomized controlled trial of adaptive support ventilation mode to wean patients after fast-track cardiac valvular surgery. *Anesthesiology* 2015;122(4):832-40. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Internationale Leitlinien

Die aktuellen internationalen Leitlinien äußern sich nicht zum Einsatz von teil- oder vollautomatisierten Beatmungssystemen.

Nutzen

Drei Studien bei postoperativen Patienten zeigten eine signifikante Reduktion der Beatmungsdauer (vs. SIMV-P: 90+/-13 vs. 153+/-22 Minuten, $p=0,003$ [301]; vs. SIMV: 3,2 (2,5-4,6) vs. 4,1 (3,1-8,6) Stunden, $p<0,02$ [302]; vs. SIMV: 205 (141-295) vs. 342 (214-491) Minuten, $p=0,013$ [308]).

Drei Studien zeigten dies bei internistischen Patienten (vs. VCV/PSV in einer historischen Kontrollgruppe: signifikant kürzere Zeitdauer bis zur erfolgreichen Extubation ($p=0,035$, Zeitdauer wurde nicht angegeben [303]; vs. PSV: Weaningdauer 24 (20-62) vs. 72 (24-169) Stunden, $p=0,041$ [307]; Gesamtbeatmungsdauer 4 (2-6) vs. 4 (3-9) Tage; $p=0,016$ [304]).

Unterschiede hinsichtlich der von der Leitliniengruppe als kritisch betrachteten Endpunkten wie Sterblichkeit[304], Intensivstationsverweildauer[302][303][304][308] oder Krankenhausverweildauer [303][308] zeigten sich zwischen den Gruppen jeweils nicht.

Schaden

Eine verlängerte Beatmungszeit oder eine höhere Komplikationsrate bei teilautomatisierter oder automatisierter Beatmung wurde bisher in keiner Studie berichtet. Allerdings sollte der Anwender bei Patienten mit ARDS (Gefahr von Schaden durch zu hohes VT) die Systeme nur unter besonderer Vorsicht (Monitoring von VT und deltaP) oder überhaupt nicht einsetzen.

Zusammenfassende Beurteilung

Zusammenfassend sieht die Leitliniengruppe Hinweise für einen möglichen Nutzen hinsichtlich einer verringerten Beatmungsdauer einer teil- oder vollautomatisierten Beatmung, aktuell ohne Hinweise auf ein erhöhtes Risiko. Einschränkend muss jedoch eingewandt werden, dass das absolute Ausmaß des Effekts gering scheint und die klinische Relevanz daher noch nicht abschließend beurteilt werden kann. Aus diesen Gründen entscheidet sich die Leitliniengruppe für die schwächste Formulierung einer positiven Empfehlung ("schlagen vor zu erwägen")

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Eine Reduktion der Beatmungszeit wurde bislang nur in monozentrischen Studien mehrfach gezeigt (fehlende Präzision). Metaanalysen existieren nicht und einige Studien wurden von der Industrie finanziell unterstützt. Weiterhin ist eine Verblindung des Behandlungsteams technisch nicht möglich, wodurch ein weiteres Bias-Risiko entsteht. Hinsichtlich des Einfluss auf die Beatmungs- und Weaningdauer wurde nur in jeweils einer Studie ein klinisch relevanter Unterschied gezeigt (Inkonsistenz). Die Studien mit Einschluss von postoperativen Patient:innen sind als indirekte Evidenz zu werten.

Aus den oben genannten Gründen bewertet die Leitliniengruppe die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz insgesamt als sehr niedrig.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von invasiv beatmeten Patienten hinsichtlich der Anwendung von teil- oder vollautomatisierten Beatmungssystemen.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Teil- oder vollautomatisierte Beatmungssysteme können das Personal (Pflege und Ärzte) durch eine Reduktion der notwendigen Manipulationen am Beatmungsgerät entlasten.

Die gegebenenfalls erforderliche Neubeschaffung von entsprechenden Beatmungsgeräten kann jedoch einen finanziellen Mehraufwand für manche Krankenhäuser bedeuten.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Problematisch ist, dass die teil- oder vollautomatisierten Systeme nicht auf allen Beatmungsgeräten verfügbar sind und viele Kliniken nur ein Beatmungsgerädetyp einsetzen. Daher könnte es zukünftig passieren, dass ein Patient nicht mit dem für ihn oder sie optimalen automatisierten Beatmungssystem beatmet werden kann.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Annehmbarkeit teil- oder vollautomatisierter Beatmung aufgrund der Reduktion der erforderlichen Beatmungsgeräteeinstellungen in zwei Studien positiv bewertet [305][306].

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Notwendigkeit, ggf. spezielle Beatmungsgeräte anschaffen zu müssen stellen viele Intensivstationen vor das Problem, dass eine Umsetzbarkeit zumindest kurzfristig nicht gegeben ist.

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz den Einsatz einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 88%, Fachgesellschaften 92%

Literatur:

[194] Kacmarek RM, Villar J, Parrilla D, Alba F, Solano R, Liu S, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2020;46(12):2327-2337. Pubmed Journal

[199] Hadfield DJ, Rose L, Reid F, Cornelius V, Hart N, Finney C, et al. Neurally adjusted ventilatory assist versus pressure support ventilation: a randomized controlled feasibility trial performed in patients at risk of prolonged mechanical ventilation. *Critical care (London, England)* 2020;24(1):220. Pubmed Journal

[197] Demoule A, Clavel M, Rolland-Debord C, Perbet S, Terzi N, Kouatchet A, et al. Neurally adjusted ventilatory assist as an alternative to pressure support ventilation in adults: a French multicentre randomized trial. *Intensive care medicine* 2016;42(11):1723-1732. Pubmed

[198] Kampolis CF, Mermiri M, Mavrovounis G, Koutsoukou A, Loukeri AA, Pantazopoulos I. Comparison of advanced closed-loop ventilation modes with pressure support ventilation for weaning from mechanical ventilation in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* 2022;68:1-9. Pubmed Journal

[196] Pinto CB, Leite D, Brandão M, Nedel W. Clinical outcomes in patients undergoing invasive mechanical ventilation using NAVA and other ventilation modes - A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* 2023;76:154287. Pubmed Journal
(nachträglich hinzugefügt)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Leitlinien

Internationale Leitlinien haben bisher keine Bewertung zum Einsatz einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung vorgenommen, äußern sich allerdings auch zu anderen verfügbaren Beatmungsmodi nur sehr eingeschränkt.

In der vorangegangenen Version dieser Leitlinie [14] waren die Autoren zu dem Schluss gekommen, dass insgesamt keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz adaptiver Beatmungsverfahren bei Patienten mit ARDS abgegeben werden kann. Für Patienten mit primär hyperkapnischem respiratorischen Versagen, die Probleme der Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät zeigen, wurde empfohlen, den Einsatz adaptiver Beatmungsverfahren zur Verbesserung dieser Interaktion sowie zur Steigerung des Patientenkomforts zu erwägen. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die Studienlage insgesamt als unzureichend bewertet, um eine getrennte Bewertung der einzelnen Beatmungsmodi und einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung vorzunehmen. Seither sind weitere Studien publiziert worden, die eine Neubewertung und eine getrennte Betrachtung der verschiedenen adaptiven Beatmungsmodi erforderlich machen.

Nutzen und Schaden

In einer 2023 publizierten systematischen Übersichtsarbeit und Meta-Analyse [196] wurden insgesamt 5 RCTs [194],[199],[197],[178],[281],[280] mit 643 kritisch erkrankten Patienten eingeschlossen, die eine durch die Zwerchfellaktivität gesteuerte, druckunterstützte Beatmung (315 Patienten) mit konventionellen Beatmungsverfahren (328 Patienten) verglichen. Als primärer Endpunkt wurde der

Einfluss auf den Anteil beatmungsfreier Tage am Tag 28 (ventilator free days, VFD) definiert, sekundäre Endpunkte waren Entwöhnungsversagen, Sterblichkeit, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie die Notwendigkeit einer Tracheotomie. In der Gruppe der Patienten, bei denen im Verlauf eine zwerchfellgesteuerte Beatmung zum Einsatz kam, war der Anteil von VFD höher höher (mittlere Differenz 3,42 Tage mehr (95% CI 1,21 Tage mehr - 5,62 Tage mehr, $I^2=0\%$). Die Inzidenz von Weaningversagen wurde positiv beeinflusst (OR 0,51; 95% CI: 0,29 - 0,88, $I^2=0\%$). Bezüglich der Anzahl der Beatmungstage (mittlere Differenz -1,9 Tage (95% CI -4,2 bis 0,3, $I^2=0\%$) und hinsichtlich der Intensivsterblichkeit (OR 0,58; 95% CI 0,33 - 1,03, $I^2=41\%$) unterschieden sich die Gruppe nicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine zwerchfellgesteuerte Beatmung einen geringen positiven Einfluss auf die beatmungsfreien Tage und den Weaningerfolg hat. Im Hinblick auf die untersuchten Endpunkte ergab sich allerdings auch kein Nachteil einer zwerchfellgesteuerten Beatmung.

Interaktion zwischen Patient:innen und Beatmungsgerät

Der Einfluss einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung auf die Patienten-Ventilatorinteraktion wurde in einer Reihe von Studien gezeigt [289],[257],[197]. In der ersten randomisiert kontrollierten Studie aus Frankreich konnte an einem unselektionierten Patientengut (n=128) gezeigt werden, dass die Asynchronität verbessert wird und weniger Patienten nach Extubation eine NIV benötigten. [197] Ebenso kam eine kleine Meta-Analyse durchgeführter Machbarkeitsstudien zu dem Schluss, dass eine über die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung im Vergleich zu druckunterstützten Beatmung die Asynchronität vermindert. [288] So zeigte sich eine deutliche Verbesserung des Asynchronitätsindex, der bei Einsatz einer druckunterstützten Beatmung bei erwachsenen [13,89 (95 % CI, 6,04-21,75)] und pädiatrischen [51,03 (95 % CI, 34,96-67,1)] Patient:innen signifikant höher war ((gepoolte mittlere Differenz 28,02 (95% CI: 11,61-44,42)). Bezogen auf spezifische Patientensubgruppen waren es vor allem Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, die eine deutliche höhere Synchronisation bei der durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung aufwiesen. Ebenso konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass im frühgeborenen- und pädiatrischen Bereich ähnlich hohe Synchronisationsraten erzielt werden konnten wie bei Erwachsenen [296],[298],[297],[299],[300],[294],[287],[295]. Bei Patienten mit ARDS konnten bisher nur kleinere pathophysiologische Studien zeigen, dass sich zumindest ein Teil der Patienten mit 6ml/kg Idealkörpergewicht beatmen lässt [73]. Über den Einsatz von NAVA bei ARDS-Patienten, die zusätzlich mit ECMO behandelt wurde, wird in einer Observationsstudie (n=10 Patienten) [293] sowie in einer Fallserie (n=6 Patienten) [292] berichtet, hier zeigte sich eine bessere Patienten-Ventilator-Interaktion.

Entwöhnung vom Beatmungsgerät

Hinsichtlich des Stellenwerts im Weaning haben sich die Autoren der Leitlinie dagegen ausgesprochen, eine explizite Empfehlung zum Einsatz einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung auszusprechen. Es liegt zwar mittlerweile eine Metaanalyse vor [198], in der insgesamt 5 Studien mit insgesamt 352 Patient:innen zum Vergleich mit einer druckunterstützten identifiziert wurden, die Analyse konnte allerdings keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf den Weaningerfolg aufzeigen und die Studien wiesen hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenkollektives eine große Heterogenität auf.

Zusammenfassende Beurteilung

Zusammenfassend sieht die Leitliniengruppe Hinweise auf mögliche Vorteile einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung hinsichtlich der Beatmungsdauer, der Rate an Weaningversagen sowie der Verbesserung der Patient-Ventilator-Interaktion bei aktuell fehlenden Hinweisen auf direkte negative Effekte. Aufgrund der dieser Konstellation inhärenten niedrigen Aussagensicherheit (s. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz) und auch der in den Domänen Ressourcen, Gleichberechtigung, Annehmbarkeit und Machbarkeit aufgeführten Einschränkungen entscheidet sich die Leitliniengruppe für die schwächste Formulierung einer positiven Empfehlung ("schlagen vor zu erwägen")

**Vertrauenswürdigkeit
der Evidenz**

Sehr niedrig

Patient-Ventilator-Interaktion

Die Evidenz, die den Einfluss des Beatmungsmodus auf die Interaktion zwischen Patienten und Beatmungsgerät untersucht ist insgesamt als hoch zu bewerten. Diese beruht zwar auf den Ergebnissen unverblindeter Studien und wurde in etlichen Studien untersucht, bei denen häufig ein cross-over Design zugrunde gelegt wurde, allerdings wurde die Verbesserung der Interaktion zwischen Patient:innen und Ventilator in multizentrischen RCT [197] und Metaanalysen [288] bestätigt.

Sterblichkeit, Beatmungsdauer, beatmungsfreie Tage und Entwöhnungsdauer

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird von der Leitliniengruppe als niedrig bewertet. Eine Verblindung ist bei der Untersuchung einer über die Zwerchfellaktivität gesteuerten Beatmung nur für Teilfragen möglich, erhöht allerdings das Bias-Risiko. Dies trifft insbesondere auf die von der Leitliniengruppe als kritisch eingeschätzte Endpunkte Beatmungsdauer bzw. beatmungsfreie Tage zu, auf die das nicht verblindete, behandelnde ärztliche Personal einen direkten Einfluss hat. Einige RCT haben nur kleine Fallzahlen eingeschlossen und insbesondere das Verhältnis von untersuchten zu eingeschlossenen Patienten ist kritisch zu bewerten. Zudem zeigt sich in dem Systematic Review von Pinto et al. eine Heterogenität hinsichtlich Unterschieden bzgl. Krankheitsschwere und Ursache des respiratorischen Versagens. Zudem waren in der größten vorliegenden Studie Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS ausgeschlossen.

Zusammenfassend erfolgt daher eine Reduktion der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz auf "sehr niedrig" aufgrund von Bias-Risiko, Inkonsistenz und Indirektheit.

**Wertvorstellungen
und Präferenzen**

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Eine Verbesserung der Interaktion mit dem Beatmungsgerät ist für Patient:innen von Bedeutung, weshalb wir davon ausgehen, dass Patient:innen sich für den Einsatz über die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung aussprechen, auch wenn bisher kein Vorteil hinsichtlich wichtiger Endpunkte (z.B. Sterblichkeit, Intensivliegedauer) nachgewiesen wurde.

Ressourcen

Wichtige Probleme

Ein Beatmungsmodus, der eine druckunterstützte Beatmung über die Aktivierung des Zwerchfells steuert, ist bisher nur auf einem Beatmungsgerät eines Herstellers (patentrechtliche Gründe) verfügbar. Bei vorhandenem Beatmungsgerät kann dieser Beatmungsmodus freigeschaltet werden. Bei Einsatz des Beatmungsmodus fallen zusätzliche Kosten für die spezielle Ösophagussonde an und es entsteht ein personeller zeitlicher Aufwand durch Katheteranlage und Justierung.

Gerechtigkeit

Die Intervention steigert womöglich Ungerechtigkeit

Ein Beatmungsmodus, der eine druckunterstützte Beatmung über die Aktivierung des Zwerchfells steuert, ist bisher nur auf einem Beatmungsgerät eines Herstellers (patentrechtliche Gründe) und ist damit nicht für alle Patient:innen verfügbar.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die assistierende druckunterstützte Beatmung (PSV) ist auf allen Intensivstationen etabliert und im Vergleich zu einer über die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung deutlich einfacher umzusetzen. Dieser Beatmungsmodus ist nur auf dem Beatmungsgerät eines Herstellers etabliert und es kommt eine spezielle Ösophagussonde zum Einsatz. Die Autoren der Leitlinie gehen

davon aus, dass die Annehmbarkeit entscheidend von der Stärke der Evidenz, aber auch vom Aufwand beeinflusst wird, weshalb von Problemen hinsichtlich der Annehmbarkeit auszugehen ist.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Notwendigkeit, ggf. spezielle Beatmungsgeräte anschaffen zu müssen stellen viele Intensivstationen vor das Problem, dass eine Umsetzbarkeit zumindest kurzfristig nicht gegeben ist.

Schwache Empfehlung gegen

Wir schlagen vor, bei Patienten mit ARI keine fluss- und volumenunterstützte Beatmung einzusetzen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Niedrig*

Konsensstärke: *Delegierte 86%, Fachgesellschaften 86%*

Literatur:

[201] Delgado M, Zavala E, Tomás R, Fernandez R. Clinical factors associated with success of proportional assist ventilation in the acute phase of critical illness: pilot study. *Medicina intensiva* 2014;38(2):65-72. Pubmed Journal

[200] Delgado M, Subirá C, Hermosa C, Gordo F, Riera J, Fernández R. Proportional assist ventilation feasibility in the early stage of respiratory failure: a prospective randomized multicenter trial. *Minerva anesthesiologica* 2019;85(8):862-870. Pubmed Journal

[202] Carteaux G, Mancebo J, Mercat A, Dellamonica J, Richard J-CM, Aguirre-Bermeo H, et al. Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. *Critical care medicine* 2013;41(9):2125-32. Pubmed Journal

[309] Varelmann D, Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Hering R, Putensen C. Proportional assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand. *Critical care medicine* 2005;33(9):1968-75. Pubmed

[310] Kondili E, Xirouchaki N, Vaporidi K, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Short-term cardiorespiratory effects of proportional assist and pressure-support ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2006;105(4):703-8. Pubmed

[311] Elganady A. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation in the weaning of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014;63(3):643-650. Journal Website

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Leitlinien

Internationale Leitlinien haben bisher keine Bewertung zum Einsatz einer fluss- und volumenunterstützten Beatmung vorgenommen.

In der vorangegangenen Version dieser Leitlinie [14] waren die Autoren zu dem Schluss gekommen, dass insgesamt keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz adaptiver Beatmungsverfahren bei Patienten mit ARDS abgegeben werden kann. Für Patienten mit primär hyperkapnischem respiratorischen Versagen, die Probleme der Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät zeigen, wurde empfohlen, den Einsatz adaptiver Beatmungsverfahren zur Verbesserung dieser Interaktion sowie zur Steigerung des Patientenkomforts zu erwägen. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die Studienlage insgesamt als unzureichend bewertet, um eine getrennte Bewertung der einzelnen Beatmungsmodi und einer durch die Zwerchfellaktivität gesteuerten, druckunterstützten Beatmung vorzunehmen. Seither sind weitere Studien publiziert worden, die eine Neubewertung und eine getrennte Betrachtung der verschiedenen adaptiven Beatmungsmodi erforderlich machen.

Nutzen und Schaden

Es gibt bisher keine Studien zu PAV und PAV+, in der als primärer Endpunkt die Sterblichkeit definiert wurde. In einer multizentrischen Observationsstudie wurde der länger andauernde Einsatz von PAV+ mit dem Ziel, einen geschätzten Muskeldruck des Zwerchfells im Bereich von 5 bis 10 cm H₂O zu halten, evaluiert. Hierbei zeigte sich, dass dies bei 66% der Patienten problemlos bis zur Extubation möglich war, allerdings war bei 33% ein Abbruch der Beatmung mit PAV+ notwendig [202]. In einer prospektiven Observationsstudie bei n=19 Patienten musste die Beatmung bei 36,8% der Patienten die Beatmung mit PAV+ abgebrochen werden. Diese Patienten zeigten alle eine erhöhte Atemarbeit [201]. Zwei cross-over-Studien untersuchten den Einsatz von PAV im Vergleich zu PSV bei Patienten mit ARI [309][310]. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der resultierenden Beatmungsdrücke oder Atemzugvolumina. Bei Patienten mit akut exazerbierter COPD (n=60) wurde in einer monozentrischen, randomisierten Studie eine Reduktion der Beatmungszeit, der Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus sowie eine geringere Anzahl an Asynchronien festgestellt[311]. Eine weitere multizentrische randomisierte Studie untersuchte den Effekt von PAV+ im Vergleich zu A/C auf die Gesamtbeatmungsdauer bei 102 Patienten. Die Autoren konnten keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtbeatmungsdauer (3 IQR 5 vs. 3 IQR 3 Tage, p=0,7) und weiteren Outcome-Parameter wie Liegedauer auf der Intensivstation (9 IQR 9,5 vs. 8 IQR 7 Tage, p=0,3), Krankenhausliegedauer (19 IQR 26 vs. 17 IQR 17 Tage, p=0,8) und Überlebensraten (Intensivstation 84% vs. 86%, p=0,5; Krankenhaus 71% vs. 78%, p=0,4; 60-Tage 71% vs. 74%, p=0,6) feststellen. In der PAV+-Gruppe musste allerdings bei 42% der Patienten die Beatmung mit PAV+ aufgrund von Intoleranz (tiefe Sedierung, exzessive muskuläre Atemarbeit und Atemfrequenz, negative hämodynamische Effekte) abgebrochen werden. [200]

Zusammenfassende Beurteilung

Zusammenfassend sieht die Leitliniengruppe keinen reproduzierbaren Nutzen einer fluss- und volumenunterstützte Beatmung bei gleichzeitigen Risiko für einen Schaden im Sinne einer Intoleranz und Notwendigkeit des Wechsels des Beatmungsmodus. Aus diesem Grund formuliert die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz einer fluss- und volumenunterstützten Beatmung.

**Vertrauenswürdigkeit
der Evidenz**

Niedrig

Es gibt eine multizentrische Studie sowie zwei cross-over Studien. Weiterhin ist eine Verblindung des Behandlungsteams technisch nicht möglich, wodurch eine Bias-Risiko entsteht. Daher erfolgt eine Reduktion der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Bias-Risiko und Indirektheit, die Bewertung insgesamt als "niedrig".

**Wertvorstellungen
und Präferenzen**

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Es liegt keine systematische Erfassung den Wertvorstellungen und Präferenzen von invasiv beatmeten Patienten hinsichtlich der Anwendung von fluss- und volumenunterstützte Beatmung. Ein hoher Anteil der Patient:innen, die mit den entsprechenden Modi beatmet wurden, musste die Beatmung aufgrund von Intoleranz abgebrochen werden. Die Leitliniengruppe nimmt an, dass Patient:innen eher einen Beatmungsmodus präferieren, den sie während der Beatmung besser tolerieren.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Einsatz zeitlicher personellen Ressourcen könnte unter einer fluss- und volumenunterstützten Beatmung höher, da der Beatmungsmodus engmaschiger überwacht werden muss.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Eine fluss- und volumenunterstützte Beatmung ist nicht auf allen gängigen Beatmungsgeräten der verschiedenen Hersteller etabliert. Daher könnte es zukünftig passieren, dass ein Patient nicht mit dem für ihn optimalen automatisierten Beatmungssystem beatmet werden kann. Aufgrund der aktuell schwachen Empfehlungen gegen den Einsatz einer fluss- und volumenunterstützten Beatmung ergibt sich jedoch für die klinische Versorgung kein relevantes Gerechtigkeitsproblem (siehe Ressourcen).

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die assistierende druckunterstützte Beatmung (PSV) ist auf allen Intensivstationen etabliert und im Vergleich zu einer fluss- und volumenunterstützten Beatmung einfacher umzusetzen. Dieser Beatmungsmodus ist nicht auf allen gängigen Beatmungsgeräten der verschiedenen Hersteller etabliert. Die Autoren der Leitlinie gehen davon aus, dass die Annehmbarkeit entscheidend von der Stärke der Evidenz, aber auch vom Aufwand beeinflusst wird, weshalb von Probleme hinsichtlich der Annehmbarkeit auszugehen ist.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Eine fluss- und volumenunterstützte Beatmung ist nicht auf allen Beatmungsgeräten etabliert. Die Notwendigkeit, ggf. spezielle Beatmungsgeräte anschaffen zu müssen stellen viele Intensivstationen vor das Problem, dass eine Umsetzbarkeit zumindest kurzfristig nicht gegeben ist.

3.4 Hybride Beatmungsmodi

Unveränderte Empfehlung: **Wir können aufgrund fehlender Daten derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung hybrider Beatmungsverfahren geben.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

3.5 Spezielle Beatmungsmodi

Stark Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Keine Hochfrequenzbeatmung bei erwachsenen Patient:innen mit ARDS.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *hoch*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

IV Einstellung der Beatmungsparameter

4.1 Kontextkapitel: Zielparameter für Monitoring

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein Monitoring mindestens bestehend aus kontinuierlicher Pulsoximetrie, EKG, und Blutdrucküberwachung durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, eine Kapnometrie/-grafie im Rahmen der Intubation zur Kontrolle der endotrachealen Tubuslage durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, eine Kapnometrie oder -grafie mit zur Steuerung der Ventilatoreinstellung und Überwachung der Beatmung zu nutzen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, zur Erreichung der angestrebten niedrigen Beatmungsvolumina bzw. -drücke eine permissive Hyperkapnie innerhalb definierter Grenzen zuzulassen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz die Beatmungsparameter (Beatmungsdrücke, Tidalvolumen, PEEP, I:E Verhältnis, Beatmungsfrequenz, Fluss-Zeitkurven) kontinuierlich zu überwachen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen bei invasiv beatmeten Patienten die regelmäßige Kontrolle der arteriellen Blutgase.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Stark Empfehlung gegen

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und Hinweisen auf eine rechtsventrikuläre Dysfunktion den Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters oder der Echokardiographie zur Steuerung der Therapie zu erwägen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

4.2 PEEP

4.2.1 Höhe des PEEP

Schwach

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit mildem ARDS eine orientierende Einstellung des PEEP mit Hilfe der FiO₂/niedrig-PEEP-Tabelle des ARDS-Netzwerks zu erwägen.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 91%*

Literatur:

[16] Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA 2010;303(9):865-73.

[17] Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299(6):646-55.

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Aktuelle internationale Leitlinien

Die ESICM-Leitlinie gibt keine Empfehlung zur Einstellung zum PEEP bei mildem ARDS ab.[4] Die französische Leitlinie (Papazian et al., 2019) gibt eine indirekte Empfehlung für niedrigeren PEEP bei mildem ARDS ab: "High PEEP should probably be used in patients with moderate or severe ARDS, but not in patients with mild ARDS".[184]

Nutzen

Die niedrig-PEEP-FiO₂-Tabelle führt bei Patienten mit mildem ARDS (P/F-ratio 201-300 mmHg) typischerweise zu PEEP-Werten zwischen 5 und 8 cmH₂O, sofern, wie in der aktuellen Leitlinie empfohlen, ein PaO₂ zwischen 60 und 90 mmHg angestrebt wird. Die Metaanalyse individueller Patientendaten von Briel et al. (2010) [16] zeigte, dass Beatmung mit niedrigerem PEEP (der in zwei von drei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien anhand der Niedrig-PEEP-FiO₂-Tabelle des ARDS – Netzwerks eingestellt wurde) im Vergleich zu höherem PEEP bei Patienten ohne ARDS (eine Gruppe, die nach aktueller Definition als "mildes ARDS" klassifiziert werden würde) mit einer signifikant kürzeren Beatmungszeit (*time to unassisted breathing*) einherging (HR 0,79; 95% CI 0,62-0,99; p=0,04). Im Vergleich zu einem höheren PEEP gab es zudem einen nicht-signifikanten Trend einer geringeren Mortalität (höherer vs niedrigerer PEEP RR 1,37 (95% CI 0,98 – 1,92), 27.2% vs. 19.4%).

Risiken

Theoretisch kann eine Beatmung mit (zu) niedrigem PEEP zu pulmonaler Derekrutierung sowie zyklischem Öffnen und Wiederverschließen von Alveolarbereichen beitragen. Die vorliegenden Daten (Briel et al., 2010) deuten darauf hin, dass die Vorteile der Beatmung mit niedrigem PEEP (kürzere Beatmungszeit, Trend zu niedrigerer Mortalität) die entsprechenden Nachteile im Durchschnitt der Patienten überwiegen. Für einzelne Patienten kann dies anders sein; dem wird in der Empfehlung zur Individualisierung des PEEP (Kapitel 4.1.3) Rechnung getragen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Metaanalyse auf individueller Patientenebene mit Einschluss dreier hochwertiger randomisiert-kontrollierter Studien[16]. Kein signifikanter Effekt in Bezug auf die Mortalität. Moderate Effektstärke (HR 0,79) in Bezug auf "time to unassisted breathing" mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,62-0,99. Die Evidenz wurde basierend auf der AECC-Definition von Acute Lung Injury und ARDS gewonnen und nun auf die aktuelle Definition des ARDS extrapoliert und ist insofern als indirekt zu betrachten. Nur zwei von drei in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien verwendeten in der Niedrig-PEEP-Gruppe die in der Empfehlung genannte Niedrig- PEEP-FiO₂-Tabelle des ARDS Netzwerks. Die dritte Studie [17] verwendete in der Kontrollgruppe eine "minimal distension Strategy" mit PEEP-Werten zwischen 5 und 9 cmH₂O. Bei empfehlungsgemäßer Anwendung der Niedrig-PEEP-FiO₂-Tabelle des ARDS-Netzwerks bei Patient:innen mit mildem ARDS und einem PaO₂-Ziel von 70-90 mmHg resultieren PEEP-Werte zwischen 5 und 8 cmH₂O; insofern ist die vorgeschlagene Strategie in Bezug auf die zu erzielenden PEEP-Werte konsistent mit der Strategie der EXPRESS-Studie.

Risk of Bias: Moderat (aufgrund der fehlenden Verblindung und der Möglichkeit unterschiedlicher Managementansätze je nach PEEP-Strategie). Inkonsistenz: Moderat, da es Unterschiede in den Ergebnissen und ein breites Konfidenzintervall gibt. Indirektheit: hoch, da Übertragung von Daten aus Studien zu ALI / ARDS nach AECC-Definition auf ARDS nach Global Definition. Ungenauigkeit: Hoch in Bezug auf Mortalität, moderat in Bezug auf "time to unassisted breathing". Publikationsbias: Niedrig (keine Hinweise auf Publikationsbias). Effektgröße: Moderat mit einem potenziellen Nutzen für niedrigeren PEEP bei dieser

Patientengruppe insbesondere in Bezug auf time to unassisted breathing. Insgesamt wird die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als moderat bis niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Wir gehen nicht davon aus, dass Patient:innen individuell unterschiedliche Wertvorstellungen und Präferenzen zur PEEP-Einstellung haben. Aus Patient:innensicht ist eine Beatmungsstrategie wünschenswert, welche beatmungsbedingte Lungenschäden minimiert.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Jedes moderne Intensivbeatmungsgerät kann mit PEEP beatmen, die niedrig-PEEP-Tabelle stellt eine ressourcenneutrale Option zur PEEP-Einstellung dar. Die Einstellung der FiO₂ als Vorbedingung für die Verwendung der PEEP-FiO₂-Tabelle kann anhand arterieller Blutgasanalysen (geringer Ressourcenverbrauch) aber auch ressourcenneutral anhand der SpO₂ erfolgen (siehe Empfehlung zur Einstellung der FiO₂ in dieser Leitlinie).

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Kein Gerechtigkeitsproblem, da jedes moderne Intensivbeatmungsgerät mit PEEP beatmen kann.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die PEEP/FiO₂-Tabelle ist in ärztlichen Kreisen nicht unumstritten, da sie wichtige pathophysiologische Aspekte außer Acht lässt und die resultierenden PEEP-Einstellungen nicht individualisiert sind. Aus diesem Grunde gibt es in der Leitlinie die weiterführende Empfehlung, eine Individualisierung des PEEP zu erwägen (Kap 4.1.3).

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Umsetzung einer PEEP-Einstellung nach niedrig-PEEP-FiO₂-Tabelle ist einfach, kostenneutral und lässt sich auf jeder Intensivstation implementieren.

Stark

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen die Anwendung eines höheren PEEP bei Patient:innen mit moderatem und schwerem ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch

Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 91%

Literatur:

[18] Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, et al. Association of Positive End-Expiratory Pressure and Lung Recruitment Selection Strategies with Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. American journal of respiratory and critical care medicine 2022;205(11):1300-1310. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substanzieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Aktuelle internationale Leitlinien

Die ESICM-Leitlinie gibt keine Empfehlung zur Einstellung zum PEEP bei moderatem bis schwerem ARDS ab. "We are **unable to make a recommendation** for or against routine PEEP titration with a higher PEEP/FiO₂ strategy versus a lower PEEP/FiO₂ strategy to reduce mortality in patients with ARDS". [4]

Die französische Leitlinie [3] gibt eine Empfehlung für höheren PEEP bei moderatem bis schwerem ARDS ab: "High PEEP should probably be used in patients with moderate or severe ARDS, but not in patients with mild ARDS". [3]

Die britischen "Guidelines on the management of Acute respiratory distress syndrome" empfehlen einen höheren PEEP bei Patient:innen mit moderatem und schwerem ARDS ("We suggest the use of high PEEP for patients with moderate or severe ARDS (P/F ratio < 27 kPa, GRADE recommendation: weakly in favor)". [181]

Die aktuelle Netzwerk-Metaanalyse von Dianti et al. [18], die Grundlage unserer starken Empfehlung für die Anwendung eines höheren PEEP bei Patient:innen mit moderatem und schwerem ARDS ist, war zum Zeitpunkt der Publikation der französischen und britischen Leitlinien noch nicht veröffentlicht und fand daher keinen Eingang in die diese Empfehlungen. Die ESICM Leitlinie unterscheidet bezüglich der Empfehlungen zur Höhe des PEEP nicht zwischen mildem, moderatem und schwerem ARDS.

Nutzen

Hoher PEEP kann dazu beitragen, fortschreitende Derekrutierung der Lunge zu verhindern, Atelektasen wiederzueröffnen und dadurch Oxygenierung und Compliance zu verbessern, was potentiell eine bessere Lungenprotektion ermöglicht. Die Netzwerk-Metaanalyse von Dianti et al. [18] zeigt für Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS (P/F <201 mmHg) mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Anwendung eines höheren PEEP ohne Rekrutierungsmanöver mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (absolute Risikoreduktion für Mortalität mit höherem PEEP vs. niedrigerem PEEP 9% (95% CI 1% - 16%), posterior probability of benefit 99%).

Risiken

Dem potentiellen Nutzen eines höheren PEEP bei moderatem und schwerem ARDS stehen Nebenwirkungen wie Kreislaufdepression, insbesondere bei Hypovolämie, und pulmonale Überdehnung gegenüber. Obwohl die Daten für die Gesamtheit der Patient:innen mit moderatem und schwerem ARDS einen Vorteil durch Anwendung eines höheren PEEP zeigen, ist nicht ausgeschlossen, dass im Einzelfall auch Patienten nicht davon profitieren. Dies wird in der Empfehlung für eine Individualisierung des PEEP aufgegriffen (Kap. 4.1.3).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Die Netzwerk-Metaanalyse von Dianti et al. [18] wurde methodisch stringent nach den GRADE – Kriterien durchgeführt und gab für den Vergleich "hoher PEEP ohne Rekrutierungsmanöver vs. niedriger PEEP" eine hohe "Certainty of Evidence" an. Risk of bias: insgesamt als gering eingeschätzt (Verblindung naturgemäß unmöglich, jedoch objektives Outcomekriterium (Mortalität)). Inkonsistenz: Gering. Die Netzwerk-Metaanalyse deutet auf konsistente Ergebnisse über die eingeschlossenen Studien hinweg hin. Indirektheit: Gering für den Vergleich "hoher PEEP ohne Rekrutierungsmanöver vs. niedriger PEEP". Ungenauigkeit: Gering, mit schmalen Konfidenzintervall. Publikationsbias: es wurden keine signifikanten Hinweise auf Publikationsbias gefunden. Effektgröße: hoch (absolute Risikoreduktion für Mortalität mit höherem PEEP vs.

niedrigerem PEEP 9%). Sicherheit der Evidenz: wurde für den Vergleich von höherem PEEP ohne LRM vs. niedrigerem PEEP insgesamt als hoch eingestuft.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Wir gehen nicht davon aus, dass Patient:innen individuell unterschiedliche Wertvorstellungen und Präferenzen zur PEEP-Einstellung haben. Aus Patient:innensicht ist eine Beatmungsstrategie wünschenswert, die beatmungsbedingte Lungenschäden minimiert.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Jedes moderne Intensivbeatmungsgerät kann mit PEEP beatmen, die Beatmung mit höherem PEEP verursacht keine höheren Kosten.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Kein Gerechtigkeitsproblem, da jedes moderne Intensivbeatmungsgerät mit PEEP beatmen kann.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Beatmung aller Patient:innen mit moderater und schwerem ARDS mit höherem PEEP ist in ärztlichen Kreisen nicht unumstritten, da es Hinweise darauf gibt, dass einzelne Patienten mit moderat-schwerem ARDS auch von einer Beatmung mit niedrigerem PEEP profitieren könnten, obwohl über alle Patient:innen betrachtet im Durchschnitt ein starkes Signal für einen Überlebensvorteil bei Anwendung eines höheren PEEP existiert. Aus diesem Grunde gibt es in der Leitlinie die weiterführende Empfehlung, eine Individualisierung des PEEP zu erwägen (Kap 4.2.3).

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Beatmung mit höherem PEEP ist einfach, kostenneutral und lässt sich auf jeder Intensivstation implementieren.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, Patient:innen mit moderatem und schwerem ARDS auch bei Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (ICP) mit einem höheren PEEP zu beatmen, wobei dann ICP und zerebraler Perfusionsdruck (CPP) kontinuierlich zu überwachen sind.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*
Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen einen extrinsischen PEEP in der Höhe von bis zu 85% des intrinsischen PEEP anzuwenden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*
Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

4.2.2 Rekrutierungsmanöver

Stark Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Keine Durchführung von prolongierten (>60s) Rekrutierungsmanövern.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *moderat*
Konsensstärke: *Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%*

Literatur:

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine* 2023;49(7):727-759. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *Journal of intensive care* 2022;10(1):32. Pubmed Journal

[18] Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, et al. Association of Positive End-Expiratory Pressure and Lung Recruitment Selection Strategies with Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2022;205(11):1300-1310. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantielle Schäden

In der ersten Version dieser Leitlinie konnte auf der Basis der vorliegenden Daten keine Empfehlung für oder gegen die Durchführung von Rekrutierungsmanövern (RM) bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS abgegeben werden. Grund für diese Bewertung war, dass die RM in der Mehrzahl der Studien Teil eines studienspezifischen Maßnahmenbündels zur Optimierung der Beatmung (u.a. wurden die folgenden Maßnahmen mit der Durchführung von RM gepaart: intermittierende Bauchlage, inhalative Gabe von NO, kontinuierliche Muskelrelaxation und die Einstellung des PEEP) waren und somit der Effekt auf die Krankenhaussterblichkeit nur indirekt auf RM zurückzuführen war. Zudem schränkten die unterschiedlichen Parameter (z.B. die Höhe des applizierten Druckes und die Dauer der Anwendung) der in den Studien durchgeführten RM die Vergleichbarkeit ein. Eine 2017 publizierte Studie und differenzierte Metaanalysen ermöglichten der Leitliniengruppe eine Neubewertung und Anpassung der Empfehlungen.

Aktuelle internationale Leitlinien

Die 2023 veröffentlichten Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (**ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome**) [4] unterteilen Rekrutierungsmanöver mit hohem appliziertem Druck in prolongierte und kurze Rekrutierungsmanöver, die sich in der Dauer der Anwendung mit ≥ 60 Sekunden und < 60 Sekunden unterscheiden. Nach Beurteilung von Nutzen/Risiko und Evidenzqualität raten die Autoren von der Anwendung lang andauernder Hochdruck Rekrutierungsmanöver (definiert als Atemwegsdruck ≥ 35 cmH₂O für mindestens eine

Minute), um die Sterblichkeit von Patient:innen mit ARDS zu reduzieren, ab (Starke Empfehlung; mäßiger Grad an Evidenz dagegen).

Die japanische Leitlinie zur Therapie von ARDS-Patienten (**ARDS Clinical Practice Guideline 2021, [7]**) hat unter Anwendung einer qualitativ hochwertigen Methodik (systematische Recherche, Metaanalyse und Bewertung) Empfehlungen zur Anwendung von Rekrutierungsmanövern bei Patienten ARDS gegeben. Die Autoren raten insgesamt von der routinemäßigen Anwendung eines Rekrutierungsmanövers bei erwachsenen Patienten mit ARDS ab (schwache Empfehlung/sehr geringe Sicherheit der Evidenz: GRADE 2D). Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Manöver hinsichtlich der Höhe des applizierten Drucks oder der Dauer wird in dieser Leitlinie allerdings nicht vorgenommen.

Die aktuellen **Sepsis-Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign [6]** empfiehlt für erwachsene Patient:innen mit Sepsis-induziertem mittelschwerem ARDS die Verwendung „traditioneller“ Rekrutierungsmanöver (Schwache Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz), die in der Anwendung eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks bestehen (z.B. 30-40 cmH₂O für 30-40 Sekunden) und grenzt diese Empfehlung von Rekrutierungsmanövern unter Anwendung einer inkrementellen PEEP-Titration ab, die nicht empfohlen wird (Starke Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz). Allerdings sind die Daten, auf denen die Bewertung zur berichteten Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit bei Patienten mit ARDS beruht (RR 0,79 (95% CI 0,64-0,96)), nicht nachvollziehbar. Zudem entspräche dieses Manöver einem kurzen Rekrutierungsmanöver mit begrenztem Druck. Dies wird in einer separaten Empfehlung der Leitlinie behandelt, sodass die Empfehlung der Surviving Sepsis Campaign von der Leitliniengruppe hier nicht weiter berücksichtigt wurde.

Risiko- und Nutzenbewertung

Unsere Leitliniengruppe folgt hinsichtlich der getrennten Beurteilung von Rekrutierungsmanövern nach der Anwendungsdauer der ESICM-Leitlinie. Neben der ESICM-Leitlinie wird für die Bewertung von Nutzen bzw. Risiko der Anwendung von prolongierten Rekrutierungsmanövern auf Grundlage des aktuellsten qualitativ hochwertigsten systematischen Reviews mit eingeschlossener Netzwerk-Meta-Analyse [18]. Frühere systematische Analysen konnten die relevanten jüngsten [123][152] RCTs nicht einschließen, weshalb sie hier nicht weiter berücksichtigt wurden.

In der begleitenden Metaanalyse der ESICM-Leitlinie wurden der Einfluss auf die Sterblichkeit, die Anzahl beatmungsfreier Tage und die Rate an Barotrauma bewertet. Es wurden 5 Studien für die Analyse des Effektes von prolongierten Rekrutierungsmanövern berücksichtigt [153],[152],[156],[159],[123], die Bewertung beruht allerdings primär auf der als am hochwertigsten bewerteten ART-Studie [123].

Hinsichtlich der Inzidenz des Barotraumas zeigt sich ein eindeutig schädlicher Effekt (Steigerung des absoluten Risikos um 4% (95% CI 1.5% höher - 6.5% höher)) im Gegensatz zu den anderen Studien, die in einer separaten Meta-Analyse zusammengefasst wurden (RR 0,60, 95% CI 0,25-1,41)[4]. Der Einfluss auf die Anzahl beatmungsfreier Tage (ventilator free days, VFDs) beruht hier wiederum auf der ART-Studie, die eine signifikante Verringerung der durchschnittlichen Anzahl von VFD um 1,1 Tage (95% CI 0.1 Tage weniger - 2.1 Tage weniger) in der Interventionsgruppe zeigte.[123] Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der aktuellen ESICM- Leitlinie eine starke Empfehlung gegen die Anwendung prolongierter Rekrutierungsmanöver ausgesprochen.[4]

Die ARDS Clinical Practice Guideline 2021 [7] bewertet die Rekrutierungsmanöver ohne weitere Differenzierung auf der Basis von neun analysierten Studien [152][123][84][155][117][159][162][161][170]. Die Durchführung von Rekrutierungsmanövern führte zu einer Verlängerung von VFDs um durchschnittlich 0,91 Tage (CI 1,56 Tage weniger - 3,37 Tage mehr), die 28-Tage Sterblichkeit verringerte sich um 16/1000 Patienten (95% CI 61 weniger - 41 mehr pro 1000); I² 34%), und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (ICU) verkürzte sich um durchschnittlich 1,03 Tage (95% CI 2.58 Tage kürzer - 0.53 Tage länger). Hinsichtlich der Schadensfolgen trat das Barotrauma bei 4 weniger/1000 Patienten (95% CI 27 weniger - 35 mehr /1000 Patienten; I² 58%). Ein Kreislaufversagen trat bei 90 mehr/1000 Patienten auf (95% CI 3 weniger - 218 mehr pro 1000 Patienten); I² 0%). Aus den oben

genannten Gründen wurden die Schäden der Intervention als gering eingeschätzt. Die Autoren der Leitlinie kamen in ihrer der Risiko-Nutzen Bewertung zu dem Schluss, dass die Durchführung von Rekrutierungsmanövern keine Vorteile bringt.

Es sind seit der letzten Veröffentlichung der Leitlinie eine Reihe von Metanalysen durchgeführt worden, die von den Autoren dieser Leitlinien mit einer akzeptablen bis hohen Qualität bewertet wurden [164][165][167][166][168][169] und insgesamt keine wesentlichen Vorteile für die Anwendung von RM zeigten, den Einfluss eines prolongierten Rekrutierungsmanövers allerdings nicht separat untersucht hatten. Die kürzlich publizierte Analyse von Dianti et al. [18] ist insofern von Bedeutung, weil sie bei der Beurteilung des Effektes sowohl die Dauer des Rekrutierungsmanövers, sowie die Höhe des angewendeten Atemwegsdruckes, als auch die PEEP-Strategie berücksichtigt. Es wurden 18 RCT (4.646 Teilnehmer, moderates bis schweres ARDS) eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität nach 28 Tagen. Wenn die 28-Tage-Sterblichkeit nicht verfügbar war, wurde der nächstmögliche Nachbeobachtungszeitraum bis zu 90 Tagen ausgewählt. Vorspezifizierte sekundäre Endpunkte waren Barotrauma, beatmungsfreie Tage nach 28 Tagen und der Unterschied in der Oxygenierung zwischen den PEEP-Auswahlstrategien. Die Heterogenität war gering bis mäßig über alle Vergleiche hinweg und es gab keinen signifikanten Hinweis auf Publikationsbias. Im Vergleich zu einer niedrig-PEEP Strategie ohne RM lag bei der Anwendung einer prolongierten RM-Strategie (in Kombination mit hohem PEEP) die Erhöhung des absoluten Risikos, zu versterben bei 2% (95% CI, 4% geringer - 9% höher; posteriore Wahrscheinlichkeit des Nutzens 23%, geringe Sicherheit). Im Vergleich zur Strategie mit höherem PEEP ohne RM war das absolute Risiko zu versterben bei höherem PEEP mit prolongierten RM um 11% erhöht (95% CI 1% erhöht - 21% erhöht; posteriore Wahrscheinlichkeit von Schaden 99%, moderate Sicherheit). Im Vergleich zur Strategie mit höherem PEEP und kurzem RM war das absolute Risiko zu versterben für die Strategie mit höherem PEEP und verlängerten RMs um 9% erhöht (95% CI 1% vermindert - 18% erhöht; posteriore Schadenswahrscheinlichkeit 96%, geringe Sicherheit). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine 99% Wahrscheinlichkeit besteht, dass die Strategie der Kombination eines höheren PEEP mit verlängerten RM im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem höherem PEEP zu einer erhöhten Sterblichkeit führt. Sie schlussfolgerten weiterhin, dass eine Strategie mit höherem PEEP mit einem verlängerten RM das absolute Sterberisiko um 11 % erhöht.

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Barotraumata bei nachweisbarem Überlebensnachteil und fehlenden Effekten für andere Outcome-Variablen wie Beatmungs-, Intensivstations- und Krankenhausverweildauer spricht sich die Leitliniengruppe gegen die Anwendung von prolongierten Rekrutierungsmanövern (Anwendung >60 Sekunden) aus.

Für Durchführung von kurzen Rekrutierungsmanövern (≤ 60 s) wurde eine spezifische Empfehlung abgegeben (siehe dort).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die ESICM-Leitlinie und die ARDS Clinical Practice Guideline 2021 stufen die Qualität der Evidenz für ihre Empfehlung auf der Basis ihrer systematischen Analyse als moderat, bzw. gering ein.[4][7]

Aus Sicht der Autor:innen der Leitlinie ist die Qualität der Evidenz zur Anwendung prolongierter Rekrutierungsmanöver aufgrund indirekter Daten und dem Vorliegen eines hochwertigen RCT insgesamt als moderat zu bewerten.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung von Rekrutierungsmanövern vor. Es ist allerdings davon auszugehen, dass Patient:innen nur die Durchführung einer sicheren oder zumindest nachweislich wirksamen invasiven Maßnahme erlauben würden. Vor dem Hintergrund möglicher

Komplikationen scheint allerdings die Annahme gerechtfertigt, dass sich die Patient:innen gegen die Durchführung eines prolongierten Rekrutierungsmanövers aussprechen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Verzicht auf die Durchführung eines prolongierten Rekrutierungsmanövers spart personelle Ressourcen für die Intervention und Schulungsmaßnahmen zur korrekten Durchführung dieses Manövers.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Wir gehen davon aus, dass die Empfehlung zum Verzicht auf diese Intervention keinen Einfluss auf die Versorgungsgerechtigkeit hat.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Tatsache, dass schon in der vorangegangenen Version dieser Leitlinie keine Empfehlung für (oder gegen) den Einsatz ausgesprochen wurde, unterstützt möglicherweise die jetzige Empfehlung und führt insgesamt zu einer Reduktion der Variabilität der Anwendung. Unterstützt wird dies durch die internationalen ARDS-Leitlinien, die sich ebenfalls gegen eine Ausführung prolongierter Rekrutierungsmanöver aussprechen. Konterkarierend wirkt sich möglicherweise die Tatsache aus, dass im perioperativen Bereich Rekrutierungsmaßnahmen breit etabliert sind, Beatmungsgeräte verschiedenste Rekrutierungsmanöver hinterlegt haben und die aktuellen Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign Rekrutierungsmanöver empfehlen.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Jenseits etablierter Gewohnheiten gibt es keine formalen Hürden für den Verzicht auf prolongierte Rekrutierungsmanöver.

Schwache Empfehlung gegen

Wir schlagen vor: Keine routinemäßige Durchführung von kurzen ($\leq 60s$) Rekrutierungsmanövern.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%.

Literatur:

[18] Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, et al. Association of Positive End-Expiratory Pressure and Lung Recruitment Selection Strategies with Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. American journal of respiratory and critical care medicine 2022;205(11):1300-1310. Pubmed Journal

[19] Amato MB, Barbas CS, 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. The New England journal of medicine 1998;338(6):347-54. Pubmed

[20] Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(9):846-857. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

In der ersten Version dieser Leitlinie konnte auf der Basis der vorliegenden Daten keine Empfehlung für oder gegen die Durchführung von Rekrutierungsmanövern (RM) bei invasiv beatmeten Patient:innen mit ARDS abgegeben werden. Grund für diese Bewertung war, dass die Rekrutierungsmanöver in der Mehrzahl der Studien Teil eines studienspezifischen Maßnahmenbündels zur Optimierung der Beatmung (u.a. wurden die folgenden Maßnahmen mit der Durchführung von RM gepaart: intermittierende Bauchlage, inhalative Gabe von NO, kontinuierliche Muskelrelaxation und die Einstellung des PEEP) waren und somit der Effekt auf die Krankenhaussterblichkeit nur indirekt auf RM zurückzuführen war. Zudem schränkten die unterschiedlichen Parameter (z.B. die Höhe des applizierten Druckes und die Dauer der Anwendung) der in den Studien durchgeführten RM die Vergleichbarkeit ein. Eine 2017 publizierte Studie, der Vergleich mit den Empfehlungen anderer Leitlinien und differenzierte Metaanalysen ermöglichten der Leitliniengruppe eine Neubewertung und Anpassung der Empfehlungen.

Aktuelle internationale Leitlinien

Die 2023 veröffentlichten Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (**ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome**) [4] unterteilen Rekrutierungsmanöver in prolongierte Manöver mit hohem appliziertem Druck und kurze Hochdruck Rekrutierungsmanöver, wobei hinsichtlich der Dauer der Anwendung zwischen >60 Sekunden und <60 Sekunden unterschieden wird. Nach Beurteilung von Nutzen/Risiko und Evidenzqualität raten die Autoren von der Anwendung kurzer Hochdruck-Rekrutierungsmanöver (definiert als Atemwegsdruck ≥ 35 cmH₂O für weniger als eine Minute), um die Sterblichkeit von Patient:innen mit ARDS zu reduzieren, ab (Schwache Empfehlung; hoher Grad an Evidenz für das Fehlen einer Wirkung).

Die japanische Leitlinie zur Therapie von ARDS-Patient:innen (**ARDS Clinical Practice Guideline 2021**, [7]) hat unter Anwendung einer qualitativ hochwertigen Methodik (systematische Recherche, Meta-Analyse und Bewertung) Empfehlungen zur Anwendung von Rekrutierungsmanövern bei Patient:innen ARDS gegeben. Die Autor:innen raten insgesamt von der routinemäßigen Anwendung eines Rekrutierungsmanövers bei erwachsenen Patient:innen mit ARDS ab (schwache Empfehlung/sehr geringe Sicherheit der Evidenz: GRADE 2D). Eine differenzierte Betrachtung der verschiedenen Manöver hinsichtlich der Höhe des applizierten Drucks oder der Dauer wird in dieser Leitlinie allerdings nicht vorgenommen.

Die aktuellen **Sepsis-Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign** [6] empfiehlt für erwachsene Patient:innen mit Sepsis-induziertem mittelschwerem ARDS die Verwendung traditioneller Rekrutierungsmanöver (Schwache Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz), das in der Anwendung eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdrucks besteht (z.B. 30-40 cmH₂O für 30-40 Sekunden) und grenzt diese Empfehlung von Rekrutierungsmanövern unter Anwendung einer inkrementellen PEEP-Titration ab, die nicht empfohlen wird (Starke Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz). Damit entspräche das empfohlene Manöver hinsichtlich der Dauer einem „kurzen“ Rekrutierungsmanöver.

Risiko- und Nutzenbewertung

Unsere Leitliniengruppe folgt hinsichtlich der getrennten Beurteilung von Rekrutierungsmanövern nach der Anwendungsdauer der ESICM-Leitlinie. Neben der ESICM-Leitlinie wird für die Bewertung von Nutzen bzw. Risiko der Anwendung von kurzen Rekrutierungsmanövern auf Grundlage des aktuellen qualitativ hochwertigsten systematischen Reviews mit eingeschlossener Netzwerk-Meta-Analyse [18]. In der begleitenden Metaanalyse der ESICM-Leitlinie wurden der Einfluss auf die Sterblichkeit, die Anzahl beatmungsfreier Tage und die Rate an Barotrauma bewertet. Es wurden 3 Studien für die Analyse des Effektes von kurzen Rekrutierungsmanövern berücksichtigt [84][117][163]. Hinsichtlich der Inzidenz des Barotraumas zeigte sich keine Unterschiede. Auch die Intensivsterblichkeit wurde nicht beeinflusst (pooled RR 0.89; 95% CI 0.77–1.04). Der Einfluss auf die Anzahl beatmungsfreier Tage (ventilator free days, VFDs) war nicht signifikant (1,1 Tag, p=0.53) zwischen den Gruppen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde

in den aktuellen ESICM-Leitlinien eine schwache Empfehlung gegen die Anwendung kurzer Rekrutierungsmanöver ausgesprochen.

In der **Sepsis-Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign** [6] wird für erwachsene Patient:innen mit Sepsis-induziertem mittelschwerem ARDS die Verwendung traditioneller Rekrutierungsmanöver (Schwache Empfehlung, mäßige Qualität der Evidenz) empfohlen (z.B. 30-40 cmH₂O für 30-40 Sekunden). In der begleitenden Analyse wurde auf der Basis von acht bzw. fünf eingeschlossenen Studien eine Reduktion der 28-Tage-Sterblichkeit (ARR: 71 weniger pro 1000; 95% CI 121 weniger - 13 weniger pro 1000) und ein nicht signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rate an Barotrauma (ARR: 21 weniger pro 1000, 95% CI 54 weniger - 37 mehr pro 1000) gezeigt. Problematisch ist, dass in der tabellarischen Zusammenfassung dieser Ergebnisse nicht ersichtlich ist, welche Studien jeweils in die Bewertung einbezogen wurden.

In der Metanalyse von Dianti et al. wurden 18 RCTs (4.646 Teilnehmer, moderates bis schweres ARDS) eingeschlossen. Die Effekte einer hoch-PEEP Strategie und einer niedrig-PEEP Strategie wurden von den Effekten eines prolongierten und eines kurzen Rekrutierungsmanövers separiert. Primärer Endpunkt war die Gesamtmortalität nach 28 Tagen. Wenn die 28-Tage-Sterblichkeit nicht verfügbar war, wurde der nächstmögliche Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 90 Tagen ausgewählt. Vorspezifizierte sekundäre Endpunkte waren Barotrauma, beatmungsfreie Tage nach 28 Tagen und der Unterschied in der Oxygenierung zwischen den PEEP-Auswahlstrategien. Die Heterogenität war gering bis mäßig über alle Vergleiche hinweg und es gab keinen signifikanten Hinweis auf einen Publikationsbias. Im Vergleich zu einem niedrigen PEEP ohne RM-Strategie lag bei Anwendung einer kurzen RM-Strategie (in Kombination mit hohem PEEP) absolute Risikoreduktion der Sterblichkeit bei 70 weniger pro 1000 (95% CI 130 weniger - 10 mehr pro 1000; posteriorer Wahrscheinlichkeitsvorteil 96%, mäßige Gewissheit). Im Vergleich zum höheren PEEP ohne RM-Strategie betrug die absolute Risikodifferenz zu versterben bei Anwendung einer kurzen RM-Strategie (in Kombination mit hohem PEEP) 20 mehr pro 1000 (95% CI 80 weniger - 120 mehr pro 1000; posteriore Wahrscheinlichkeit eines Nutzens 32%, geringe Sicherheit). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine Strategie mit höherem PEEP und einer kurzen RM-Strategie im Vergleich zu einer Strategie mit einem höherem PEEP ohne RM überlegen ist, sehr gering ist.

Aufgrund des nicht nachweisbaren Behandlungsvorteils im Hinblick auf die Sterblichkeit, Beatmungsdauer, Komplikationen und fehlenden Effekten für andere Outcome-Variablen wie Beatmungs-, Intensivstations- und Krankenhausverweildauer spricht sich die Leitliniengruppe gegen die routinemäßige Anwendung von kurzen Rekrutierungsmanövern (Anwendung zwischen ≤60 Sekunden) aus. Im Einzelfall können kurze Rekrutierungsmanöver mit begrenztem Druck nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung erwogen werden (s. Hintergrundtext).

Für Durchführung von prolongierten Rekrutierungsmanövern (>60s) wurde eine spezifische Empfehlung abgegeben (siehe dort).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Die ESICM-Leitlinie und die japanische Leitlinie stufen die Qualität der Evidenz für ihre Empfehlung auf der Basis ihrer systematischen Analyse als hoch, bzw. gering ein. [4][7]

Die Qualität der Evidenz im Systematic Review von Dianti 2022 wird als niedrig eingeschätzt.

Aus Sicht der Autor:innen der Leitlinie ist die Qualität der Evidenz zur Anwendung von kurzen Rekrutierungsmanövern beim moderatem oder schwerem ARDS bezogen auf die Outcome-Variable Überleben aufgrund indirekter Daten, der methodischen Heterogenität und einem hohen Bias-Risiko der Studien als gering zu bewerten.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung von Rekrutierungsmanövern vor. Es ist allerdings davon auszugehen, dass Patient:innen nur die Durchführung einer sicheren oder zumindest nachweislich wirksamen invasive Maßnahme erlauben würden. Vor dem Hintergrund der fehlenden Evidenz scheint die Annahme gerechtfertigt, dass sich die Patient:innen gegen die Durchführung eines kurzen Rekrutierungsmanövers aussprechen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Verzicht auf die Durchführung eines kurzen Rekrutierungsmanövers spart personelle Ressourcen für die Intervention und Schulungsmaßnahmen zur korrekten Durchführung dieses Manövers.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Wir gehen davon aus, dass die Empfehlung zum Verzicht auf diese Intervention keinen Einfluss auf die Versorgungsgerechtigkeit hat.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Tatsache, dass schon in der vorangegangenen Version dieser Leitlinie keine Empfehlung für (oder gegen) den Einsatz ausgesprochen wurde, unterstützt möglicherweise die jetzige Empfehlung und führt insgesamt zu einer Reduktion der Variabilität der Anwendung. Unterstützt wird dies durch die internationalen ARDS-Leitlinien, die sich ebenfalls keine Empfehlung für die Ausführung kurzer Rekrutierungsmanöver aussprechen. Konterkarierend wirkt sich möglicherweise die Tatsache aus, dass im perioperativen Bereich Rekrutierungsmaßnahmen breit etabliert sind, Beatmungsgeräte verschiedenste Rekrutierungsmanöver hinterlegt haben und die aktuellen Sepsis-Leitlinien eine Empfehlung aussprechen. Auch ist die gibt es einen Interpretationsspielraum, wie „routinemäßig“ zu interpretieren ist.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Jenseits etablierter Gewohnheiten gibt es keine formalen Hürden für den Verzicht auf kurze Rekrutierungsmanöver.

4.2.3 Einstellung des PEEP

Schwach

Wir schlagen vor, bei Patient:innen mit moderatem oder schwerem ARDS die Einstellung des PEEP mit Hilfe einer in der Tabelle vorgeschlagenen bettseitigen Methoden zu individualisieren.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 96%, Fachgesellschaften 95%

Verfahren zur PEEP-Einstellung	Zielparameter	Empfohlenes Vorgehen zur PEEP-Einstellung	Literatur
PEEP/FiO₂-Tabelle	Oxygenierung (PaO ₂ /FiO ₂ -Verhältnis / Ersatzweise SpO ₂ /FiO ₂)	Ersteinstellung nach Niedrig-PEEP/FiO ₂ -Tabelle, bei PaO ₂ /FiO ₂ -Verhältnis < 200 mmHg Wechsel auf Hoch-PEEP/FiO ₂ -Tabelle. Bei klinischer Verbesserung (z.B. PaO ₂ /FiO ₂ -Anstieg >25 mmHg) Hoch-PEEP-Strategie beibehalten, andernfalls PEEP-Absenkung erwägen	Goligher et al. (2014), Dianti et al. (2022), Briel et al. (2010)
Quasistatische Druck-Volumen-Kurve	Globale Compliance	Bestimmung der volumenabhängigen Compliance mittels quasistatischer Druck- Volumen-Kurve ("Low-Flow-Kurve"); Beatmung im Bereich der besten Compliance (PEEP 2 mbar oberhalb des "unteren Inflektionspunktes" des inspiratorischen Teils der Low-Flow-Kurve einstellen)	Amato et al. (1998), Villar et al. (2006), Ranieri et al. (1999)
Dekrementeller PEEP-Trial	Globale Compliance	Schrittweise Absenkung des PEEP (dekrementeller PEEP-Trial) beginnend bei 24 mbar (soweit hämodynamisch toleriert) bis ca. 5 mbar unter Messung der globalen Compliance des respiratorischen Systems (CRS). Absenkungsschritte von 2 - 3 mbar, kleines VT und DeltaP, PEEP-Einstellung im Bereich der besten Compliance (niedrigster PEEP der einen Abfall der CRS verhindert).	Kacmarek et al. (2016), Gernoth et al. (2009)
Dekrementeller PEEP-Trial	Regionale Complianceänderungen, ermittelt mit Elektrischer Impedanz-tomographie (EIT): Überdehnung (regionaler Complianceverlust bei höherem PEEP) vs. Alveolarkollaps (regionaler Complianceverlust bei niedrigerem PEEP)	Dekrementeller PEEP-Trial unter druckkontrollierter Beatmung mit konstant niedrigem DeltaP (z.B. 10-12 mbar) unter Monitoring mit EIT, PEEP- Absenkungsschritte von 2-3 mbar, Auswertung von regionaler Überdehnung und Alveolarkollaps anhand regionaler Complianceänderungen. PEEP - Einstellung so, dass sowohl Überdehnung als auch Alveolarkollaps minimiert, z.B. auf den Kreuzungspunkt von Überdehnung und Kollaps.	Zhao et al. (2019), Hsu et al. (2021), He et al. (2021),
Inkrementeller PEEP-Trial	Globale Compliance	PEEP ausgehend von 5 mbar in Schritten von 2 mbar erhöhen, so lange die Compliance zunimmt. PEEP-Einstellung auf den Wert mit der höchsten globalen Compliance	Pintado et al. (2013)
Ösophagusdruckmessung	Endexpiratorischer transpulmonaler Druck	Bei negativen endexpiratorischen transpulmonalen Drücken (PTPe) PEEP-Erhöhung, bei positiven PTPe PEEP-Senkung, Ziel: PTPe = 0 (±2)	Talmor et al (2008), Beitler et al. (2019),

			Sarge et al. (2021)
Lungensultraschall	Reaeration Score	Summations-Score aus 12 Regionen der Lungen (6 pro Thoraxhälfte). Score: A-Profil=0 Punkte, >2 isolierte B-Linien=1 Punkt, konfluierende B-Linien=2 Punkte, Konsolidierung=3 Punkte	Salem et al. (2020)

Literatur:

[83] Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NKJ, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. American journal of respiratory and critical care medicine 2014;190(1):70-6. Pubmed Journal

[18] Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, et al. Association of Positive End-Expiratory Pressure and Lung Recruitment Selection Strategies with Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. American journal of respiratory and critical care medicine 2022;205(11):1300-1310. Pubmed Journal

[16] Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA 2010;303(9):865-73. Pubmed Journal

[19] Amato MB, Barbas CS, 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. The New England journal of medicine 1998;338(6):347-54. Pubmed

[81] 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(1):54-61. Pubmed

[80] Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. Critical care medicine 2006;34(5):1311-8. Pubmed

[84] Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Critical care medicine 2016;44(1):32-42. Pubmed Journal

[88] Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. Critical care (London, England) 2009;13(2):R59. Pubmed Journal

[183] Zhao Z, Chang M-Y, Chang M-Y, Gow C-H, Zhang J-H, Hsu Y-L, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. Annals of intensive care 2019;9(1):7. Pubmed Journal

[79] Hsu H-J, Chang H-T, Zhao Z, Wang P-H, Zhang J-H, Chen Y-S, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve: a randomized trial in moderate to severe ARDS. Physiological measurement 2021;42(1):014002. Pubmed Journal

[82] Pintado M-C, de Pablo R, Trascasa M, Milicua J-M, Rogero S, Daguerra M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. Respiratory care 2013;58(9):1416-23. Pubmed Journal

[89] Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. The New England journal of medicine 2008;359(20):2095-104. Pubmed Journal

[20] Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;321(9):846-857. Pubmed Journal

[86] Salem M.S., Eltawy H.S., Abdelhafez A.A., Alsherif S.E.. Lung ultrasound- versus FiO2-guided PEEP in ARDS patients. Egyptian Journal of Anaesthesia 2020. Journal Webseite

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Aktuelle internationale Leitlinien

Die ESICM-Leitlinie äußert sich nicht zur Individualisierung des PEEP [4]. Die französische Leitlinie [184] empfiehlt eine Individualisierung als Expertenkonsens: "The experts suggest reserving high PEEP for patients in whom it improves oxygenation without marked deterioration of respiratory system compliance or hemodynamic status. PEEP settings should be individualized."

Nutzen

Oxygenierung: Die Meta-Analyse von Briel et al. (2010) [16] zeigte in einer Subgruppenanalyse, dass für Patienten mit ARDS und PaO₂/FiO₂-Verhältnis unter 200 mmHg die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus in der Gruppe mit höherem PEEP 34,1% betrug im Vergleich zu 39,1% in der Gruppe mit niedrigerem PEEP, was einer adjustierten relativen Risikoreduktion (RR) von 0,90 entspricht (95% CI 0,81-1,00; p=0,049). Die Analyse von Goligher et al. (2014) zeigte, dass eine Verbesserung der Oxygenierung (Anstieg der PaO₂/FiO₂-Ratio > 25mmHg) nach einer PEEP-Erhöhung mit einer verminderten Sterblichkeit assoziiert war (crude mortality rate 31 vs. 54%, adjusted OR 0.36, 95% CI 0.23–0.58). Diese Assoziation war besonders ausgeprägt bei Patienten mit höhergradiger Oxygenierungsstörung (PaO₂/FiO₂ ≤ 150mmHg). [83]

Quasistatische Druck-Volumen-Kurve: Die Studien von Amato (1998) [19], Ranieri (1999) [81] und Villar (2006) [80] stellten den PEEP anhand des unteren Inflektionspunktes der quasistatischen Druck-Volumen-Kurve ein, um alveoläre Überdehnung zu vermeiden und die Rekrutierung von Lungengewebe zu optimieren. Diese Methode zielt darauf ab, den optimalen PEEP-Wert zu bestimmen, der die Lunge offenhält und zyklisches Öffnen und Schließen der Alveolen verhindert.

Amato 1998 [19]: Diese Studie (n=53) zeigte, dass eine protektive Beatmungsstrategie mit PEEP und niedrigen Atemzugvolumina die 28-Tage-Mortalität signifikant reduzierte (38% in der protektiven Gruppe vs. 71% in der konventionellen Gruppe; p<0,001). Zusätzlich verbesserte sich die Rate des Weanings von der mechanischen Beatmung und die Inzidenz von Barotrauma war geringer in der protektiven Gruppe.

Ranieri 1999 [81]: In dieser Studie (n=44) führte die individuelle PEEP-Einstellung basierend auf der Druck-Volumen-Kurve zu einer signifikanten Reduktion der pulmonalen und systemischen Zytokinlevel bei ARDS-Patienten (p<0,05). Die Inzidenz ventilatorinduzierter Lungenschäden war in der Gruppe mit höherem PEEP signifikant geringer, und die Lungenprotektionsstrategie zeigte eine Tendenz zu einer niedrigeren 28-Tage-Mortalität (38% vs. 58%, p = 0,19).

Villar 2006 [80]: Die 28-Tage-Mortalität in der Gruppe mit individualisiertem PEEP war signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (30% vs. 54%; p = 0,017; n=53 vs. 50).

Einschränkend ist zu erwähnen, dass die PEEP-Einstellung anhand des unteren Inflektionspunktes der quasistatischen Druck-Volumen-Kurve in allen drei genannten Studien mit einer Beatmung mit reduziertem Tidalvolumen kombiniert wurde, während die Vergleichsgruppen mit einem nicht-protektiven Tidalvolumen beatmet wurden. Dadurch sind die Effekte der PEEP-Strategie auf patientenzentrierte Outcomeparameter nicht von jenen des reduzierten Tidalvolumens zu trennen.

Dekrementeller PEEP-Trial nach globaler Compliance: Die Studie von Gernoth et al. (2009) [88] untersuchte mehrere Surrogatparameter der Lungenfunktion während eines dekrementellen PEEP-Trials. Im Einzelnen zeigten sich eine verbesserte Oxygenierung (der PaO₂/FiO₂-Quotient erhöhte sich signifikant von 120 ± 59mmHg zu 146 ± 64mmHg, p<0,005), eine verbesserte dynamische Compliance (die Compliance der Lunge stieg von 23 ± 5ml/cmH₂O auf 27 ± 6ml/cmH₂O (p<0,005), sowie ein reduzierter Inspirationsdruck (der maximale Inspirationsdruck sank von 32 ± 3cmH₂O auf 29 ± 3cmH₂O, p<0,005). Die Studie von Kacmarek et al. (2016) ergab, dass eine PEEP-Individualisierung mittels dekrementellem PEEP-Trial nach globaler Compliance im Vergleich zum ARDS-Netzwerkprotokoll bei Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS die Oxygenierung und die pulmonale Compliance signifikant verbesserte, ohne die Sterblichkeit oder die Anzahl der beatmungsfreien Tage negativ zu beeinflussen. [84]

Dekrementeller PEEP-Trial nach regionaler Compliance/elektrischer Impedanztomographie (EIT): In der Studie von Zhao et al. (2019) zeigten sich im Vergleich zur (retrospektiven)

Kontrollgruppe signifikante Besserungen von Compliance und Driving Pressure in der EIT-Gruppe nach 2 Stunden ($p < 0,01$). [183] Hsu et al. (2021) beobachteten in einer Studie mit 87 Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS eine signifikante Verminderung der inspiratorischen Druckdifferenz nach 48h (EIT $10,9 \pm 2,5 \text{cmH}_2\text{O}$ vs. PV $12,4 \pm 3,6 \text{cmH}_2\text{O}$, $p=0,04$) sowie eine verbesserte Krankenhausüberlebensrate (EIT 69,0% vs. Kontrollgruppe 44,4% (HR 2,1; 95%CI 1,1–3,9; $p = 0,02$)). [25]

Inkrementeller PEEP-Trial nach globaler Compliance: Die inkrementelle PEEP-Titrierung nach globaler Compliance war in der Studie von Pintado et al. (2013, $n=70$) mit einer signifikanten Reduktion der Organ-Dysfunktions-Tage bis Tag 28 (Median 6,0 vs. 20,5 Tage, $p=0,02$) sowie einer Verkürzung der Dauer des respiratorischen Versagens (14,5 vs. 7,5 Tage ohne respiratorisches Versagen bis Tag 28, $p=0,03$) verbunden. [82]

Ösophagusdruckmessung: Die Studie von Talmor et al. (2008, $n=61$) zeigte, dass die PEEP-Titrierung basierend auf dem ösophagealen Druck (PES) im Vergleich zur Niedrig-PEEP-Tabelle die Sauerstoffversorgung bei Patient:innen mit ALI/ARDS nach AECC-Definition signifikant verbesserte. Der Unterschied im $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis betrug 88mmHg (95%CI 78,1–98,3; $p=0,002$). Die Compliance des Atmungssystems war in der Ösophagusdruck-gesteuerten Gruppe ebenfalls signifikant besser ($p=0,01$), ferner zeigte sich ein starker Trend zu einer geringeren Mortalität an Tag 28 (RR 0,43; 95% CI 0,17–1,07; $p=0,06$; 5/30 vs. 12/31), der nach multivariater Adjustierung bezüglich des Baseline-Risikos signifikant war (RR 0,46; 95% CI 0,19–1,00; $p=0,049$).[89]

In der multizentrischen Studie ($n=200$) von Beitler et al. (2019) [20] gab es keinen signifikanten Unterschied im primären kombinierten Endpunkt (Todesfälle und Tage ohne Beatmung), allerdings waren die Unterschiede im verwendeten PEEP zwischen Interventions- und Kontrollgruppe marginal. Im Gegensatz zur vorherigen Studie von Talmor et al. 2008 wurde jetzt die Hoch-PEEP-Tabelle als Kontrolle verwendet. Die 28-Tage-Mortalität betrug 32,4% in der PES-gesteuerten Gruppe versus 30,6% in der empirischen PEEP-Gruppe ($p=0,88$). Die Anzahl der Tage ohne mechanische Beatmung unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p=0,85$). Patienten in der PES-Gruppe benötigten jedoch signifikant seltener „Rescue-Therapien“ wie Bauchlagerung, ECMO, inhalierte pulmonale Vasodilatoren oder Rekrutierungsmanöver (3,9% vs. 12,2%; $p=0,04$).[20] Die post-hoc-Analyse von Sarge et al. (2021) zeigte, dass die Mortalität am niedrigsten war, wenn der endexpiratorische transpulmonale Druck nahe $0 \text{cmH}_2\text{O}$ gehalten wurde, wobei ein Wert zwischen -2 und $+2 \text{cmH}_2\text{O}$ mit den besten Überlebensraten assoziiert war.[85]

Lungensultraschall (LUS): In der Studie von Salem et al. (2020) [86] zeigten sich signifikante Unterschiede im $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis (LUS-Gruppe: $266 \pm 44,5 \text{mmHg}$; Kontrollgruppe: $233 \pm 53,9 \text{mmHg}$, $p < 0,001$), der statischen Compliance (LUS-Gruppe: $54,8 \pm 6,6 \text{ml/cmH}_2\text{O}$; Kontrollgruppe: $45,9 \pm 3,8 \text{ml/cmH}_2\text{O}$, $p < 0,001$), der Beatmungsdauer (LUS-Gruppe: Median 5 (IQR 4,0–6,0) Tage; Kontrollgruppe: Median 7,5 (IQR 6,0–11,7) Tage, $p < 0,001$), den organdysfunktionsfreien Tagen (LUS-Gruppe: Median 18 (IQR 16–19) Tage; Kontrollgruppe: Median 10 (IQR 0–12) Tage, $p < 0,001$) sowie der 28-Tage-Mortalität (LUS-Gruppe: 6,7%; Kontrollgruppe: 30%, $p = 0,041$). Jedoch ist anzumerken, dass die Studie in Bezug auf die klinischen Endpunkte Beatmungsdauer, Organdysfunktion und Mortalität mit einer Fallzahl von $n=60$ Patienten underpowered war.

Risiko

Prinzipiell besteht bei jeder Art der PEEP-Anpassung das Risiko pulmonaler, hämodynamischer oder renaler Nebenwirkungen. Die vorliegende Evidenz deutet darauf hin, dass bei allen in der Tabelle genannten Verfahren zur PEEP-Individualisierung der mögliche Nutzen die Nebenwirkungen überwiegt, ohne dass hierbei jedoch eines der genannten Verfahren heraussticht.

Oxygenierung: Eine PEEP-Einstellung nur nach Oxygenierung birgt prinzipiell das Risiko einer pulmonalen Überdehnung und hämodynamischen Beeinträchtigung. Die Meta-Analyse von Briel et al. zeigte, dass bei Patienten mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ zwischen 200 und 300mmHg eine Hoch-PEEP-Strategie zu einer Verlängerung der Beatmungszeit beitragen kann.[16] Demgegenüber stehen

die Daten von Goligher et al. (2014) , nach denen bei signifikanter (>25mmHg) Verbesserung der Oxygenierung nach PEEP-Erhöhung die Vorteile insgesamt überwiegen.[83]

Quasistatische Druck-Volumen-Kurve: Amato et al. (1998) [19]: In dieser Studie war die Rate von Barotrauma, das durch hohe PEEP-Einstellungen entstehen kann, in der protektiven Gruppe mit PEEP nach Druck-Volumen-Kurve signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (7% vs. 42%, $p=0,02$). Die Studie von Ranieri et al. (1999) [81] zeigte, dass die Anwendung eines höheren PEEP zwar die entzündliche Zytokinantwort senken kann, jedoch auch das Risiko einer Beeinträchtigung der hämodynamischen Stabilität, wie z. B. erhöhter intrathorakaler Druck, der den venösen Rückfluss zum Herzen verringert, erhöht. Dies kann zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und potenziell zu hämodynamischen Komplikationen führen. Villar et al. (2006) [80]: In dieser Studie wurden keine signifikant erhöhten Risiken durch die höhere PEEP-Einstellung im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet, jedoch ist bekannt, dass die Anwendung von hohem PEEP das Risiko von Lungenüberdehnung und potenzieller Beeinträchtigung der Herz-Kreislauf-Funktion erhöhen kann. Dies verdeutlicht, dass trotz der vorteilhaften Wirkung auf die Lungenfunktion das Risiko für hämodynamische Komplikationen stets individuell berücksichtigt werden muss.

Dekrementeller PEEP-Trial nach globaler Compliance: Die Studie von Gernoth et al. (2009) zeigte, dass während des dekrementellen PEEP-Trial eine vorübergehende Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion auftreten kann, welche jedoch nach Beendigung des dekrementellen PEEP-Trials vollständig reversibel ist. [88]

Dekrementeller PEEP-Trial nach regionaler Compliance / elektrischer Impedanztomographie (EIT): Insgesamt zeigten die Studien keine spezifischen zusätzlichen Risiken durch die EIT-gestützte PEEP-Titrierung im Vergleich zu herkömmlichen Methoden. Allerdings ist zu beachten, dass EIT-gesteuerte PEEP-Titrierung komplexer ist und eine spezielle Ausrüstung sowie Fachwissen zur Interpretation der Daten erfordert, was potenziell Fehlerquellen und Herausforderungen in der klinischen Anwendung darstellen könnte. [79][183]

Inkrementeller PEEP-Trial nach globaler Compliance: Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Barotrauma oder anderen Komplikationen zwischen den Gruppen. [82]

Ösophagusdruckmessung: Die Komplikationsrate (Barotrauma, etc.) war in den randomisiert-kontrollierten Studien von Talmor (2008) [89] und Beitler (2019) [20] in beiden Gruppen gleich. Die Platzierung des Ösophagusballonkatheters war unproblematisch und wurde als sicher eingestuft, wobei kein Patient aufgrund einer misslungenen Katheterplatzierung ausgeschlossen wurde. Eine unsachgemäße Positionierung des Ballonkatheters, die zu ungenauen Messwerten führen könnte, wurde als mögliches Problem genannt. Prinzipiell erfordert die Ösophagusdruckmessung wie auch die EIT spezifisches Fachwissen und spezielle Ausrüstung, was potenziell Fehlerquellen und Herausforderungen in der klinischen Anwendung darstellen könnte.

Lungenultraschall (LUS): Auch hier fand sich kein Unterschied in der Inzidenz von Barotraumatata und anderen Komplikationen zwischen den Gruppen, wobei anzumerken ist, dass der Lungenultraschall methodenbedingt nicht in der Lage ist, pulmonale Überdehnung zu erkennen, woraus zumindest theoretisch ein Risiko für den Patienten resultieren kann. Die Ergebnisse der Studie deuten jedoch darauf hin, dass der mögliche Nutzen einer LUS-gesteuerten PEEP-Anpassung überwiegt. [86]

Abschließende Bewertung

Es existiert eine starke physiologische Rationale für die Individualisierung des PEEP (Vermeidung von Überdehnung und Derekrutierung, Minimierung hämodynamischer Nebenwirkungen), es gibt jedoch kein Verfahren zur PEEP-Einstellung, das den anderen in Bezug auf Morbidität und Mortalität klar überlegen ist. Für alle in der Tabelle genannten Verfahren gibt es mindestens eine RCT, die einen PICO-relevanten Vorteil in einem der definierten Outcomes zeigt, Anhalt für ein deutlich erhöhtes Risikoprofil einer der Methoden ergibt sich aus der vorliegenden Literatur nicht. Deshalb entschließt sich die Leitliniengruppe, diese Verfahren als gleichwertige Alternativen in oben genannter Tabelle aufzuführen.

**Vertrauenswürdigkeit
der Evidenz****Sehr niedrig**

Insgesamt ist die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz niedrig bis sehr niedrig, da die vorliegenden Studien teils retrospektiver Natur waren (Oxygenierung, Goligher et al., 2014 [83]), eine Kombinationsstrategie aus individualisiertem PEEP und reduziertem Tidalvolumen (quasistatische Druck-Volumen-Kurve) oder Surrogatparameter wie Gasaustausch und pulmonale Compliance untersuchten (Dekrementeller PEEP-Trial mit und ohne EIT, PEEP nach Ösophagusdruck). Die vorliegenden Studien sind zudem teilweise klein, heterogen und in Bezug auf patientenzentrierte Endpunkte underpowered. Somit erfolgt eine Reduktion der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Biasrisiko, Indirektheit und Inkonsistenz, diese wird daher abschließend als sehr niedrig eingestuft.

**Wertvorstellungen
und Präferenzen****Keine wesentliche Variabilität erwartet**

Wir gehen davon aus, dass eine individualisierte Therapie von den meisten Patient:innen bevorzugt wird sofern die Aussicht besteht, dass aus der Individualisierung ein besseres Behandlungsergebnis resultiert.

Ressourcen**Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden**

Der Personal- und Zeitaufwand variiert je nachdem, welche Methode der individualisierten PEEP-Einstellung zum Einsatz kommt. Einige der vorgeschlagenen Methoden sind ressourcenneutral (Oxygenierung, dekrementelles oder inkrementelles PEEP-Trial nach globaler Compliance). Für den Einsatz von EIT, Lungensultraschall und Ösophagusdruckmessung wird die entsprechende Gerätetechnik benötigt. Materialkosten entstehen bei dem Einsatz der Ösophagusdrucksonde und bei manchen Herstellern auch beim Einsatz der EIT. Da keine der genannten Methoden gegenüber den anderen hervorgehoben wird, besteht prinzipiell die Möglichkeit, sich für eine der ressourcenneutralen Methoden zu entscheiden.

Gerechtigkeit**Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative**

Kein Gerechtigkeitsproblem, da auch ressourcenneutrale Methoden zur PEEP-Individualisierung zur Verfügung stehen.

Annehmbarkeit**Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative**

Aufgrund der Vielzahl der vorgeschlagenen Verfahren gehen wir davon aus, dass alle intensivmedizinisch tätigen Kolleg:innen in der Lage sein werden, ein Verfahren auszuwählen, das ihrem Kenntnisstand entspricht und in ihrer klinischen Praxis integriert werden kann.

Umsetzbarkeit**Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative**

Mindestens eine der vorgeschlagenen Methoden zur Individualisierung des PEEP sollte auf jeder Intensivstation umsetzbar sein

4.3 FiO₂

Schwach

Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patient:innen eine SaO₂/SpO₂ von 92-96% anzustreben bzw. einen paO₂ zwischen 70-90 mmHg (9.3-12 kPa) anzustreben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 90%, Fachgesellschaften 91%

Literatur:

[6] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine 2021;47(11):1181-1247. Pubmed Journal

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. Journal of intensive care 2022;10(1):32. Pubmed Journal

[172] Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, Janssens U, Karagiannidis C, Kluge S, et al. German S3 Guideline: Oxygen Therapy in the Acute Care of Adult Patients. Respiration; international review of thoracic diseases 2022;101(2):214-252. Pubmed Journal

[90] Li X-Y, Dai B, Hou H-J, Zhao H-W, Wang W, Kang J, et al. Conservative versus liberal oxygen therapy for intensive care unit patients: meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of intensive care 2024;14(1):68. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[95] Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. The New England journal of medicine 2020;382(11):999-1008. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

In der ersten Version dieser Leitlinie wurde vorgeschlagen, bei invasiv beatmeten Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz den niedrigst-möglichen FiO₂-Wert zu wählen, um eine arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) von 90-94% bzw. einen PaO₂ von 60-80 mmHg (8,0-10,7 kPa) zu erreichen [14]. Allerdings wurde auch unterstrichen, dass die verfügbare Literatur für die konkrete Fragestellung unzureichend ist, weshalb der Empfehlung ein Expertenkonsens zugrunde lag. Seither sind eine Reihe hochrangiger multizentrischer RCT zu diesem Thema publiziert worden, die es der Leitliniengruppe nun ermöglichen, eine Neubewertung und Anpassung der Empfehlungen vorzunehmen.

Aktuelle internationale Leitlinien

In der japanischen Leitlinie zur Therapie von ARDS- (**ARDS Clinical Practice Guideline 2021**, [7]) wird davon abgeraten, ein Management durchzuführen, das auf einen zu niedrigen SpO₂ (PaO₂) bei erwachsenen Patienten mit ARDS abzielt (schwache Empfehlung/sehr geringe Sicherheit der Evidenz: GRADE 2D).

In der aktuellen **Sepsis-Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign** [6] kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es keine ausreichende Evidenz gibt, um eine Empfehlung für konservatives Sauerstoffziel bei Erwachsenen mit sepsisinduzierter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz abzugeben.

Die nationale **S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen** [172] empfiehlt, dass bei beatmeten Patienten eine arterielle Sauerstoffsättigung von 92% bis 96% angestrebt werden soll. Neben arteriellen Blutgasmessungen soll bei akzeptabler Übereinstimmung (Abweichung bis 2%) und im präklinischen Bereich die pulsoxymetrische Messung der Sauerstoffsättigung zur Steuerung der Sauerstoffzufuhr verwendet werden. (GRADE A, Zustimmung 100%, Sterblichkeit moderate Evidenz + + +, unerwünschte Ereignisse niedrige Evidenz + +).

Alle drei Leitlinien ([7],[6],[172]) und hochwertigen Metaanalysen ([174],[176],[178]) schließen die kürzlich publizierten Studien[98][102][97][99][100] zu diesem Thema nicht in ihre Bewertung mit ein. Daher wurde die aktuellste Metaanalyse [90] für die Aktualisierung dieser Empfehlung berücksichtigt.

Nutzen

In der aktuellsten systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse [90] wurden 13 RCTs aus dem Zeitraum 2017 bis 2024 berücksichtigt (10.632 Patienten, ohne Differenzierung zwischen (nicht)invasiver Beatmung, HFNC und konventioneller Sauerstofftherapie zu Studienbeginn). Auf eine konkrete Formulierung bestimmter Grenzen für die Zielwerte (SpO₂, PaO₂) einer konservativen (COT) bzw. einer liberalen (LOT) Sauerstofftherapie wurde explizit verzichtet, die Patient:innen wurden gemäß ihrer Zuteilung in den Originalstudien analysiert. Der primäre Endpunkt, die Sterblichkeit zum Ende des längsten Beobachtungszeitraums ("longest follow up") unterschied sich nicht zwischen der Gruppe mit konservativer vs. der Gruppe mit liberaler Sauerstofftherapie (37.04% vs. 37.51%; RR 1.00, 95% CI 0.95-1.06, I² 22%). Dieses Ergebnis konnte bei Analyse nur der 30-Tage bzw. 90-Tage- Sterblichkeit vergleichbar reproduziert werden. Auch die Dauer der Intensivtherapie (7 Studien), die Dauer der Krankenhaustherapie (4 Studien) und die Vasopressor-freie Tage (4 Studien) waren zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden. Einschränkend bemerken die Autor:innen, dass sich aus jeweils für die einzelnen Endpunkte separat durchgeführte *trial sequential analyses* Hinweise auf eine unzureichende Anzahl von eingeschlossenen Patient:innen ergeben.

Es zeigte sich jedoch ein gering ausgeprägter positiver Effekt einer COT auf die beatmungsfreie Tage (RD: 0.5 Tage mehr, 95% CI: 0.13 Tage mehr - 0.86 Tage mehr) und auf die schweren unerwünschten Ereignisse (22 weniger pro 1000, 95% CI: 38 weniger - 6 weniger pro 1000).[90]

Schaden

In der oben genannten Metaanalyse ergab sich, bezogen auf die aggregierte Evidenz, kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine Schädigung durch eine konservative Sauerstofftherapie. Aufgrund der methodisch bedingt fehlenden genauen Definition eines Zielbereichs (SpO₂ bzw. PaO₂) für eine solche konservative Sauerstofftherapie erfolgte die Analyse der in dem Review eingeschlossenen Einzelstudien.

Hierbei konnte eine Studie mit Hinweisen auf einen relevanten Schaden identifiziert werden. In der multizentrischen, randomisierten Studie von Barrot et al. aus 2020 wurden 205 invasiv beatmete ARDS-Patienten entweder mit einem konservativem (Ziel-PaO₂ 55-70 mmHg; SpO₂ 88-92%) oder einem liberalen Sauerstoffziel (Ziel-PaO₂ 90-105 mmHg; SpO₂ ≥ 96%) über eine Dauer von sieben Tagen behandelt. Die Studie wurde aus Sicherheitsgründen vorzeitig beendet, da einerseits zu diesem Zeitpunkt ein relevanter positiver Effekt einer konservativen Sauerstofftherapie als sehr unwahrscheinlich eingeschätzt wurde (Sterblichkeit an Tag 28: konservativ 34.3% vs. liberal 26.5%; RD 7.8% mehr, 95% CI: 4.8% weniger bis 20.6% mehr) und andererseits fünf Fälle einer mesenterialen Ischämie in der Gruppe mit konservativer Sauerstofftherapie auftraten (vs. keine Fälle in der Gruppe mit liberaler Sauerstofftherapie).[95]

Abschließende Beurteilung

Die Leitliniengruppe kommt in der Zusammenschau aller Ergebnisse zu dem Schluss, dass die Vorgabe restriktiver SpO₂/PaO₂-Ziele keine deutlich relevanten klinischen Vorteile mit sich bringt, eine liberale FiO₂-Einstellung, die zu SaO₂/SpO₂ >96%, bzw. einem PaO₂ >90 mmHg (> 12 kPa) führt, ebenfalls nicht anzustreben ist. Aus praktischen Überlegungen ergibt sich die Notwendigkeit einer strikten Vermeidung einer pulsoxymetrischen Sättigung von 100% unter Sauerstofftherapie, da in diesem Fall eine unter Umständen eine relevante Verschlechterung der Oxygenierung nicht zeitnah erkannt wird. Der untere Grenzwert von 70 mmHg wurde gewählt, um der Studie von Barrot et al. Rechnung zu tragen, bei der sich ein Hinweis auf ein möglicherweise erhöhtes Schädigungspotential bei einem PaO₂-Ziel unter 70mmHg ergab.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Li et al. bewerten die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz in ihrer systematischen Übersichtsarbeit hinsichtlich des Endpunktes Sterblichkeit (30-, 90-Tage bzw. längster Beobachtungszeitraum) als "sehr niedrig" (aufgrund von Bias-Risiko bei fehlender Verblindung und fehlenden Daten, Indirektheit aufgrund der unterschiedlichen Sauerstofftherapieziele und fehlender Präzision aufgrund der nicht

erreichten RIS (*required information size*). Die Vertrauenswürdigkeit in den Endpunkt "schwere unerwünschte Ereignisse" wird als "niedrig" eingeschätzt (aufgrund von Bias-Risiko und Indirektheit), in den Endpunkt "beatmungsfreie Tage" als "sehr niedrig" (aufgrund von Bias-Risiko, Indirektheit und fehlender Präzision). [90]

Ergänzend zu diesen Einschätzungen fällt auf, dass in einen Teil der Originalstudien dieser Metaanalyse auch Patient:innen eingeschlossen wurden, die nicht invasiv beatmet wurden. Eine Subgruppenanalyse der entsprechenden Studien liegt der Leitliniengruppe nicht vor. Diese Tatsache schränkt die Übertragbarkeit auf invasiv beatmete Patienten weiter ein (Indirektheit).

Die Studie von Barrot. et al. ist eine methodisch gute, aktuelle RCT, die ein invasiv beatmetes Patient:innenkollektiv einschließt. Sie untersucht unterschiedliche Zielbereiche für die Sauerstofftherapie, welche tatsächlich auch zu einer deutlichen Trennung der beiden Gruppen hinsichtlich des PaO₂ führen. Die beiden relevantesten Kritikpunkte an der Studie sind der vorzeitige Abbruch, was eine deutlich reduzierte Power zur Folge hat sowie die fehlende Verblindung mit möglichem Performance-Bias.

Aus Sicht der Leitlinienautor:innen wird die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz, aus der sich der in der Empfehlung aufgeführte Zielbereich ableitet, insgesamt als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patient:innen mit moderat bis schwerem ARDS oder akuter respiratorischer Insuffizienz zur Sauerstoffanwendung vor.

Aus Sicht der Patient:innen ist jedoch hervorzuheben, dass im Bezug auf das Therapieziel bzw. die erwarteten positiven Effekte einer "nicht maximalen" Sauerstoffsättigung in der Bevölkerung noch ein relevanter Aufklärungsbedarf besteht.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Im Versorgungsraum der Leitlinie sieht die Leitliniengruppe im Zusammenhang mit der Empfehlung aktuell keine Ressourcenproblematik.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass die Anpassung des SpO₂/PaO₂-Zieles einen Effekt auf die Verteilungsgerechtigkeit hat.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Aktuelle internationale Leitlinien stehen weitestgehend im Einklang mit den Empfehlungen dieser Leitlinie.

Aus Sicht der ärztlichen und intensivpflegerischen Leitlinienautor:innen besteht jedoch weiterhin die Problematik eines zum Teil fehlenden Problembewusstseins hinsichtlich einer Hyperoxie bzw. der Vermeidung einer pulsoxymetrischen Sättigung von 100% unter Sauerstofftherapie (siehe auch zusammenfassende Bemerkung in "Nutzen und Schaden").

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Aufgrund der in der Domäne "Annehmbarkeit" dargestellten Problematik ergibt sich aus Sicht der Leitlinienautor:innen die Notwendigkeit einer zu schulenden Vigilanz aller Mitglieder des Behandlungsteams, um eine vermeintlich unproblematisch hohe Sauerstoffsättigung unter Sauerstofftherapie zu vermeiden.

4.4 Tidalvolumen

Stark

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen, Patient:innen mit ARDS mit einem Tidalvolumen um 6 ml/kg IBW (4-8ml/kg IBW) zu beatmen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Rationale

Eine ausführliche Beschreibung von Schaden und Nutzen sowie der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz erfolgte bereits in der ersten Version dieser Leitlinie. Zwischenzeitlich wurde keine neue relevante Primärliteratur identifiziert.

Die Änderung der Empfehlung von einem Tidalvolumen ≤ 6 ml/kg Standard-KG zu einem Tidalvolumen **um 6ml/kg IBW (4-8ml/kg IBW)** erfolgte nach erneuter Analyse der Primärliteratur, die in der ersten Version zu der entsprechenden Empfehlung führte. In der ursprünglichen Studie des *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* war in der Gruppe der protektiven Beatmung ein Zielbereich von mindestens 4 bis maximal 8 ml pro KG (bei schwerer Dyspnoe) laut Studienprotokoll vorgegeben.[119]

Aus diesem Grund entscheiden sich die Leitlinienautor:innen zu dieser Präzisierung des Zielbereichs für das einzustellende Tidalvolumen bei invasiv beatmeten Patient:innen mit ARDS, was auch einer Angleichung der Empfehlung an internationale Leitlinien entspricht.[4][5][7]

Stark

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen die invasive Beatmung von Patient:innen ohne ARDS mit einem VT von 6 – 8 ml/kg Standard-KG.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 84%, Fachgesellschaften 96%

4.5 Inspiratorischer Beatmungsdruck

Stark

Schlüsselempfehlung**Wir empfehlen, bei der invasiven Beatmung von Patient:innen mit ARDS den Plateaudruck (Pplat) \leq 30 cmH₂O zu halten.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[6] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine 2021;47(11):1181-1247. Pubmed Journal

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive care medicine 2023;49(7):727-759. Pubmed Journal
(nachträglich hinzugefügt)

[5] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. American journal of respiratory and critical care medicine 2024;209(1):24-36. Pubmed Journal (nachträglich hinzugefügt)

[181] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2013(2):CD003844. Pubmed Journal

[238] Yasuda H, Sanui M, Nishimura T, Kamo T, Nango E, Abe T, et al. Optimal Upper Limits of Plateau Pressure for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome During the First Seven Days: A Meta-Regression Analysis. Journal of clinical medicine research 2021;13(1):48-63. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Aktuelle internationale Leitlinien

Bestehende Leitlinien haben ihre Empfehlungen zum Plateaudruck unter Bezug auf die vorgestellte Literatur in ihren jeweiligen Aktualisierungen ebenfalls beibehalten und stimmen mit der hier vorliegenden Leitlinie im Wesentlichen überein:

Die **ESICM Guideline** zum ARDS 2023 enthält keine aktualisierte Empfehlung zum Plateaudruck und verweist im Text auf die gängige Praxis, den Plateaudruck auf $<$ 30 cmH₂O zu limitieren.[4]

Die 2024 aktualisierte **ARDS-Leitlinie der American Thoracic Society** nimmt keine neue Bewertung zum Plateaudruck vor, die Empfehlung der vorherigen Leitlinien-Version, den Plateaudruck auf \leq 30 cmH₂O zu begrenzen, wurde übernommen.[5]

Die **japanische ARDS-Leitlinie** empfiehlt lediglich, den Plateaudruck zu limitieren, ohne spezifische Zielwerte zu nennen.[7]

In der 2021 veröffentlichten **SSC-Leitlinie** wird beim sepsis-induzierten ARDS ein Plateaudruck von \leq 30 cmH₂O empfohlen.[6]

Nutzen und Schaden

Es wird angenommen, dass ein erhöhter Atemwegsdruck einer der Faktoren ist, die einen beatmungsassoziierten Lungenschaden hervorrufen [113]. Somit liegt es nahe, dass die Limitierung des Plateaudruckes zu einer Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens beitragen kann. Gleichzeitig kann eine Begrenzung des Plateaudrucks zu unerwünschten Ereignissen, wie erhöhter Totraumventilation oder zu geringem Atemminutenvolumen mit konsekutiver Hyperkapnie führen.

Die Bewertung von Nutzen bzw. Risiko der Limitierung des Plateaudruckes wurde auf Grundlage eines qualitativ hochwertigen systematischen Reviews mit Metaanalyse [180] vorgenommen. Während insgesamt sechs randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) in diese Metaanalyse einbezogen wurden ([19],[119],[114],[116],[115],[80]), war nur bei drei dieser Studien ([19],[119],[80]) in der Kontrollgruppe ein erhöhter Plateaudruck bei der Beatmung der Patient:innen notwendig. Bei insgesamt 1009 Patienten aus diesen drei Studien zeigte sich in der Interventionsgruppe (511 Patienten) mit der Reduktion des Plateaudruckes auf ≤ 30 cm H₂O eine absolute Risikoreduktion für den Endpunkt Sterblichkeit von 11% (95% CI 17% weniger - 5% weniger).[180] Alle Einzelstudien wurden vor dem Jahr 2006 veröffentlicht.

Weder die einzelnen RCTs noch die Metaanalyse waren in der Lage zu klären, ob die Reduktion des Plateaudruckes oder die Begrenzung des Tidalvolumens (ebenfalls im lungenprotektiven Beatmungsschema enthalten) für die Sterblichkeitsreduktion verantwortlich waren. Eine weitere Differenzierung des Grenzwertes eines schädlichen Plateaudruckes auf der Basis von randomisiert kontrollierten Studien ist bisher ebenfalls nicht möglich.

Seit Veröffentlichung der Erstversion dieser Leitlinie sind wenige nennenswerte neue Studien zum Thema Plateaudruck hinzugekommen.

Yasuda et al. [237] untersuchten die Beziehung zwischen dem Plateaudruck und der Sterblichkeit am ersten, dritten und siebten Tag der mechanischen Beatmung. Hierzu führten sie eine Meta-Regressionsanalyse durch, in die 14 RCTs (darunter die bekannten, bereits oben genannten älteren Studien mit insgesamt 4984 Patient:innen) eingeschlossen wurden. Es zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Anwendung eines Plateaudruckes < 32 cmH₂O während der ersten drei Tage nach Intensivaufnahme, nicht aber an Tag sieben (Tag 1: RR 0,77 (95% CI 0,66-0,89), Tag 3: RR 0,76 (95% CI 0,64-0,90), Tag 7: RR 0,82 (95% CI 0,65-1,04)). Nach der univariablen Meta-Regressionsanalyse war die Sterblichkeit signifikant mit dem Plateaudruck an Tag 1 assoziiert ($\beta = 0,01$ (95% CI 0,002-0,024), $p=0,02$). Wenn die Grenzwerte für den Plateaudruck auf 27, 30 und 32 cmH₂O an Tag 1 festgelegt wurden, war ein Plateaudruck oberhalb dieser Grenzwerte mit einer tendenziell erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass der optimale Grenzwert für den Plateaudruck bei 27 cmH₂O liegen könnte, insbesondere in der Anfangsphase der mechanischen Beatmung. Die Einhaltung lungenprotektiver Beatmungsparameter ist möglicherweise insbesondere in der frühen Phase des ARDS von besonderer Bedeutung.

Inhaltlich wurde die Empfehlung somit identisch zur Vorversion der Leitlinie übernommen. In der ursprünglichen Leitlinienversion wurde der Begriff „Endinspiratorischer Atemwegsdruck“ verwendet, der nicht in allen Fällen dem „Plateaudruck“ entspricht, sondern nur dann, wenn es am Ende der Inspiration zu einer Nullflussphase kommt. Somit handelt es sich um eine Präzisierung der Formulierung, durch die zudem Kongruenz zu der in der internationalen Literatur und Leitlinien verwendeten Begrifflichkeit erreicht wird.

Ausnahmen bzw. besondere Patientengruppen

Ob unter bestimmten Umständen (Adipositas, erhöhter intraabdomineller Druck, reduzierte Brustwand-Compliance) bei ARDS ein erhöhter Pplat (bei vergleichbarem transpulmonalem Druck) generell angestrebt werden darf oder soll, ist nicht klar, erscheint aber pathophysiologisch sinnvoll [21]. Retrospektive Daten konnten keinen Zusammenhang zwischen Plateaudruck und Sterblichkeit bei adipösen Patienten (im Gegensatz zu nicht adipösen) zeigen.[22]

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Qualität der Evidenz der Einzelstudien, die in dem der Empfehlung zu Grunde liegenden Systematic Review [180] metaanalysiert wurden, wird als moderat bis hoch eingeschätzt. Das Biasrisiko wird als überwiegend niedrig angegeben. Das Studiendesign der Einzelstudien lässt nicht zu, den Effekt der Reduktion der Beatmungsinvasivität auf die Sterblichkeit allein mit der Reduktion des Plateaudruckes zu begründen, da diese nur ein Teil des untersuchten lungenprotektiven Beatmungsschemas war. Betont werden muss zudem, dass die berücksichtigten Studien alle vor dem

Jahr 2006 veröffentlicht wurden und neuere qualitativ gleich- bzw. hochwertigere Evidenz nicht zur Verfügung steht.

Insgesamt stuft die Leitliniengruppe die Qualität der zu Grunde liegenden Evidenz als moderat (+++) ein.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Die Reduktion der Beatmungsinvasivität ist aus Patient:innenperspektive wünschenswert.

Die Präzisierung der Begrifflichkeit „Plateaudruck“ statt „endinspiratorischer Atemwegsdruck“ schafft begriffliche Kongruenz zu internationaler Literatur und Leitlinien, was aus Patient:innenperspektive erstrebenswert ist.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Berücksichtigung des resultierenden Plateaudrucks bei Beatmungseinstellung bedarf der Messung und bindet zeitliche Personalressourcen, wenn auch in relativ geringem Umfang. Die Reduktion der Beatmungsinvasivität selbst hat keinen Einfluss auf die Dimension Ressource.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Integration des Plateaudrucks als Regelgröße, sowie die Präzisierung der Begrifflichkeit haben keinen Einfluss auf die Dimension Gerechtigkeit/Versorgungsgerechtigkeit.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Tatsache, dass in vielen Leitlinien eine Empfehlung zur Limitierung des Plateaudrucks abgegeben wird, erleichtert die Umsetzung. Positiv dürfte sich auswirken, dass schon in der vorangegangenen Version dieser Leitlinie eine Empfehlung ausgesprochen wurde und die aktuelle Empfehlung nur Präzisierung der Begrifflichkeit darstellt.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Messung des Plateaudrucks ist grundsätzlich leicht umsetzbar, das gilt auch für die Präzisierung der Begrifflichkeit. Wir sehen keine spezifischen Hindernisse bezüglich einer unproblematischen Implementierung.

SchwachSchlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung von Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz den Plateaudruck (Pplat) ≤ 30 cmH₂O zu halten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *sehr niedrig*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Literatur:

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine* 2023;49(7):727-759. *Pubmed Journal* **(nachträglich hinzugefügt)**

[5] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2024;209(1):24-36. *Pubmed Journal* **(nachträglich hinzugefügt)**

[21] Sahetya SK, Brower RG. The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care* 2016;22(1):7-13. *Pubmed Journal*

[22] De Jong A, Cossic J, Verzilli D, Monet C, Carr J, Conseil M, et al. Impact of the driving pressure on mortality in obese and non-obese ARDS patients: a retrospective study of 362 cases. *Intensive care medicine* 2018;44(7):1106-1114. *Pubmed Journal*

[180] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013(2):CD003844. *Pubmed Journal*

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden****Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative****Aktuelle internationale Leitlinien**

Bestehende Leitlinien haben ihre Empfehlungen zum Plateaudruck unter Bezug auf die vorgestellte Literatur in ihren jeweiligen Aktualisierungen ebenfalls beibehalten und stimmen mit der hier vorliegenden Leitlinie im Wesentlichen überein:

Die ESICM ARDS-Guideline 2023 enthält keine aktualisierte Empfehlung zum Plateaudruck und verweist im Text auf die gängige Praxis, den Plateaudruck auf <30 cmH₂O zu limitieren.[4] Die 2024 aktualisierte ARDS-Leitlinie der American Thoracic Society nimmt keine neue Bewertung zum Plateaudruck vor; die Empfehlung der vorherigen Leitlinien-Version, den Plateaudruck auf ≤ 30 cmH₂O zu begrenzen, wurde übernommen.[5][109] Die japanische ARDS-Leitlinie empfiehlt lediglich, den Plateaudruck zu limitieren, ohne spezifische Zielwerte zu nennen.[7] In der 2021 veröffentlichten SSC-Leitlinie wird beim Sepsis-induzierten ARDS ein Plateaudruck von ≤ 30 cmH₂O empfohlen.[6]

Wichtig: Es gibt keine Leitlinie, die explizite Empfehlungen bezüglich des Plateaudruckes bei der Beatmung von Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz abgibt.

Nutzen und Schaden

Es wird angenommen, dass ein erhöhter Atemwegsdruck einer der Faktoren ist, die einen beatmungsassoziierten Lungenschaden hervorrufen.[113] Somit liegt es nahe, dass die Limitierung des Plateaudruckes zu einer Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens beitragen kann. Gleichzeitig kann eine Begrenzung des Plateaudrucks zu unerwünschten Ereignissen, wie erhöhter Totraumventilation oder zu geringem Atemminutenvolumen mit konsekutiver Hyperkapnie führen. Die Bewertung von Nutzen bzw. Risiko der Limitierung des Plateaudruckes bei Patient:innen mit ARDS wurde mit der vorherigen Empfehlung (Empfehlung zum Plateaudruck beim ARDS) ausführlich beschrieben. Auf diese Erklärung soll hiermit verwiesen werden.

Qualitativ hochwertige Studien, die den Effekt der Limitierung des Plateaudrucks spezifisch bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz (ARI und nicht ARDS) untersuchen, finden sich nicht. Die Empfehlung fußt somit auf indirekter Evidenz, da die Evidenz aus den ARDS-Studien auf Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz übertragen wurde. Es ist nicht davon auszugehen, dass Patient:innen mit ARI einen größeren Schaden durch die Limitierung des Plateaudrucks erfahren sollten, als Patient:innen mit ARDS. Im Gegenteil, durch eine meist weniger ausgeprägte Lungenschädigung bei ARI ist die Lungencompliance möglicherweise weniger beeinträchtigt, was seltener zu unerwünschten Ereignissen wie zu hoher Totraumventilation, zu geringem Atemminutenvolumen und Hyperkapnie führen sollte. Der Nutzen der Intervention ist jedoch ggf. auch weniger ausgeprägt, da weniger geschädigte Lungen weniger anfällig für die Entwicklung eines beatmungsassoziierten Lungenschadens sind.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Nutzen den Schaden überwiegt.

Inhaltlich wurde die Empfehlung identisch zur Vorversion der Leitlinie übernommen. In der ursprünglichen Leitlinienversion wurde der Begriff „Endinspiratorischer Atemwegsdruck“ verwendet, der nicht in allen Fällen dem „Plateaudruck“ entspricht, sondern nur dann, wenn es am Ende der Inspiration zu einer Nullflussphase kommt. Somit handelt es sich um eine Präzisierung der Formulierung, durch die zudem Kongruenz zu der in der internationalen Literatur und Leitlinien verwendeten Begrifflichkeit erreicht wird.

Ausnahmen bzw. besondere Patient:innengruppen

Ob unter bestimmten Umständen (Adipositas, erhöhter intraabdomineller Druck, reduzierte Brustwand-Compliance) bei ARI ein erhöhter Pplat (bei vergleichbarem transpulmonalem Druck) generell angestrebt werden darf oder soll, ist nicht klar, erscheint aber pathophysiologisch sinnvoll.[21] Retrospektive Daten konnten keinen Zusammenhang zwischen Plateaudruck und Sterblichkeit bei adipösen Patienten (im Gegensatz zu nicht adipösen) zeigen.[22]

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Die Qualität der Evidenz der Einzelstudien, die in dem der Empfehlung zu Grunde liegenden Systematic Review (Petrucci, 2013) [186] metaanalysiert wurden, wird als moderat bis hoch eingeschätzt. Das Biasrisiko wird als überwiegend niedrig angegeben.

Da die Empfehlung jedoch für Patient:innen mit ARI abgegeben wird und nicht wie in den Studien untersucht für Patient:innen mit ARDS, wird die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für diese Population auf Grund von Indirektheit auf „sehr niedrig“ (+) herabgestuft.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patient:innen zur Anwendung des Plateaudrucks vor. Da die Berücksichtigung der Empfehlung dazu beiträgt, die Invasivität der Beatmung zu validieren und ggf. anzupassen und die neudefinierten Grenzwerte eher zu einer Reduktion der Beatmungsinvasivität führen werden, ist allerdings davon auszugehen, dass sich Patient:innen für die Etablierung der Zielwerte aussprechen. Die Präzisierung der Begrifflichkeit „Plateaudruck“ statt „endinspiratorischer Atemwegsdruck“ schafft begriffliche Kongruenz zu internationaler Literatur und Leitlinien, was aus Patient:innenperspektive erstrebenswert ist.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Berücksichtigung des resultierenden Plateaudruckes bei Beatmungseinstellung bedarf ggf. einer Messung und bindet zeitliche Personalressourcen, wenn auch in relativ geringem Umfang. Die Reduktion der Beatmungsinvasivität selbst hat keinen Einfluss auf die Dimension Ressource.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Integration des Plateaudrucks als Regelgröße sowie die Präzisierung der Begrifflichkeit haben keinen Einfluss auf die Dimension Versorgungsgerechtigkeit.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Tatsache, dass in vielen Leitlinien eine Empfehlung zur Limitierung des Plateaudruckes abgegeben wird, erleichtert die Umsetzung. Positiv dürfte sich auswirken, dass schon in der vorangegangenen Version dieser Leitlinie eine Empfehlung ausgesprochen wurde und die aktuelle Empfehlung nur Präzisierung der Begrifflichkeit darstellt.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Messung des Plateaudrucks ist grundsätzlich leicht umsetzbar, das gilt auch für die Reduktion der Beatmungsinvasivität sowie die Präzisierung der Begrifflichkeit sollte sich leicht umsetzen lassen. Wir sehen keine spezifischen Hindernisse bezüglich einer unproblematischen Implementierung.

SchwachSchlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung von Patient:innen mit ARDS eine inspiratorische Druckdifferenz von ≤ 14 cmH₂O anzustreben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[121] Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2018;46(2):300-306. Pubmed Journal

[122] Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2015;372(8):747-55. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Aktuelle internationale Leitlinien

Weder die 2023 veröffentlichten Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (**ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome**) [4], noch die japanische Leitlinie zur Therapie von ARDS-Patienten (**ARDS Clinical Practice Guideline 2021**, [7], die aktualisierten Leitlinien der American Thoracic Society [5] oder die **Sepsis-Leitlinien der Surviving Sepsis Campaign** [6], geben Empfehlungen zur inspiratorischen Druckdifferenz (auch: *driving pressure*) ab. Eine Erklärung hierfür ist das Fehlen von höherwertigen prospektiv randomisiert kontrollierten Studien zum Thema.

Obschon die Evidenzsynthese nur auf retrospektiv analysierten Daten, observationellen Studien und darauf basierenden Metaanalysen beruht, sieht sich die Leitliniengruppe, im Gegensatz zu oben genannten Leitlinien, in der Abwägung von Nutzen und Schaden, dazu veranlasst, eine (schwache)

Empfehlung zur inspiratorischen Druckdifferenz (ΔP) mit deren Limitierung auf ≤ 14 cmH₂O, abzugeben.

Nutzen und Schaden

Es wird angenommen, dass ein erhöhter Atemwegsdruck einer der Faktoren ist, die einen beatmungsassoziierten Lungenschaden hervorrufen. Somit liegt es nahe, dass auch die Limitierung der inspiratorischen Druckdifferenz zu einer Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens beitragen kann. Gleichzeitig kann eine Begrenzung der inspiratorischen Druckdifferenz zu unerwünschten Ereignissen, wie erhöhter Totraumventilation oder zu geringem Atemminutenvolumen mit konsekutiver Hyperkapnie führen.

Mit Hilfe einer komplexen statistischen Auswertung wurde der Einfluss der inspiratorischen Druckdifferenz auf das Outcome auf Basis individueller Patientendaten aus 9 RCTs ([19],[124],[121],[119],[123],[122],[17],[120],[94]), die unterschiedliche Beatmungsstrategien im ARDS untersuchten, analysiert.[122] Von den untersuchten Beatmungsvariablen war die inspiratorische Druckdifferenz am stärksten mit dem Überleben assoziiert. Eine Erhöhung des ΔP um eine Standardabweichung (entsprach etwa 7 cmH₂O) war mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (RR 1,41 (95% CI 1,31-1,51), $p < 0,001$), selbst bei Patienten, die mit protektivem Plateaudruck und Tidalvolumen beatmet wurden (relatives Risiko 1,36 (95% CI 1,17-1,58), $p < 0,001$). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die inspiratorische Druckdifferenz der beste Prädiktor für die Sterblichkeit sei. Tidalvolumen und PEEP waren nur dann mit einem Überlebensvorteil assoziiert, wenn deren Veränderung zu einer Verringerung der inspiratorischen Druckdifferenz führte. Einschränkend muss jedoch hinzugefügt werden, dass es sich hierbei um eine retrospektive Analyse von Studien handelte, deren primäres Ziel nicht die Untersuchung der inspiratorischen Druckdifferenz war.

Aoyama et al (2018) [121] schlossen insgesamt sieben Studien zum Thema inspiratorische Druckdifferenz bei ARDS-Patient:innen ([117],[110],[118],[116],[115],[176],[127]) in ihren Review ein. Zwei Studien (729 Patienten) basierten auf Daten aus der gleichen Primärstudie (Lung Safe), weshalb die Ergebnisse zusammengefasst wurden.[118][176] Zwei weitere Studien wurden auf Grund von qualitativen Mängeln von der weiteren Analyse ausgeschlossen. [115][116] Die Metaanalyse der verbleibenden vier Studien (3252 Patienten) zeigte, dass eine höhere inspiratorische Druckdifferenz mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war (RR 1,44 (95% CI 1,11–1,88), $I^2 = 85\%$) ([117],[110],[118],[127]). Auch wenn nur die Studien mit vergleichbarem Cutt-Off- Wert [117],[118],[127] eingeschlossen wurden, zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einer hohen inspiratorischen Druckdifferenz und Sterblichkeit (Sensitivitätsanalyse RR 1,28 (95% CI 1,14-1,43), $I^2 = 0\%$). Einschränkend muss betont werden, dass dieser Metaanalyse als Primärstudien nur sehr wenige Observationsstudien zu Grunde lagen (bei akzeptabler Heterogenität nur $n=3$), was ohne entsprechende Adjustierung zu methodischen Limitationen führt [125]. Zudem wurden erneut nur Studien eingeschlossen, deren primäres Ziel nicht die Untersuchung des Driving Pressures war.

Zusammengefasst fehlen weiterhin gut designte randomisiert kontrollierte Studien zum Thema.

Anpassung des Zielwertes für die inspiratorische Druckdifferenz

Die Anpassung des Zielwertes für die inspiratorische Druckdifferenz auf ≤ 14 cmH₂O (statt ≤ 15 cmH₂O wie in der Erstversion) beruht auf der erneuten Sichtung und Bewertung der Literatur: Amatos Auswertung [127] beruht auf Daten aus neun Primärstudien ([19],[124],[121],[119],[123],[122],[17],[120],[94]). In diesen wurde in der Interventionsgruppe (im Gegensatz zur Kontrollgruppe) überwiegend mit einer inspiratorischen Druckdifferenz von < 14 cmH₂O beatmet. Aus Amatos Modell ergibt sich kein eindeutiger Zielwert für die inspiratorische Druckdifferenz, jedoch eine überproportionale Zunahme der Krankenhaussterblichkeit bei Werten von über 15 cmH₂O.

Diese Daten, sowie zwei neuere, wenn auch observationale Studien, lagen der Metaanalyse von Aoyama zugrunde.[126] Hier wurde eine inspiratorische Druckdifferenz von < 15 cmH₂O [117] bzw. < 14 cmH₂O [118] untersucht.

Aus der betrachteten Literatur muss sich daher die Empfehlung ergeben, eine inspiratorische Druckdifferenz von weniger als 15 cmH₂O, also ≤ 14 cmH₂O, anzustreben. Die Empfehlung wurde daher angepasst.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Die Qualität der Evidenz wird als „sehr niedrig“ eingeschätzt. Amatos Metaanalyse kann in Hinblick auf Evidenzgenerierung lediglich als retrospektive Studie eingestuft werden.[127]

Der Metaanalyse von Aoyama liegen nur Observationsstudien bzw. Amatos retrospektive Studie zu Grunde, zudem bei akzeptabler Heterogenität nur $n=3$, was die Qualität der Evidenz einschränkt.[126]

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patient:innen zur Anwendung der inspiratorischen Druckdifferenz vor. Da die Berücksichtigung dazu beiträgt, die Invasivität der Beatmung zu validieren und ggf. anzupassen und die neudefinierten Grenzwerte eher zu einer Reduktion der Beatmungsinvasivität führen werden, ist allerdings davon auszugehen, dass sich Patient:innen für die Etablierung der Zielwerte aussprechen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Justierung der Beatmungseinstellung anhand der inspiratorischen Druckdifferenz basiert auf der Messung des Plateaudrucks und bindet zeitliche Personalressourcen, wenn auch in relativ geringem Umfang. Die Reduktion der Beatmungsinvasivität selbst hat keinen Einfluss auf die Dimension Ressource.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Integration der inspiratorischen Druckdifferenz als Regelgröße für die Beatmungseinstellung hat keinen Einfluss auf die Versorgungsgerechtigkeit.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Tatsache, dass in vielen Leitlinien keine Aussagen zur Berücksichtigung der inspiratorischen Druckdifferenz gemacht werden, kann Einfluss auf den Grad der Etablierung haben. Positiv dürfte sich auswirken, dass schon in der vorangegangenen Version dieser Leitlinie eine Empfehlung ausgesprochen wurde und die aktuelle Empfehlung nur eine Anpassung des Grenzwertes darstellt.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Jenseits der Überwindung etablierter Gewohnheiten sehen wir keine spezifischen Hindernisse für die Implementierung, insbesondere hinsichtlich des neu definierten Grenzwertes.

4.6 I:E-Verhältnis

Schwach

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen bei Patient:innen mit hypoxämischem respiratorischen Versagen eine Beatmung mit verlängerter Inspirationszeit (I:E 1:1 bis 1:1,5) vor.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei der Einstellung des Atemzeitverhältnisses die Charakteristik der Druck- und Flusskurven, die vom Beatmungsgerät dargestellt werden, zu berücksichtigen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patient:innen mit hyperkapnischem respiratorischem Versagen mit Zeichen der expiratorischen Flusslimitierung das I:E Verhältnis so anzupassen, dass bei gleichzeitigem Erhalt eines ausreichenden Tidal- und Atemminutenvolumens eine möglichst lange Expirationsphase resultiert.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwache Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor: Keine Anwendung einer Beatmung mit inversem Atemzeitverhältnis (Inspirationszeit > Expirationsszeit) bei Patient:innen mit hypoxämischem respiratorischen Versagen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

4.7 Beatmungsfrequenz

Information

In der systematischen Recherche konnte keine hochwertige Literatur identifiziert werden, die einen Zielbereich für die Einstellung der Beatmungsfrequenz beschreibt, der mit einer Verbesserung klinisch relevanter Endpunkte einhergeht. Innerhalb der Leitliniengruppe ließ sich ebenfalls kein Konsens zum Nutzen der Formulierung eines konkreten Zielbereichs für die Atemfrequenz erzielen.

Deshalb liegt ein **erklärter Dissens** bezüglich der Einstellung der Beatmungsfrequenz vor.

V Begleitende Therapien

5.1 Sedierung/Analgesie/Delir

Information

Dezierte Empfehlungen zu Sedierung, Analgesie und Delirmanagement von Patient:innen auf der Intensivstation wurden in der entsprechenden S3-Leitlinie "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie)" (AWMF-Registernummer 001 - 012, Stand 31.03.2021) erstellt.[8]

In einer aktualisierten Literaturrecherche konnten durch die Leitliniengruppe keine relevanten neuen Studien identifiziert werden, weshalb zur Vermeidung von Redundanzen auf die oben genannte Leitlinie verwiesen wird.

Praktische Informationen

S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie), AWMF- Registernummer 001 - 012, Stand 31.03.2021:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-012> (abgerufen am 21.08.2024)

5.2 Mobilisation und Lagerungstherapie

Mobilisation

Dezierte Empfehlungen zur Mobilisation von beatmeten Patient:innen wurden in der entsprechenden S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" (AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023) erstellt. [74]

Aufgrund der hohen methodischen Qualität und der besonderen Relevanz für Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz wird hier explizit auf die entsprechende Empfehlung verwiesen. Diese sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Eine ausführliche Evidenzanalyse und Empfehlungsbegründung sind im Volltext der oben genannten Leitlinie zu finden.

Eine nach Abschluss der Literaturrecherche der S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" erschienene Studie zur Ausmaß der Mobilisation bei Patient:innen während invasiver Beatmung (TEAM trial [73]) wird im Hintergrundtext dieser Leitlinie diskutiert, führt aber in unserer Leitliniengruppe nicht zu einer abweichenden Bewertung der Empfehlungen.

Tabelle 5.2.1: Empfehlungen zur Mobilisation gemäß der S3-Leitlinie „Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen“ [74]

Themengebiet	Empfehlungen (Stand 2022)
Patient:innen	Wir empfehlen die Durchführung von (Früh-)Mobilisation bei allen intensivmedizinisch behandelten Patient:innen, die zuvor funktionell unabhängig waren und bei denen keine Kontraindikationen vorliegen. (LoE 1)
	Wir schlagen vor, auch bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen, die zuvor nicht funktionell unabhängig waren und bei denen keine Kontraindikationen vorliegen, (Früh-)Mobilisation durchzuführen. (LoE 3)
	Wir empfehlen, die Mobilisation von Intensivpatient:innen innerhalb von 72 h nach Aufnahme zu starten. (LoE 1)
	Wir empfehlen, die Mobilisation bei Patient:innen mit ausreichender respiratorischer und kardiovaskulärer Reserve vorzunehmen. Wir können aktuell jedoch keine evidenzbasierte Empfehlung zu absoluten Werten als Kontraindikation für Mobilisation abgeben. (LoE 5, Expert:innenempfehlung)
	Wir empfehlen, auch unter ECMO-Therapie (Früh-)Mobilisation durchzuführen. (LoE 3)
Art und Weise der Durchführung	Wir empfehlen Mobilisation täglich und in ausreichender Dauer durchzuführen. (LoE 5)
	Wir empfehlen ein protokollbasiertes Vorgehen für die Durchführung der (Früh-)Mobilisation. (LoE 1)
	Wir schlagen vor, in das Mobilisationsprotokoll Sicherheitskriterien (z.B. pulmonale und kardiovaskuläre Voraussetzungen) zu integrieren. (LoE 2)
	Wir empfehlen (Früh-)Mobilisation in ein Maßnahmenbündel einzubinden, welches Konzept zur angepassten Symptomkontrolle von Schmerz, Angst, Agitation und Delir, sowie zur täglichen Überprüfung der Spontanatmung bei beatmeten Patient:innen enthält (z.B. ABCDEF-Bundle). (LoE 3)

Literatur:

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. Journal of intensive care 2022;10(1):32.

[9] Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). Pediatric

critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2023;24(2):143-168. **(nachträglich hinzugefügt)**

[73] Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Brickell K, Broadley T, Buhr H, et al. Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU. The New England journal of medicine 2022;387(19):1747-1758.

[74] S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen, AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023. 2023. **(nachträglich hinzugefügt)**

[238] Patel BK, Wolfe KS, Patel SB, Dugan KC, Esbrook CL, Pawlik AJ, et al. Effect of early mobilisation on long-term cognitive impairment in critical illness in the USA: a randomised controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine 2023;11(6):563-572. **(nachträglich hinzugefügt)**

[239] Paton M, Chan S, Tipping CJ, Stratton A, Serpa Neto A, Lane R, et al. The Effect of Mobilization at 6 Months after Critical Illness - Meta-Analysis. NEJM evidence 2023;2(2):EVIDo2200234. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[240] Paton M, Chan S, Serpa Neto A, Tipping CJ, Stratton A, Lane R, et al. Association of active mobilisation variables with adverse events and mortality in patients requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Respiratory medicine 2024;12(5):386-398. **(nachträglich hinzugefügt)**

Praktische Informationen

S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen, AWMF- Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-015> (abgerufen am 25.10.2025)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Leitlinien

Als Ergebnis der Literaturrecherche liegen Empfehlungen aus internationalen und nationalen Leitlinienprojekten zum Thema Mobilisation von invasiv beatmeten Patienten vor. Dabei handelt es sich um die qualitativ hochwertigen Leitlinien zum ARDS (ARDS Clinical Practice Guideline Japan 2021) [7] bei Erwachsenen Patienten (schwache Empfehlung zugunsten einer Mobilisation innerhalb 72h) sowie der aktuellen PALICC-2 Guideline für pädiatrische Patienten (Good practice statement: Innerhalb 72h Evaluation durch ein Physiotherapie-Team zur Erfassung des funktionellen Status und Erstellung von Mobilisationszielen und -plan [9]).

Für den eigenen Versorgungsraum verweist unsere Leitliniengruppe zum Thema (Früh-) Mobilisation auf die S3 Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen (2023) [74], deren für die Versorgung von invasiv beatmeten Patient:innen relevanten Empfehlungen inkl. des Evidenzlevels in der **Tabelle 5.2.1** zusammengestellt wurden. Die **Definition von Frühmobilisation (Beginn innerhalb von 72h nach ITS-Aufnahme)** der S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation wird dabei übernommen.

Aktuelle Literatur seit Publikation der S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden über die innerhalb der S3-Leitlinie Lagerungstherapie eingeschlossenen Studien hinaus 3 weitere Studien (2 RCT (Hodgson 2022 [73] und Patel 2023 [238]), 1 SRMA (Paton 2024 [240])) als klinisch relevant und methodisch hochwertig identifiziert und zur Bewertung von Nutzen und Schaden herangezogen:

In dem multizentrischen RCT (TEAM-Trial) von Hodgson et al. [73] (2018-2021, n=733 invasiv beatmete Patient:innen, Primärendpunkt: days alive out of hospital at d180) erhielten eine tägliche auf maximal aktive Mobilisation ausgerichtete Physiotherapie. Die Kontrollgruppe erhielt die Physiotherapie entsprechend der lokalen Standards der Prüfbzentren. Kritisch für die Aussagekraft der Studie ist die unzureichende Umsetzung des frühen Zeitpunktes der Therapie in der Interventionsgruppe innerhalb der ersten 72h.

Im monozentrischen RCT von Patel et al. [238] (2011-2019; n=200 invasiv beatmete Patient:innen, Primärendpunkt: cognitive impairment 1y after hospital discharge) wurde eine täglich physio- mit einer ergotherapeutische Beübung von Beginn an kombiniert und mit dem lokalen Standard (Physiotherapie initiiert nur auf Anforderung des Behandlungsteams) verglichen.

In den aktuellsten Meta-Analysen zur Anwendung von Frühmobilisation von kritisch kranken Patient:innen (Paton 2023 [239]: 15 Studien, n=2703 Teilnehmer:innen, Primärendpunkt: pooled mean difference of days alive out of hospital to d180 und Paton 2024 [240]: 67 Studien, 7004 Teilnehmer:innen) wurden Studien mit unterschiedlichen Mobilisationskonzepten, im wesentlichen jedoch Frühmobilisation innerhalb 72h nach ITS-Aufnahme) im Vergleich zu jeweils unterschiedlichen Standardkonzepten (Physiotherapie nur auf Anfrage o. routinemäßig stufenweise Mobilitätssteigerung) eingeschlossen.

Nutzen

Als patientenrelevante Endpunkte wurden für die Fragestellung die Parameter Sterblichkeit Kurz- und Langzeit sowie Beatmungsdauer und Behandlungsdauer ITS und Krankenhaus durch die Leitliniengruppe priorisiert.

Sowohl in den beiden RCTs als auch in beide Meta-Analysen wurde für die Anwendung einer Frühmobilisation keine relevanten Sterblichkeitsunterschiede bzw. Unterschiede in der Beatmungsdauer bzw. ITS-/Krankenhausverweildauer im Vergleich zu den jeweiligen lokalen Standardkonzepten zur Mobilisation nachgewiesen.

Als weitere wichtige patientenrelevante Outcomeparameter wurden durch die Leitliniengruppe hier motorische Funktion, Funktionelle Unabhängigkeit, Lebensqualität und Kognitive Funktion eingeschätzt und nachfolgend betrachtet.

Im TEAM-Trial (Hodgson 2022 [73]) unterschieden sich bei den Überlebenden in beiden Gruppen die Lebensqualität, die Aktivitäten des täglichen Lebens, die Behinderung, die kognitive Funktion und die psychologische Funktion nicht signifikant.

Durch die Anwendung einer frühzeitigen kombinierten physio-/ergotherapeutischen Behandlung wurde die Häufigkeit einer kognitiven Einschränkung bei Entlassung aus dem Krankenhaus von 69% auf 54% (ARR - 15.2%, 95% CI – 28.6 bis -1.7%) und nach einem Jahr von 43% auf 24% (ARR – 19.2%, 95% CI -32.1 bis -6.3%) signifikant reduziert. Weitere Endpunkte zeigen jedoch uneinheitliche Ergebnisse (z.B. Reduktion der ICU-AW vs. keine Unterschiede in Funktioneller Unabhängigkeit).

In der Meta-Analyse von Paton et al. 2023 [239] wurden nur bei fehlender Berücksichtigung des Verzerrungsrisikos eine aufgrund der unterschiedlichen Messverfahren nicht sicher quantifizierbare Verbesserung des physischen Zustands nach 6 Monaten beschrieben, für alle anderen Parameter (Muskuläre Kraft, Lebensqualität) wurden keine relevanten Effekte beobachtet (Paton 2023 [239]).

Risiko

Patient:innenrelevante Endpunkte: Sterblichkeit, Dislokationen von Devices, Verletzungen

Eine bestehenden o. angenommene Gefährdung der Sicherheit der Patienten ist einer der häufigsten Gründe, der eine Frühmobilisation verhindert. Im Zentrum steht hier die Sorge um die respiratorische, kardiovaskuläre und neurologische Stabilität sowie die Unversehrtheit der invasiven Zugänge.

Im Team-Trial (Hodgson 2022 [73]) wurden in der Interventionsgruppe bei 34 von 371 Patienten (9,2%) und bei 15 von 370 (4,1%) in der Kontrollgruppe unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise auf die Mobilisierung zurückzuführen waren berichtet ($p = 0,005$); Herzrhythmusstörungen, veränderter Blutdruck und Abfall der Sauerstoffsättigung waren die am häufigsten berichteten Ereignisse. Die Mehrzahl (7 von 8) schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (5 Rhythmusstörungen, ein Abfall der Sauerstoffsättigung und ein zerebrovaskulärer Zwischenfall) traten in der Interventionsgruppe auf. Es wurden keine Fälle von Stürzen auf den Boden, Herzstillstand, ungeplanter Extubation oder Entfernung eines intravaskulären Katheters berichtet. Eine mögliche Erklärung für die erhöhte Anzahl und Schwere unerwünschter Ereignisse dieser Studie ist die Art und Weise, in der die Intervention durchgeführt wurde: Es wurde ein Stufenansatz gewählt, der so lange wie möglich mit dem höchstmöglichen Mobilisierungsniveau begann, während die meisten anderen Studien die Mobilisierungsphasen beginnend mit dem niedrigsten Mobilisierungsniveau durchliefen.

Auch im RCT von Patel et al. [238] wurden ein signifikanter Anstieg der unerwünschten Ereignisse (hämodyn. Instabilität, respiratorische Störung, Katheterdislokation) in der Interventionsgruppe beobachtet (Kontrollgruppe 0/99 vs. Interventionsgruppe 6/99).

In der systematischen Übersichtsarbeit (Paton 2024 [240]) wurden randomisierte kontrollierte Studien, in denen die aktive Mobilisierung im Vergleich zu keiner Mobilisierung oder einer später beginnenden Mobilisierung oder mit geringerer Häufigkeit oder Intensität bei Erwachsenen untersucht, die während oder nach einer Phase der mechanischen Beatmung auf einer Intensivstation waren. Der primäre Endpunkt war die Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die während der Durchführung der Mobilisierung auftraten. In einem relevanten Teil der Studien wurden keine unerwünschten Ereignisse erwähnt, in 13 von 67 Studien wiederum berichtet, dass keine unerwünschten Ereignisse während der Mobilisation auftraten. Insgesamt gab es keinen signifikanten Effekt der Mobilisierung im Vergleich zur üblichen Versorgung auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse (RR 1,09 [95% CI 0,69-1,74], $p=0,71$; I^2 91%; 32 731 Interventionen, 20 Studien; very low certainty) mit einer Inzidenzrate von 2,96 % (693 Ereignisse in 23 395 Intervention; 25 Studien). Die meisten Studien gaben an, dass unerwünschte Ereignisse nicht schwerwiegender oder vorübergehender Natur waren und oft mit Beendigung der Intervention verschwanden (z. B. Hypotonie oder verminderte Sauerstoffsättigung).

Zusammenfassende Beurteilung

Die neu bewerteten Studien enthalten Hinweise für positive Effekte einer Frühmobilisation v.a. in der Kombination mit einer ergotherapeutischen Betreuung auf die kognitiven Fähigkeiten im Langzeitverlauf, belegen aber auch das Risiko einer Zunahme der unerwünschten Ereignisse, insbesondere bei maximal gesteigerten Mobilisationsmaßnahmen innerhalb der ersten 72h. Insgesamt geht die Leitliniengruppe weiterhin von einem überwiegenden Nutzen einer frühzeitigen Mobilisation invasiv beatmeter Patient:innen aus, wenn diese patientenadaptiert und nicht primär auf maximal mögliche Aktivität zielend ausgerichtet ist.

Ausnahme und besondere Patient:innengruppen

Für pädiatrische Patient:innen schließt sich die Leitliniengruppe dem Praxis-Statement der aktuellen PALICC-2 Guideline für pädiatrische Patienten an (Good practice statement): Innerhalb 72h Evaluation soll durch ein Physiotherapie-Team eine Erfassung und Einschätzung des funktionellen Status, möglicher Rehabilitationsziele und der Mobilisationsbereitschaft/Mobilisierbarkeit erfolgen (PALICC-2.4, 2023 [9]).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Die systematische Übersichtsarbeit (Paton 2024) bietet eine methodisch hochwertige, umfassende Analyse der aktuellen Evidenz. Es wurde für einen relevanten Anteil der Studien (37/67) ein moderates bis hohes Bias-Risiko in Bezug auf den Endpunkt Adverse Events, vor allem durch die fehlende Verblindung festgestellt. Aufgrund der zusätzlich durch eine relevantes Underreporting (22% der Studien erhoben keinerlei unerwünschte Ereignisse!) und einer sehr hohen statistischen Heterogenität (I^2 91%) wird die eigentliche Qualität der Evidenz zur Frage der unerwünschten Ereignisse als sehr niedrig eingeschätzt.

Die Qualität der Evidenz zum Endpunkt Überleben außerhalb des Krankenhauses zum d180 (Paton2023) ist aufgrund von Imprecision und Heterogenität als niedrig eingeschätzt.

Der RCT Hodgson 2022 ist in den vorangehend genannten Meta-Analysen in deren Qualitätsbewertung eingeschlossen, wesentliche Einschränkung ist hier u.a. die unzureichende Umsetzung der Intervention, insbesondere in den ersten Tagen nach Einschluss und das im Vergleich zu aktuellen Behandlungsstandards tiefe Sedierungslevel bei einem relevanten Anteil der Patienten innerhalb der ersten 5 Tage (RASS-4/-5) sowie für den Endpunkt unerwünschter Ereignisse das Risiko eines Überwachungsbias bei fehlender Verblindung der Behandler/Untersucher.

Der RCT von Patel beschreibt erstmals im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie als Primär-Outcome einen Langzeit-Parameter zur kognitiven Funktion. Wesentliche methodische Einschränkungen sind hier der lange Studienzeitraum, die niedrige Anzahl eingeschlossener

Studienteilnehmer sowie als wichtigste Einschränkung bzgl. der Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungssituation das zu geringes Ausmaß an Mobilisation in der Kontrollgruppe.

Insgesamt schätzt die Leitliniengruppe die certainty of evidence für Effekte einer Frühmobilisation als niedrig bis sehr niedrig ein.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Das oberste Ziel der Frühmobilisierung ist der Erhalt bzw. die Förderung der Bewegungsfähigkeit des Patienten. Dies kann zu verkürzten ITS und KH-Aufenthalten führen, weniger Komplikation (Pneumonie, Thrombose etc.), kognitive Kompetenzen und Koordination können verbessert werden und eine lange Rehabilitation kann vermieden werden. Aufgrund der unmittelbaren Wirksamkeit von Mobilisationsmaßnahmen hinsichtlich der vom Patienten wahrgenommenen eigenen Aktivität bzw. die Wiederaufnahme von Interaktion mit der Umwelt nimmt die Leitliniengruppe trotz der mit der Maßnahme zeitweise verbundenen Anstrengungs- bzw. Stresssituationen und auch trotz der möglicherweise erhöhten Anzahl unerwünschter Ereignisse aus Sicht der invasiv beatmeten Patient:innen eine deutliche Präferenz hinsichtlich der frühzeitigen Durchführung von Mobilisationsmaßnahmen an.

Aus Sicht der Patient:innen ist trotz der grundsätzlichen Präferenz für Mobilisationsmaßnahmen auf der Intensivstation für den einzelnen Patienten insbesondere in einer frühen Phase der kritischen Erkrankung auch eine ggf. auch nur situative Ablehnung der Maßnahmen (vom Behandlungsteam dann oft als unzureichende Compliance wahrgenommen) denkbar. Dieser sollte durch zugewandte Kommunikation und Aufklärung, vorausschauende Planung und an den Tagesablauf des Patienten angepasste Durchführung der Mobilisationsmaßnahmen durch das Behandlungsteam begegnet werden.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Personelle (Pflege, Physiotherapie und Ärzt:innen) und zeitliche Ressourcen, Verfügbarkeit von Hilfsmitteln (z.B. Bettfahrrad, Gehwagen, transportable Beatmungsgeräte/ Transportmonitor) und der Einsatz von standardisierten Mobilisations- Sedierungsprotokollen stellen wichtige Faktoren für das Gelingen von Frühmobilisation dar. Insbesondere das für ein systematisches und interprofessionelles physio- und ergotherapeutisches Konzept auf den Stationen notwendige hochqualifizierte Personal stellt in Bezug auf die Implementierung der Empfehlungen in der aktuellen Versorgungssituation die kritische Ressource dar.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum Probleme bezüglich der Verteilungsgerechtigkeit gibt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da Mobilisation seit Jahren ein in der Praxis etabliertes Standardverfahren in der täglichen Betreuung für alle Patient:innen in der Intensivmedizin ist, (s. S3 Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen (2023) [74]), sieht die Leitliniengruppe keine Einschränkungen bzgl. der Annehmbarkeit.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Mobilisation von Intensivpatient:innen ist ein anspruchsvolles Behandlungsverfahren, das einer sorgfältigen Vorbereitung und interprofessionellen Abstimmung sowohl im Behandlungsteam als auch mit den Patient:innen bedarf. Kommunikationsmängel im interprofessionellen Team und unklare Rollenverteilungen für die Erbringung der Frühmobilisation sowie Zeitdruck können Hürden für die Durchführung von Frühmobilisation darstellen.

Die Implementierung eines auf die lokalen Gegebenheiten einer Station/Klinik abgestimmtes ABCDEF-Bundles kann einen vorteilhaften Effekt bzgl. der Implementierung der Empfehlungen zur Mobilisation haben. Das ABCDEF-Bundle umfasst neben der (Früh-)Mobilisation, das Erfassen, Prävention und Management von Schmerzen, den täglichen Aufwach- und Spontanatmungsversuch, Delir-Management und Familienintegration.

Lagerungstherapie

Information

Dezierte Empfehlungen zur Lagerungstherapie von beatmeten Patient:innen wurden in der entsprechenden S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" (AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023) erstellt. [56]

Aufgrund der hohen methodischen Qualität und der besonderen Relevanz für Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz wird hier explizit auf die entsprechende Empfehlung verwiesen. Diese sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Eine ausführliche Evidenzanalyse und Empfehlungsbegründung ist im Volltext der oben genannten Leitlinie zu finden.

Eine nach Abschluss der Literaturrecherche der S3-Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" erschienene Studie zur Bauchlagerung während ECMO-Therapie (PRONECMO trial [57]) wird im Hintergrundtext dieser Leitlinie diskutiert, führt aber in unserer Leitliniengruppe nicht zu einer abweichenden Bewertung der Empfehlungen.

Tabelle 5.2.2: Empfehlungen zur Lagerungstherapie gemäß der S3-Leitlinie „Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen“ [56]

Themengebiet	Empfehlungen (Stand 2022)
Patient:innen	Wir empfehlen die Bauchlagerung bei invasiv beatmeten Patient:innen mit ARDS und Einschränkung der arteriellen Oxygenierung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$) durchzuführen.
	Wir schlagen vor, die Bauchlagerung nach abdomineller Operation oder Erkrankung sowie bei abdomineller Adipositas nach individueller Abwägung von Nutzen (Verbesserung der Oxygenierung) und Risiko (Erhöhung des intraabdominellen Drucks mit dem Risiko von chirurgischer Komplikation, akutem Nierenversagen oder hypoxischer Hepatitis) zu erwägen.
Zeitpunkt/Anwendungsdauer/Abbruchkriterien	Wir empfehlen die Bauchlagerung frühzeitig zu erwägen und nach Indikationsstellung unverzüglich umzusetzen.
	Wir empfehlen eine Bauchlagerung mindestens 12 h, vorzugsweise 16 h lang durchzuführen.
	Wir schlagen vor, die Bauchlagerung bei anhaltender Verbesserung der Oxygenierung in Rückenlage (4 h nach Rücklagerung: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 150$ bei einem $\text{PEEP} \leq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ und einer $\text{FiO}_2 \leq 0,6$) zu beenden.
	Wir schlagen vor, die Bauchlagerungstherapie zu beenden, sollten mindestens zwei Lagerungsversuche erfolglos geblieben sein.
Risiken der Anwendung Begrenzen und Risiken Abwägen	Wir empfehlen, bei Patient:innen mit Risiko für einen erhöhten intrakraniellen Druck, diesen während der Lagerungsmaßnahme kontinuierlich oder diskontinuierlich in engmaschigen Intervallen zu überwachen. Der Kopf sollte während dieser Maßnahme zentriert positioniert und eine Seitdrehung vermieden werden.
	Wir empfehlen die für Druckulzera gefährdeten Stellen bei Bauchlagerung sorgfältig zu prüfen, um deren erhöhtes Risiko zu minimieren.
	Wir schlagen vor, bei den folgenden Kontraindikationen nur im Einzelfall nach Abwägung von Nutzen und Risiko sowie nach Absprache mit den beteiligten Fachdisziplinen die Bauchlagerung durchzuführen: <ul style="list-style-type: none"> - offenes Abdomen - Wirbelsäuleninstabilität - erhöhter intrakranieller Druck - hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen - Schock
Anwendungsbedingungen	Wir empfehlen für die Beatmung in Bauchlage dieselben Prinzipien einer optimierten Beatmungsstrategie wie für die Rückenlage anzuwenden, einschließlich der lungenprotektiven Limitierung des Tidalvolumens, der Verhinderung von Derekrutierung und der Integration von Spontanatmungsanteilen.
	Wir schlagen vor, Bauchlagerungen auch bei ARDS unter veno-venöser ECMO-Therapie durchzuführen.

Tabelle 5.2.3: Zusammenstellung der für nicht invasiv beatmete Patient:innen relevanten Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patient:innen mit COVID-19, (AWMF Reg.Nr. 113-001, Januar 2024)

Patient: innen	Wir empfehlen bei nicht-invasiv beatmeten Patient:innen mit COVID-19 und akut hypoxischem Lungenversagen Bauchlagerung im Wachzustand durchzuführen (LoE1)
----------------	--

Literatur:

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. Journal of intensive care 2022;10(1):32.

[9] Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2023;24(2):143-168. **(nachträglich hinzugefügt)**

[74] S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen, AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023. 2023. **(nachträglich hinzugefügt)**

[75] Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Dres M, Guerville C, Richard JC, et al. Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe ARDS: The PRONECMO Randomized Clinical Trial. JAMA 2023;330(24):2343-2353. **(nachträglich hinzugefügt)**

[140] Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 AWMF Reg. Nr. 113-001. 2024.

[241] Sud S, Fan E, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Ferguson ND, Combes A, et al. Comparison of venovenous extracorporeal membrane oxygenation, prone position and supine mechanical ventilation for severely hypoxemic acute respiratory distress syndrome: a network meta-analysis. Intensive care medicine 2024;50(7):1021-1034. **(nachträglich hinzugefügt)**

[242] Moran JL, Graham PL. Multivariate Meta-Analysis of the Mortality Effect of Prone Positioning in the Acute Respiratory Distress Syndrome. Journal of intensive care medicine 2021;36(11):1323-1330.

[243] Poole D, Pisa A, Fumagalli R. Prone position for acute respiratory distress syndrome and the hazards of meta-analysis. Pulmonology 2024;30(6):529-536. **(nachträglich hinzugefügt)**

[244] Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 2013;368(23):2159-68.

[245] Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O, et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Respiratory medicine 2022;10(6):573-583.

[246] González-Seguel F, Pinto-Concha JJ, Aranis N, Leppe J. Adverse Events of Prone Positioning in Mechanically Ventilated Adults With ARDS. Respiratory care 2021;66(12):1898-1911.

[247] Cao Z, Yang Z, Liang Z, Cen Q, Zhang Z, Liang H, et al. Prone versus Supine Position Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Emergency medicine international 2020;2020:4973878.

[249] Tong H, Pan F, Zhang X, Jia S, Vashisht R, Chen K, et al. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a prospective multicenter randomized controlled study. Journal of thoracic disease 2024;16(2):1368-1377. **(nachträglich hinzugefügt)**

[267] Papazian L, Schmidt M, Hajage D, Combes A, Petit M, Lebreton G, et al. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine 2022;48(3):270-280.

Praktische Informationen

S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen, AWMF- Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-015> (abgerufen am 25.10.2025)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Bezug zu den internationalen und nationalen Leitlinien

Als Ergebnis der Literaturrecherche liegen Empfehlungen aus internationalen und nationalen Leitlinienprojekten zum Thema Lagerungstherapie von invasiv beatmeten Patienten vor. Dabei handelt es sich um die qualitativ hochwertigen Leitlinien zum ARDS (ARDS Clinical Practice Guideline Japan 2021 [7]) bei erwachsenen Patienten (schwache Empfehlung zugunsten der Bauchlagerung), der ESICM-Leitlinie zum ARDS 2023 [4] (starke Empfehlung zugunsten Bauchlage) und der pädiatrischen PALICC-2 guideline (Bedingte Empfehlung: Keine Empfehlung für o. gegen Bauchlagerung bei pädiatrischen ARDS - Patienten) (PALICC-2 2023 [9]).

Für den eigenen Versorgungsraum verweist unsere Leitliniengruppe zum Thema Bauchlagerung von invasiv beatmeten Patienten auf die S3 Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen (AWMF Reg. Nr. 001-015, Version 3.0, 2023 [74]).

Die ESICM -Leitlinie gibt zudem eine schwache Empfehlung für den Einsatz der Wach-Bauchlagerung bei COVID bedingtem ARDS, um eine mögliche Intubation zu vermeiden und keine Empfehlung zum Einsatz der Wach-Bauchlagerung für den Endpunkt Mortalität. Für den eigenen Versorgungsraum gibt die S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (2024) [140] hier eine starke Empfehlung.

Nutzen

In der systematischen Literaturrecherche wurde als relevante, nach Publikation der S3-Leitlinie zur Lagerungstherapie erschienene Studien mehrere Meta-Analysen sowie eine methodenkritische Überprüfung der bisherigen Meta-Analysen identifiziert und bewertet.

Patientenrelevante Endpunkte waren Sterblichkeit, Kurz- und Langzeit sowie Beatmungsdauer und Behandlungsdauer ITS und Krankenhaus: Bereits in der S3-Leitlinie zur Lagerungstherapie wird zur Problematik der Datengrundlage für die Effekte von Bauchlagerung Stellung genommen. Auffällig sind die aufgrund der erheblichen statistischen und klinischen Heterogenität der verfügbaren Studien je nach Einschlusskriterien und Outcomedefinition diskrepanten Ergebnisse zahlreicher in den letzten Jahren publizierte Meta-Analysen.

So wurde in der aktuellsten Netzwerk-Meta-Analyse von Sud (Sud 2024) [241] für Patient:innen mit schwerem ARDS (P/F<80mmHg) *eine statistisch signifikante Reduktion* der Sterblichkeit in Studien, welche Tidalvolumina von 8-10ml/kg einsetzten, ermittelt (eine absolute Risikoreduktion ist methodisch bedingt nicht darstellbar, Relatives Risiko (RR) **0.78 (95% CI 0.66-0.93)**), während in den Studien, welche Tidalvolumina <8ml/kg verwendeten, der errechnete Effekt ähnlich, aber nicht mehr statistisch signifikant war (RR 0.81, (95% CI 0.63-1.02).

Demgegenüber wurde in der Metaanalyse Moran et al. (2021) [242], welche bereits in der S3-Leitlinie Lagerungstherapie zentral bewertet wurden bei Einschluss aller Studien mit ARDS-Patienten unterschiedlicher Schweregrade, wiederum bei beobachteter kritischer Heterogenität *keine statistisch signifikante Unterschiede in der Sterblichkeit* nach 28-30 Tagen errechnet. Es wurden jedoch folgende Prädiktoren für eine geringere Mortalität identifiziert: Dauer der Bauchlagerung ≥ 12 h (gegenüber < 12), Begrenzung der Tidalvolumina (Durchführung einer lungenprotektiven Beatmung) (gegenüber keiner) und das Vorliegen eines moderaten bis schweren ARDS (PaO₂/FiO₂ < 200 mmHg) (gegenüber allen ARDS-Patient:innen).

Die wesentliche Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse der Meta-Analysen liegt am Ehesten in der erheblichen klinischen Heterogenität der Studien. Eine kritische Überprüfung der Heterogenität der verschiedenen Meta-Analysen zur Bauchlagerung weist nach, dass die nachfolgend dargestellte PROSEVA-Studie sich relevant im Effekt zu der Gesamtheit der restlichen Studien unterscheidet, damit die statistische Heterogenität bedingt und eine gemeinsame Meta-Analyse methodisch als kritisch bzw. inadäquat anzusehen ist Poole 2023 [243].

Da seit der PROSEVA-Studie (Guerin 2013 [244]) keine weiteren vergleichbar hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien zur Bauchlagerung bei der allgemeinen Patient:innepopulation

mit ARDS durchgeführt wurden, **bleibt dieser RCT anhaltend der wichtigste Nachweis eines relevanten Nutzens und wird nachfolgend nochmals kurz dargestellt.** In diesem Multicenter-RCT wurden ARDS-Patient:innen mit einer Beatmungsdauer < 36 h und einem PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg bei einer FiO₂ ≥ 0,6, einem PEEP ≥ 5 cmH₂O und einem Tidalvolumen von ca. 6 ml/kg predicted bodyweight (PBW) eingeschlossen (Guerin 2013 [244]). Patient:innen, welche in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten täglich mindestens 16 h Bauchlagerung.

Die 28-Tage-Mortalität betrug 16,0% in der Interventionsgruppe und 32,8% in der Kontrollgruppe (p<0,001). Die hazard ratio für den Tod in Bauchlage betrug 0,39 (95 % CI, 0,25 bis 0,63). Die 90-Tage-Mortalität betrug 23,6 % in der Interventionsgruppe gegenüber 41,0 % in der Kontrollgruppe (p<0,001) und eine hazard ratio von 0,44 (95%CI 0,29 bis 0,67). Die Rate der erfolgreichen Extubation war in der Bauchgruppe signifikant höher 80,5% vs. 65% (0,45 (95%CI 0,29 bis 0,70)). Die Dauer der invasiven maschinellen Beatmung, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, die Inzidenz eines Pneumothoraxes, die Rate der nichtinvasiven Beatmung nach Extubation und die Tracheotomie rate unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Effekte von Wach-Bauchlagerung

Hierzu wurde als aktuelle Meta-Analyse Li et al. (2022) [245] bewertet: In diese systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurden 29 Studien eingeschlossen. Zehn waren RCTs (1985 Patient:innen) und 19 Beobachtungsstudien (2669 Patient:innen). In zehn RCTs reduzierte die Wach-Bauchlagerung im Vergleich zur Rückenlage signifikant den Bedarf zur Intubation (RR 0,84 [95% CI: 0,72–0,97]). Ein reduzierter Intubationsbedarf zeigte sich bei Patient:innen, die bei der Aufnahme (RR 0,83 [95% CI: 0,71–0,97]) und auf der Intensivstation (RR 0,83 [95% CI: 0,71–0,97]) eine erweiterte Atemunterstützung (d. h. HFNC oder NIV) erhielten, nicht jedoch bei Patient:innen die eine konventionelle Sauerstofftherapie erhielten (RR 0,87 [95% CI: 0,45–1,69]) oder außerhalb einer Intensivstation behandelt wurden (RR 0,88 [95% CI: 0,44–1,76]). Der Einsatz der Wach-Bauchlagerung im Vergleich zur Rückenlagerung reduziert die Mortalität nicht signifikant (RR 1,00 [95% CI: 0,70–1,44]). Auch die Arten der Atemunterstützung bei Aufnahme (erweiterte Atemunterstützung RR 1,23 [95% CI: 0,54–2,80] konventionelle Sauerstofftherapie (RR 1,14 [95% CI: 0,47–2,75]) oder der Ort der Aufnahme (Intensivstation RR 0,90 [95% CI: 0,72–1,13]; RR 0,81 [95% CI: 0,41–1,59]) haben einen Einfluss auf die Mortalität.

Risiko

Als patientenrelevante Endpunkte wurden jegliche unerwünschten Ereignisse, die auf das Lagerungsmanöver zurückzuführen sind (Dislokationen von Devices, Druckulzera etc.) festgelegt.

Bei Patient:innen auf einer Intensivstation werden zur Vermeidung von Komplikationen wie Druckulzerationen einem 2-4 stdl. Positionswechsel empfohlen. Der Einsatz der Bauchlagerung > 12 schließt einen 2-4h Positionswechsel aus. Damit sind Patient:innen in Bauchlagerung einem hohen Risiko für die Entstehung von Druckulzerationen und im Rahmen des Lagerungsmanövers der Diskonnektion oder Dislokation von einliegenden Devices ausgesetzt, da die Bauchlagerung eine Umverteilung des gesamten Körpergewichtes auf Körperpartien, welche bei nicht ARDS-Patienten nicht einer solchen Belastung ausgesetzt sind erfolgt.

2 Aktuelle Meta-Analysen wurden in der systematischen Literaturrecherche identifiziert, welche zum Ausmaß unerwünschter Effekte durch Bauchlagerungstherapien berichten: In der Metaanalyse González-Seguel et al. (2021) [246] (28 Studien mit n= 994 Lagerungsmanövern) traten 37,9 %, Entsättigung, 29,7% Druckgeschwüre, 16,7% Gesichtsoedeme, 15,4% Herzrhythmusstörungen, 10,2% Hypotonien und 8,1% periphere Nervenverletzungen in der Interventionsgruppe auf. Die berichteten Strategien zur Risikominderung während der Bauchlagerung waren abwechselnde Gesichtsrotation (43,9%), die 2 stdl. Mikrolagerung (41,5%) und die Verwendung von Kissen unter Brust und Becken (34,1%). Strategien zur Vermeidung von Komplikationen während des Lagerungsmanövers waren eine Person am Kopf des Patient:innen (56,1%), die Verwendung einer Sicherheitscheckliste vor dem Lagerungsmanöver (43,9 %), die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter (36,6%) und eine adäquate Beatmungsgeräteinstellungen (29,3%).

Eine weitere Metaanalyse Cao et al. (2020) [247] zeigte eine höhere Rate von Komplikationen durch die Bauchlagerung. Die Patient:innen mit Bauchlagerung hatten eine erhöhte Inzidenz für Druckulzeration (RR: 1,23 [95% CI: 1,07–1,42]; p = 0,003), Dislokation von Thoraxdrainagen (RR: 3,14

[95% CI: 1,02–9,69]; $p = 0,047$), Dislokation des Beatmungszuganges (RR: 1,35; [95% CI: 0,47–3,84]; $p=0,579$), ungeplante Extubation (RR: 1,02 [95% CI: 0,73–1,43]; $p=0,906$), Obstruktion des Endotrachealtubus (RR: 2,45 [95% CI: 1,42–4,24]; $p = 0,001$) und Verlust des venösen Zuganges (RR: 1,52 [95% CI: 0,22–10,26]; $p=0,669$).

In der PROSEVA-Studie 2013 [244] wurde zumindest bei den berichteten unerwünschten Ereignissen keine relevante Zunahme durch die Anwendung von Bauchlagerung beobachtet: Intervention- vs. Kontrollgruppe: Cardiac arrest 6,8% vs. 13,5% ($p=0,02$) Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf andere unerwünschte Wirkungen. Ungeplante Extubation 13,3% vs. 10,9%, Hämoptyse, 2,5% vs. 5,2% ET Obstruktion 4,9% vs. 2,2%, Entsättigung 65,4% vs. 71,6% Bradykardie 11% vs. 11,8% und Hypotonie 14,8% vs. 21%.

Unter Berücksichtigung der oben aufgeführten Nutzen- und Schadenbewertung bleiben die generellen Empfehlungen zur Lagerungstherapie aus der S3-Leitlinie Lagerung und Mobilisation erhalten. Ergänzend wird auch die Bauchlagerungstherapie bei wachen Patient:innen mit COVID in Konsens mit der S3-Leitlinie COVID empfohlen. Im Hinblick auf die Anwendungsbedingungen und vor dem Hintergrund, dass seit der PROSEVA-Studie 2013 keine hochwertigen randomisiert-kontrollierten Studien zur Bauchlage bei ARDS gegeben hat, ergibt sich aus den Meta-Analysen von Sud et al. und Moran et al., dass ein besonderes Augenmerk auf die Einhaltung einer optimierten Beatmungsstrategie gelegt werden muss.

Ausnahme und besondere Patient:innengruppen

Studien an Patient:innen unter Therapie mit ECMO haben unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Benefits von Bauchlagen ergeben.

In der Meta-Analyse von Papazian et al. von 2022 [267] wurden 13 Studien mit insgesamt 1836 Patient:innen mit ARDS und Therapie mit ECMO eingeschlossen. Patient:innen mit Bauchlagerung zeigten ein signifikant besseres 28-Tage Überleben (503 von 681 Patient:innen in der Interventionsgruppe [74%; 95% CI 71–77] vs. 450 von 770 Patient:innen in der Kontrollgruppe [58%, 95% CI 55–62]; RR 1.31 [95% CI 1.21–1.41]; I2 22% [95% CI 0–62%]; $P < 0.0001$). Ebenso zeigte sich ein verbessertes Überleben zu späteren Zeitpunkten (60-Tage, 90-Tage, ICU-Überleben und Krankenhausüberleben). Allerdings war die Zeit der invasiven Beatmung in der Interventionsgruppe verlängert (mean difference 11.4 days [95% CI 9.2–13.5]; 0.64 [95% CI 0.50–0.78]; I2 8%; $P < 0.0001$). Auch bei der Subgruppe der Covid-ARDS Patient:innen konnte ein positiver Effekt des 28-Tage-Überlebens beobachtet werden (471 vs. 232 Patient:innen, I2 53%, RR 1.32 [1.15–1.50]).

In der PRONECMO Studie von Schmidt et al. 2023 [75] wurde die Patientensubgruppe mit überwiegend schwerem COVID-ARDS und Behandlung mit ECMO durch die Intervention von im Median 4 [IQR, 4–5] Bauchlagen mit jeweils 16h täglich in den ersten vier Tagen der ECMO Behandlung durchgeführt. Die ARDS-Ätiologie der Patient:innen aus Interventions- und Kontrollgruppe war zu 93% bzw. 94% ein schweres COVID-ARDS und die Rekrutierung fand zwischen März 2021 und Dezember 2021 statt. Der primäre Endpunkt "erfolgreiches ECMO Weaning innerhalb von 60 Tagen nach Randomisierung" wurde von 38 von 86 Patient:innen der Interventionsgruppe (44.2%) und 37 von 84 Patient:innen der Kontrollgruppe (44.0%) erreicht, was keiner signifikanten oder relevanten Risikoreduktion entsprach (risk difference 0,1% [95% CI –14.9%–15.2%], subdistribution hazard ratio, 1.11 [95% CI 0,71–1,75]; $p = 0.64$). Adverse events traten in beiden Gruppen gleichermaßen auf.

In dem RCT von Tong et al. [249] wurden zwischen Juni 2021 und Juli 2023 97 Patient:innen mit VV-ECMO und ARDS (Interventionsgruppe ($n=49$) und Kontrollgruppe ($n=48$)) eingeschlossen. Patient:innen in der Interventionsgruppe erhielten im Median 81 Stunden Bauchlagerung in im Median 5 Lagerungen. Der primäre Endpunkt 30-Tage Überleben war signifikant höher in der Interventionsgruppe (67,3% vs. 45,8%; $P=0,033$) und ebenso waren die sekundären Outcomes "in-hospital" Überleben (61,2% vs. 39,6%; $P=0,033$) und das erfolgreiche ECMO Weaning (77,5% vs. 50,0%; $P=0,005$) signifikant höher und die Dauer der ECMO-Behandlung war signifikant kürzer (10 [8–11] vs. 10 [8–14] days; $P=0,038$). In der Subgruppe der Patient:innen mit COVID-ARDS konnte allerdings in keinen der o.g. Endpunkte ein Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Zu den Komplikationen zählten Druckstellen (5 Patient:innen, 10,2%), ECMO-Fluss ABfälle (3 Patient:innen, 6,1%), Blutdruckabfälle (4 Patient:innen, 8,2%), Blutungen (3 Patient:innen, 6,1%), Dislokation von Tubus oder ZVK (je 1 Patient:in, 2%).

Zusammenfassend konnte ein positiver Effekt auf 30-Tage und Gesamtüberleben sowie erfolgreiche Entwöhnung von ECMO an Patient:innen mit nicht-COVID ARDS und Behandlung mit ECMO beobachtet werden [267] [249]. Für die Kohorte an Patient:innen mit schwerem COVID-ARDS wurden von Tong et al. [249] und Schmidt et al. [75] kein verbessertes Outcome durch Bauchlagen beobachtet.

Wir folgen der Empfehlung der S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation, auch Bauchlagerungen bei Patient:innen mit ECMO-Therapie durchzuführen. Divergenzen ergeben sich bei der Betrachtung der Subgruppe der COVID-Patient:innen mit ECMO, die darauf hindeuten, dass COVID-Patient:innen an ECMO nicht gleichermaßen von der Bauchlage profitieren. In der Meta-Analyse von Papazian et al. [267], die sich überwiegend auf Beobachtungsstudien stützt, hinsichtlich der Bauchlage bei COVID-ARDS Patient:innen mit ECMO ein positiver Effekt auf das 30 Tage Überleben beobachtet werden während in zwei aktuelleren RCTs konnte kein Überlebensvorteil in dieser Subgruppe beobachtet werden. Einschränkend muss man beschreiben, dass es sich um kleine Patientenkohorten (<100) handelt und die Zeit bis zur ersten Bauchlage an ECMO, wobei die ECMO-Therapie erst im Laufe der ersten Woche nach ARDS-Beginn angefangen wurde, nicht genau beschrieben ist. Insbesondere die Lagerungs- und Beatmungstherapie der ersten Woche nach ARDS-Beginn scheint für das Outcome relevant zu sein. Es muss davon ausgegangen werden, dass ein Teil der COVID-ARDS-Patient:innen die 2021 in beiden RCTs rekrutiert wurden, in Frankreich und China nicht gegen COVID geimpft waren.

In Hinblick auf die pathophysiologischen Vorteile, die sich durch die Bauchlage ergeben, folgen wir der S3-Leitlinie Lagerungstherapie und empfehlen unter Berücksichtigung der o.g. Einschlusskriterien die Bauchlage für alle Patient:innen mit ARDS (inklusive COVID).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Qualität der Evidenz wird im Folgenden nur für die neu bewerteten Arbeiten zusammengefasst.

Die Meta-Analyse von Sud et al. 2024 [241] zeigte eine hohe bzw. moderate Vertrauenswürdigkeit für eine verringerte Mortalität durch Bauchlage im Vergleich zur Beatmung mit moderaten und niedrigen Tidalvolumen. Die Netzwerkanalyse für VV-ECMO vs. Bauchlagerung zeigte eine sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit, da nur indirekte Vergleiche möglich waren, keine Verblindung möglich war, und zudem weiten Konfidenzintervalle bestehen.

Die Ergebnisse von Li et al. 2022 zeigten für den Endpunkt Intubation nach Wach-Bauchlage eine sehr geringe Heterogenität - fünf RCTs und fünf Observationsstudien wurden bei signifikantem Publikationsbias und "small-study effects" von der Netzwerkanalyse ausgeschlossen. Adverse events wurden allerdings nur in sieben Studien berichtet, sodass für diesen Endpunkt nur von einer niedrigen Vertrauenswürdigkeit ausgegangen werden kann.

In der PRONECMO Studie von Schmidt et al. und im RCT von Tong et al. war keine Verblindung bezüglich der Intervention möglich. Adverse events wurden beschrieben

In Zusammenschau mit der bereits existierenden Evidenz (insbesondere Guerin 2013) ergibt sich eine moderate Evidenz für eine Anwendung von Bauchlagen bei Patient:innen mit ARDS.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Die Positionierung in die Bauchlage hat vielfältige physiologische Effekte, welche sich positiv auf die respiratorische Situation von Patient:innen mit ARDS und den Krankheitsverlauf auswirken können. Das Leitlinienteam geht davon aus, dass bei korrekter Durchführung mit geschultem Personal nur eine geringe Wahrscheinlichkeit für Komplikationen gegeben ist und durch die vielfältigen (Überlebens-)Vorteile insgesamt aus Sicht der invasiv beatmeten Patient:innen eine deutliche Präferenz für diese Maßnahme bestehen sollte. Wache Patient:innen sind am Prozess aktiv beteiligt und präferieren diese auch, wenn eine Intubation dadurch vermieden werden kann.

Die Leitliniengruppe nimmt aber zudem an, dass innerhalb des Behandlungsteams auch Respekt/Skepsis/Ablehnung im Bezug auf die mit einem zumindest phasenweise hohen Personalbedarf verbundene Therapie auftritt. Dies ist insbesondere bei der Anwendung im Falle von besonders schwer kritisch kranken o. besonders schwer übergewichtigen Patient:innen bzw. in Teams mit geringer Erfahrung in der Lagerungstherapie denkbar.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Das Umlagern des Patienten von der Rückenlage in die Bauchlage ist mit einem höheren Personal- und Zeitaufwand verbunden. Dieser orientiert sich an den körperlichen Maßen des Patient:innen sowie der Komplexität des Lagerungsmanövers (Katheter etc.). Zur Vermeidung lagerungsbedingter Komplikationen sollte die Bauchlagerung auf Intensivstation von qualifiziertem und mit ausreichender personeller Besetzung durchgeführt werden.

Die Wach-Bauchlagerung kann mit Unterstützung des Patienten umgesetzt werden. Die Umsetzung bedarf einer guten Kommunikation mit dem Patienten um den bestmöglichen Komfort und eine ausreichend lange Lagerungszeit zu erreichen.

Die Bauchlagerung ist mit in jeder Klinik vorhandene Lagerungshilfsmittel umsetzbar, daher fallen hier keine zusätzlichen Kosten an.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum Probleme bezüglich der Verteilungsgerechtigkeit gibt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

In den letzten Jahren hat sich die Bauchlagerung zunehmend als konservatives Behandlungskonzept bei der Betreuung von Patient:innen mit ARDS etabliert (s. S3 Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen (2023) [74]).

Die Wach-Bauchlagerung bei COVID 19 Patienten stellt eine weniger aufwendige Maßnahme dar, daher sieht die Leitliniengruppe keine Einschränkungen bzgl. der Annehmbarkeit. Für die Lagerung von Patient:innen mit ECMO ist ein gut ausgebildetes Team notwendig, welches allerdings in den angestrebten Zentren mit ECMO-Therapie vorhanden sein sollte.

Aus Sicht der Leitliniengruppe ist eine konsequente Wissensvermittlung über die zu erwartenden Vorteile der personal- und zeitaufwändigen Bauchlagerung zur Steigerung der Akzeptanz der Bauchlagerung im Behandlungsteam zentral. Dies gilt vor allem bei den am schwersten erkrankten Patient:innen (einschließlich der Behandlung mittels ECMO).

Nicht nur das Behandlungsteam, auch die Patient:innen und, während der Phase der höchsten Krankheitsschwere vor Allem die Angehörigen, sollten regelmäßig über die Risiko-Nutzen-Abwägung der Bauchlagerung informiert werden, insbesondere hinsichtlich der potentiell als entstellend empfundenen druckbedingten Hautläsionen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

In Anbetracht der Tatsache, dass die Bauchlagerung bei einem mittleren bis schweren ARDS empfohlen wird, welches mit einer hohen Mortalität sowie einer ausgeprägten Einschränkung des Gasaustauschs einhergeht und die Patient:innen häufig weitere Begleiterkrankungen haben, gilt es

stets, eine individuelle Evaluation hinsichtlich des potenziellen Nutzens sowie der Risiken vorzunehmen.

Für eine routinemäßige korrekte Durchführung von Bauchlagerungen ist die Aufrechterhaltung eines geschulten Teams notwendig. Dies erfordert, insbesondere bei geringen Fallzahlen der betreffenden Abteilung, regelmäßige theoretische und praktische Fort- bzw. Weiterbildungen.

5.3 Ernährung

Stark

Wir empfehlen eine frühzeitige enterale Ernährung bei Patient:innen, die voraussichtlich länger als 72h invasiv beatmet werden oder ein ARDS haben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 97%, Fachgesellschaften 96%

Literatur:

[6] vans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine 2021;47(11):1181-1247. Pubmed Journal

[29] Singer P. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2021. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substanzieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Die Empfehlung der vorangegangenen Version der Leitlinie wurde in modifizierter Form übernommen. Es finden sich in der aktuellen Literatursuche keine neuen Studien, die den Beginn einer enteralen Ernährung untersuchen. Unsere Empfehlung deckt sich mit anderen aktuellen Leitlinien zur Therapie der Sepsis (S3 LL Sepsis; Surviving Sepsis Campaign 2021) und internationalen Ernährungsleitlinien von kritisch kranken Patient:innen (ASPEN, ESPEN).

Leitlinien

Die aktuellste Leitlinie mit hochwertiger Methodik ist die der Europäischen Gesellschaft für Klinische Ernährung und Metabolismus (ESPEN). Diese empfiehlt bei Intensivpatienten, die sich nicht oral ernähren können, eine frühe enterale Ernährung innerhalb der ersten 48 Stunden (GRADE B). Der enteralen Ernährung soll der Vorzug im Vergleich zur parenteralen Ernährung gegeben werden (GRADE A). Patient:innen mit ECMO Therapie und Bauchlagerung sollen ebenfalls früh enteral ernährt werden (GRADE B).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Leitlinie der ESPEN ist aktuell und methodisch hochwertig. Die Empfehlungen, auf die wir uns stützen, sind mit GoR A oder B bewertet.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Die enterale Ernährung von Intensivpatient:innen ist ein etabliertes Verfahren. Über Jahre hinweg haben verschiedene Leitlinien zur Ernährung von Intensivpatient:innen empfohlen, eine frühzeitige enterale Ernährung zu beginnen. Die Empfehlung stellt in diesem Sinne kein Novum dar sondern eine Fortführung der bestehenden Empfehlungen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es handelt sich um ein etabliertes Verfahren, weswegen keine Ressourcen-Probleme zu erwarten sind.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum Probleme bezüglich der Verteilungsgerechtigkeit entstehen werden.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die enterale Ernährung des Intensivpatient:innen ist ein etabliertes Standardverfahren, sodass hier nicht mit Problemen der Annehmbarkeit gerechnet werden muss.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Der Implementierungserfolg ist abhängig von der Aufmerksamkeit der Behandelnden zu effektiver Dosis/Lauftrate bei Sondenernährung im Kontext von Diagnostik und Interventionen, die zu einer Unterbrechung der Ernährung führen.

Schwach

Wir schlagen vor, in der Frühphase eine niedrigkalorische und in der späten Phase eine normokalorische Ernährungstherapie durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[29] Singer P. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2021. [Pubmed Journal](#)

[130] Stuanı Franzosi O, Delfino von Frankenberg A, Loss SH, Silva Leite Nunes D, Rios Vieira SR. Underfeeding versus full enteral feeding in critically ill patients with acute respiratory failure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutricion hospitalaria* 2017;34(1):19-29. [Pubmed Journal](#)

[131] Reignier J, Plantefeve G, Mira J-P, Argaud L, Asfar P, Aissaoui N, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *The Lancet. Respiratory medicine* 2023;11(7):602-612. [Pubmed Journal](#) **(nachträglich hinzugefügt)**

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Leitlinien

Die aktuelle ESPEN Leitlinie empfiehlt bei kritisch kranken Intensivpatienten, nicht mit einer vollkalorischen Ernährung zu beginnen, um eine Intoleranz bzw. Unverträglichkeit durch eine zu hohe Nährstoffzufuhr (sog. Refeeding-Syndrom) zu vermeiden. Anschließend soll innerhalb von drei bis sieben Tagen ein vollkalorische Ernährung erreicht werden (GRADE A).

Nutzen und Risiko

In der Risiko-Nutzen-Bewertung zur Frage der Energiedosis zeigte eine Meta-Analyse [130] bei beatmeten Intensivpatienten mit fünf Studien und 2432 Patienten keinen Sterblichkeitsunterschied zwischen hypo (sowohl trophische Ernährung als auch moderate Kalorienzufuhr) und isokalorischer Ernährung hinsichtlich der Gesamtmortalität.

In einer Subgruppenanalyse, die moderate enterale Kalorienzufuhr mit vollkalorischer Ernährung vergleicht (drei Studien, 1232 Patienten), zeigt sich für die moderate enterale Kalorienzufuhr im Vergleich zur normokalorischen enteralen Ernährung ein Sterblichkeitsunterschied (17% vs. 30%; relatives Risiko 0,82 [95% Konfidenzintervall 0,68 - 0,98]). Bei Intensivverweildauer, Krankenhausverweildauer und Dauer der mechanischen Beatmung zeigt sich auch unter moderater Ernährung im Vergleich zur vollkalorischen Ernährung kein statistisch signifikanter Unterschied. Risiken für eine moderat-kalorische Ernährung sind nicht beschrieben. Für die hypokalorische Gruppe zeigt sich im Vergleich zur normokalorischen Gruppe ein vermindertes Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Erbrechen, Regurgitation, Einsatz von Prokinetika und Diarrhoe.

Eine post-hoc Analyse des INTACT trials konnte zeigen, dass eine voll- bzw. hochkalorische (≥ 18 kcal/kg/d) in den ersten acht Tagen der Behandlung einer "Acute Lung Injury" mit einer höheren Mortalität einhergeht (HR 1,17; 95% CI 1,07 - 1,28). Von Tag acht an scheint eine normokalorische Ernährung die Mortalität zu senken (HR 0,91; 95% CI 0,83 - 1,00). Darüber hinaus wurden nunmehr die Ergebnisse der NUTRIREA-3 Studie veröffentlicht [131]. Dieser RCT mit 3036 eingeschlossenen Patienten bekräftigt nochmals, dass eine normokalorische Zufuhr bei kritisch kranken, beatmeten Patienten in den ersten sieben Tagen problematisch sein kann. In dieser Studie war der Co-Primäre Endpunkt „Verlegbarkeit von ICU“ statistisch signifikant früher unter einer hypokalorischen Ernährung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Die Meta-Analyse von Franzosi beinhaltet lediglich randomisierte und kontrollierte Studien. Es sind ausschließlich Studien mit beatmete Patienten inkludiert, die eine akute respiratorische Insuffizienz aufweisen. Allerdings beinhaltet die Arbeit lediglich fünf Studien. Diese weisen überwiegend (4 von 5) ein niedriges Bias Risiko auf. Für die Subanalyse, die moderate mit vollkalorischer enteraler Ernährung liegen lediglich 3 Studien vor (2 von 3 mit niedrigem Bias Risiko).

Das INTACT Studie ist monozentrische und randomisiert. Sie vergleicht die intensivierete enterale Ernährung ($>75\%$ des errechneten Kalorien- und Proteinbedarfs) mit der Standardbehandlung bei akutem Lungenversagen. Die Studie wurde bei erhöhter Mortalität der intensivierten Ernährung vorzeitig beendet. Die post-hoc Analyse des INTACT trial (Braunschweig et al. 2017) lässt aufgrund des Studiendesigns keine direkte Kausalität zu, stützt aber die Hypothese der Meta-Analyse.

Aufgrund der geringen Studienanzahl mit relevantem Bias-Risiko in der Subanalyse und des post-hoc-Studiendesigns der INTACT Untersuchung wird die Evidenz als niedrig eingestuft. Auch wenn die NUTRIREA-3 möglicherweise einen Verschiebung in Richtung der hypokalorischen Ernährung unterstützt, war Sie nicht Bestandteil der systematischen Literaturrecherche und wird von daher bei der formalen Bewertung nachrangig betrachtet.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Eine beginnend frühe hypokalorische Ernährung, die im Verlauf auf eine isokalorische Ernährung angepasst wird, könnte Vorteile hinsichtlich des Überlebens bringen. Aus diesem Grund nehmen

wir an, dass Patient:innen mit diesem Vorgehen einverstanden sind. Ferner treten weniger subjektiv unangenehme Ereignisse wie Erbrechen, Regurgitation und Diarrhoe auf, was die Akzeptanz dieser Maßnahme fördert.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Ernährung von intensivpflichtigen Patient:innen ist ein Standardverfahren im deutschsprachigen Raum. Wir rechnen nicht mit Ressourcen-Problemen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Wir rechnen nicht mit Problemen der Verteilungsgerechtigkeit im deutschsprachigen Raum.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Ernährung des Intensivpatienten ist ein Standardverfahren. U.a. die ESPEN Leitlinie empfiehlt bereits diese Maßnahmen in ihrer Ernährungsleitlinie in der Intensivmedizin. Aus diesen Gründen rechnen wir nicht mit Problemen der Annehmbarkeit.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Der Implementierungserfolg ist abhängig von der Aufmerksamkeit der Behandelnden zu effektiver Dosis/Laufrate bei Sondenernährung im Kontext von Diagnostik und Interventionen, die zu einer Unterbrechung der Ernährung führen.

Schwach

Wir schlagen vor: Keine routinemäßige enterale Ernährung mit hoher Energiedichte für invasiv beatmete Patient:innen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[132] Schneeweiss M, Wewalka M, Zauner C. Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill. The New England journal of medicine 2019;380(5):498. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Die TARGET Studie randomisierte 3957 kritisch kranke Intensivpatienten zu einer Ernährung mit hoher Energiedichte (1,5 kcal/mL) und normaler Energiedichte (1kcal/mL). Hierbei zeigte sich kein Mortalitätsunterschied in den Gruppen (90 Tage Sterblichkeit absolut 26,8% vs. 25,7%; 28 Tage Sterblichkeit 22,9% vs. 23%).

Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Häufigkeit und Dauer von Organunterstützungsverfahren (Beatmung, Vasopressoren, Hämodialyse) oder Rate an positiven Blutkulturen oder Häufigkeit für antibiotische Therapie.

Risiken höhere Energiedichte: Für eine höhere Energiedichte gibt es eine erhöhte Rate an gastrointestinaler Intoleranz mit erhöhtem gastralen Restvolumen (250ml vs 180ml), Regurgitation und Erbrechen (18,9% vs. 15,7%), Einsatz von Prokinetika (47,4% vs. 39,6%), Patienten mit Insulinbedarf (55,8% vs. 49%) und Blutzuckerwerten (225,2mg/dl vs. 212,6mg/dl).

**Vertrauenswürdigkeit
der Evidenz**

Hoch

Es handelt sich um eine große multi-zentrische randomisierte, doppel-blinde Studie mit geringer Ausfallrate, die korrekt durchgeführt wurde.

**Wertvorstellungen
und Präferenzen**

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Hinsichtlich der Ernährungsintoleranz ist zu erwarten, dass eine Ernährungsformulierung mit hoher Energiedichte nicht gewünscht ist.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da auf Standardernährungslösungen bzw. Sondenkost zurückgegriffen wird, sind Ressourcen Probleme nicht zu erwarten.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass im deutschsprachigen Raum Probleme bei der Verteilungsgerechtigkeit auftreten werden.

Annehmbarkeit

Die Intervention wird wahrscheinlich schlecht angenommen

Aufgrund der gastrointestinalen Intoleranz wird die Intervention wahrscheinlich schlecht angenommen.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist anzunehmen, dass im deutschsprachigen Raum Zugriff auf enterale Ernährungslösungen mit normaler Energiedichte besteht und kein Problem der Umsetzbarkeit besteht.

Unveränderte Empfehlung: Wir können aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse keine Empfehlung für oder gegen eine routinemäßige Anwendung immunmodulierender Ernährungslösung mittels antiinflammatorischer Lipide oder Antioxidantien bei Patient:innen mit ARDS abgeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[133] Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, Grocott MP, Calder PC. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2019;1(1):CD012041. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden Es existieren mehrere Meta-Analysen von sehr unterschiedlicher Qualität zur Immunonutrition. Eine Meta-Analyse beinhaltet alle Studien, die in den anderen Analysen nur anteilig eingeschlossen wurde (Dushianthan et al. 2019). Die Gesamtsterblichkeit (10 Studien mit 1015 Patienten) zeigt keinen Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle. Die 28 Tage Mortalität ist zwar für die Intervention geringer (6 Studien, 466 Patienten; 24% vs. 37%), allerdings bei erheblichen Risiko für einen Bias durch eine niedrige Patientenzahl, hoher Heterogenität und Indirektheit. Ferner wurden die Daten über das fixed effects Modell berechnet, was eine Generalisierbarkeit der Daten nicht zulässt. Weitere Ergebnisparameter wie Intensivverweildauer (8 Studien, 639 Patienten; mean difference -3,09 Tage), Beatmungsdauer (7 Studien, 581 Patienten; mean difference -2,24 Tage), Oxygenierung an Tag 4 (8 Studien, 676 Patienten; mean difference PaO₂/FiO₂ 38,88) oder Oxygenierung an Tag 7 (9 Studien, 465 Patienten; mean difference PaO₂/FiO₂ 23,44) zeigen zwar einen Vorteil für die Immunonutrition, allerdings mit einem sehr hohen Bias Risiko aufgrund von geringer Patientenzahl, Inkonsistenz durch klinische und methodische Heterogenität und Indirektheit und teils fehlender Generalisierbarkeit durch die statistische Methode (fixed effects Modell). Das nachträglich berechnete Vorhersageintervall (prediction intervall) zeigt, dass ein Teil der Patienten dennoch Schaden durch die Intervention nimmt (Intensivverweildauer, Oxygenierung).

In Widerspruch hierzu zeigt die Kontrollgruppen einen Vorteil für Intensiv-freie Tage (5 Studien, 607 Patienten; mean difference 3,44 Tage) und Beatmungs-freie Tage (6 Studien, 665 Patienten; mittlere Differenz 2,15 Tage).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Die umfassendste Meta-Analyse zeigt hohe Heterogenität, Indirektheit, hohes Bias Risiko inkludierter Studien und methodische Schwächen. Aus diesem Grund ist die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als "sehr niedrig" eingestuft.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Bei fehlendem Nutzen und möglichem Schaden durch die Intervention wird diese von der Mehrheit der Patienten hochwahrscheinlich abgelehnt werden.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Keine Probleme erwartet.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Keine Probleme erwartet.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die Empfehlung unverändert geblieben ist, wird mit keinen Problemen bei der Annehmbarkeit gerechnet.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die Empfehlung unverändert geblieben ist, wird mit keinen Problemen bei der Umsetzbarkeit gerechnet.

5.4 Prävention von VAP/VAE

Schwache Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor: Keine routinemäßige Durchführung einer SDD.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: gering

Konsensstärke: Delegierte 84%, Fachgesellschaften 91%

Literatur:

[28] Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, Garside T, Vlok R, Mahendran S, et al. Association Between Selective Decontamination of the Digestive Tract and In-Hospital Mortality in Intensive Care Unit Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2022;328(19):1922-1934. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Evidenzgrundlage

Zur Nutzen-Schaden-Bewertung wird im Folgenden die aktuellste Systematic Review und Meta-Analyse zur SDD als VAP-Prävention von hoher methodischer Qualität, [28], primär herangezogen. Auf zwei weitere Systematic Reviews aus 2022, welche nicht durch Hammond et al. (2022) erfasst wurden, kann bei klaren methodischen Defiziten bzw. Rückzug der Publikation nicht verwiesen werden.

Nutzen

Hammond et al. (2022) [28] leiten ausgehend von 30 eingeschlossenen RCTs mit 24034 Teilnehmenden ab, dass ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten bei Anwendung von SDD (RR 0,91, 95% CI 0,82 bis 0,99; I2 = 33,9%) besteht. Die A-posteriori Wahrscheinlichkeit, dass SDD die intrahospitale Sterblichkeit reduziert, beträgt 99,3%. Die absolute Risikoreduktion beträgt 29 Todesfälle weniger pro 1000 Intensivstationspatienten bei Anwendung von SDD (95% CI 4 bis 55 pro 1000 Patienten). **In der Subgruppenanalyse zeigt sich dieser Überlebensvorteil jedoch ausschließlich in Studien mit Gabe von i.v. Antibiotika** (RR 0,84; 95% CI 0,74 bis 0,94), nicht aber ohne i.v. Antibiotika (RR 1,01; 95% CI 0,91 bis 1,11). Neben 29 kleineren RCTs mit individualisierten Patientendaten sind mit de Smet et al. (2009), Wittekamp et al. (2018) sowie SuDDICU et al. (2022) drei große cluster-randomisierten Cross-over RCTs, welche in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden bei Hammond et al. (2022) eingeschlossen. In einer weiteren Subgruppenanalyse zum Vergleich der Ergebnisse der meist älteren RCTs mit den 3 großen cluster-randomisierten RCTs ist für der **positive Effekt ausschließlich bei den auf deutliche geringeren Fallzahlen basierenden RCTs** mit individuellen Patientendaten nachweisbar.

Zu den einzelnen Cluster-RCTs: Während de Smet et al. (2009) einen signifikanten Überlebensvorteil (Sterblichkeitsreduktion um 3%) bei Anwendung von SDD in den Niederlanden (Studienzeitraum 2004-2006) zeigt, ergibt sich bei den aktuellsten Anwendungen des gleichen Studiendesigns in anderen europäischen Ländern durchgeführten Studie von Wittekamp et al. (2018) kein Unterschied im Überleben zwischen Interventions- (mit SDD) und Kontrollgruppe. In der aktuellsten hochwertigen Studie SuDDICU et al. (2022) aus Australien und Neuseeland war bei der Anwendung von SDD invasiv beatmeten Patienten ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil nachweisbar, die Autoren der Studie verweisen jedoch auf den im statistischen im Vertrauensbereich liegenden relevanten

möglichen klinischen Nutzen (Risikoreduktion der Sterblichkeit von 29,1 auf 27,0 %, ARR -1,7% (95%CI -4,8 bis + 1,3%).

Aus Deutschland liegen drei kleinere ältere RCTs mit widersprüchlichen Ergebnissen vor, bei denen Unertl et al. (1987) und Abele-Horn et al. (1997) bei sehr kleinen Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen SDD und Placebo finden, bei Krueger et al. (2002) zeigt sich ein Überlebensvorteil der SDD-Gruppe.

Risiko

Die Selektion multiresistenter Erreger durch eine Ausweitung von topischer bzw. systemischer Antibiotika-Therapie wird im Allgemeinen als das wichtigste potentielle Risiko angesehen.

Aus der Datenaufarbeitung der Systematic Review Hammond et al. (2022) ergibt sich dafür jedoch bisher kein sicherer Nachweis, die Autoren beurteilen die Sicherheit der Evidenz hierfür als sehr gering. Bei de Smet et al. (2009) zeigten sich unter SDD geringere Kolonisationsraten mit multiresistenten Erregern, wobei hier auch angemerkt werden muss, dass sich in dieser Studie unter SDD ein insgesamt verringerter Einsatz i.v. Antibiotika zeigt.

An weiterem Risiko wird bei de Smet et al. (2009) eine oropharyngeale Obstruktion durch die SDD-Medikation beschrieben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zu den Sterblichkeitsdaten der aufgeführten aktuellsten Cluster-RCT schätzt die Autorengruppe als moderat ein, da lediglich der Unterschied des Versorgungsraum eine mögliche Einschränkung der Übertragbarkeit darstellt.

Die Vertrauenswürdigkeit in den Gesamteffektschätzer der Meta-Analyse zu Sterblichkeit, welcher in seiner Ausrichtung im Wesentlichen durch eine Vielzahl kleiner, älterer RCT mit individuellen Patientendaten bestimmt wird (s. subgruppenanalyse eFigure 3, Supplement zu [28] schätzt die Leitliniengruppe aber als sehr gering ein, aufgrund von erheblicher Indirektheit (veraltete Behandlungsstandards) und Impräzision (geringe Studiengröße der Mehrzahl der Studien).

Die Vertrauenswürdigkeit zur Abschätzung eines möglichen Schadens (Zunahme von MRE) bewertet die Leitliniengruppe analog zu Hammond 2022 als sehr niedrig aufgrund der unvollständigen Erfassung bzw. heterogenen Methodik der Erfassung der Daten (Bias-Risiko).

Insgesamt schätzt die Leitliniengruppe die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zur Fragestellung aufgrund von Indirektheit und Impräzision.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten zur Anwendung einer SDD vor. Erfahrung der Leitlinienautoren aus dem klinischen Alltag lassen jedoch folgenden Schluss zu: Aus Sicht der Patienten bestehen oft Vorbehalte gegenüber dem Einsatz von Antibiotika sowie Ängste vor einer Selektionierung von und Kolonisierung mit resistenten Bakterien. Daher kann eine Patientenpräferenz gegen den Einsatz von SDD angenommen werden. Inwieweit eine solchen mit Daten, dass unter SDD weniger intravenöse Antibiotika eingesetzt werden, begegnet werden kann, ist unklar

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die in den Studien zur Dekontamination systemisch und / oder topisch eingesetzten Antiinfektiva Cefotaxim, Gentamicin, Tobramycin, Colistin, Amphotericin B und Nystatin sind kostengünstig und im deutschsprachigen Raum flächendeckend verfügbar

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Es ist anzunehmen, dass die notwendigen Antibiotika im deutschsprachigen Raum jedem Patienten und jedem Krankenhaus zu Verfügung stehen. Potentiell erleiden andere Patienten bei Selektion resistenter Bakterien durch SDD einen Schaden durch Kolonisation und Infektion durch diese, wobei keine systematischen Untersuchungen dieses Aspekts vorliegen.

Annehmbarkeit

Die Intervention wird wahrscheinlich schlecht angenommen

Die Annehmbarkeit der SDD, für welche der routinemäßige Einsatz von als Reserveantibiotika geltenden Antiinfektiva bzw. Antiinfektiva mit strenger Indikationsstellung notwendig ist, ist in Zeiten der zunehmenden Verschärfung der Resistenzentwicklung von Bakterien und dem wachsenden Bedarf des Einsatzes der Reserveantibiotika als letzte therapeutische Instanz als kritisch einzustufen. Es ist mit vielen Vorbehalten zu rechnen, diese wertvollen Reservetherapeutika als präventive Maßnahme einzusetzen.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Zum Aspekt der Umsetzbarkeit liegt keine systematische Erfassung vor. Aufgrund des mäßigen Verabreichungsaufwands systemisch bzw. topisch gemeinsam mit der enteralen Ernährung via nasogastraler Sonde ist von keinem relevanten Umsetzbarkeitsproblemen im Rahmen der bestehenden Intensivtherapie auszugehen.

Schwach

Wir schlagen vor, Endotrachealtuben oder Trachealkanülen mit subglottischer Absaugung bei invasiv beatmeten Patient:innen im Erwachsenenalter mit einer zu erwartenden Beatmungsdauer von >48h einzusetzen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 96%

Literatur:

[71] Pozuelo-Carrascosa DP, Herráiz-Adillo Á, Alvarez-Bueno C, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 2020;29(155). Pubmed Journal

[72] Mao Z, Gao L, Wang G, Liu C, Zhao Y, Gu W, et al. Subglottic secretion suction for preventing ventilator-associated pneumonia: an updated meta-analysis and trial sequential analysis. Critical care (London, England) 2016;20(1):353. Pubmed

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Der Nutzen einer subglottischen Absaugung zur Verhinderung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie zeigte sich in zahlreichen randomisiert-kontrollierten Studien sowie in verschiedenen Metaanalysen.

Eine Metaanalyse schien zunächst auch durch Einsatz einer subglottischen Absaugung einen Vorteil in Bezug auf die Mortalität zu haben (Pozuelo et al., 2020) [50]. Die Autoren mussten jedoch in einem Erratum einräumen, dass sie in ihrer Metaanalyse einen Datensatz doppelt eingebracht hatten. Nach Korrektur ergab sich kein signifikanter Effekt der subglottischen Absaugung mehr auf die Mortalität. Die Autoren folgern, dass ein deutlicher Trend sichtbar war, aber der Stichprobenumfang

möglicherweise noch zu gering ist. Sollte ein Effekt auf die Mortalität nachweisbar sein, würde die Empfehlung für die Ausführung einer subglottischen Absaugung in Zukunft deutlicher formuliert werden, als es nun möglich ist.

Bezüglich der VAP-Rate zeigen Metaanalysen einen signifikanten Reduktionseffekt durch eine subglottische Absaugung. Mao et al., 2016 [51] (relative risk (RR) 0.54, 95 % confidence interval (CI) 0.40–0.74; $p < 0.00001$), Pozuelo et al., 2020 [50]: (RR 0.60, 95% CI 0.53–0.68, $p < 0.001$)

Die Studien unterscheiden nicht zwischen intermittierender (und händischen) und kontinuierlichen Absaugung.

Eine kontinuierliche maschinelle Absaugung könnte durch den Saugdruck Verletzung an der Schleimhaut des subglottischen Raumes verursachen. Eine händische Absaugung erfordert die Kontrolle des aufgewendeten Saugdruckes.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Pozuelo et al. ist eine methodisch hochwertige Metaanalyse mit insgesamt hoher Aussagesicherheit bezüglich beatmungsassoziierter Pneumonie bei nicht überzeugender Aussage zur Mortalität. Auch weitere Metaanalysen (Mao et al. Hunag et al.) überzeugen methodisch hinsichtlich ihrer Aussage der Reduktion der VAP-Rate bei Verwendung einer subglottischen Absaugung. Auf Grund der eingeschränkten Aussagekraft und nach dem Erratum durch Pzuelo et al. erfolgte die Abstufung des Evidenzniveaus.

Unklar bleibt bislang der Einfluss auf die Mortalität. Die nicht signifikante Reduktion der VAPs bei nicht-fermentierenden Gram-negativen Erregern von VAPs ist weniger überzeugend und in anderen Metaanalysen so bislang nicht beschrieben (Huang et al.). Für die Wertung der Präventionsmaßnahme grenzt dieses Ergebnis die Anwendbarkeit aber nicht ein, da einerseits Gram- positive Erreger bei VAPs zu einer signifikanten Reduktion führen und andererseits zum Zeitpunkt der Intubation und damit auch Auswahl des Endotrachealtubus die Besiedlung des Patienten noch nicht ermittelt ist/wurde oder feststeht.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung den Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten zur Anwendung der subglottischen Absaugung im Zusammenhang mit invasiver Beatmung vor. Erfahrung der Leitlinienautoren aus dem klinischen Alltag lassen jedoch folgenden Schluss zu:

Aus Sicht der Patienten bestehen mutmaßlich geringe Vorbehalte gegenüber einer subglottischen Absaugung, da der Patient das Verfahren möglicherweise gar nicht wahrnehmen kann. Eine subglottische Absaugung ist sicherlich weniger einschränkend als eine endotracheale Absaugung.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Für eine kontinuierliche subglottische Absaugung sind spezielle Niederdruck-Absaugungen erforderlich. Diese stellen einen nicht unerheblichen Kostenfaktor dar. Da aber auch händisch intermittierend abgesaugt werden kann und es bislang keine Evidenz für oder wider das jeweilige Verfahren gibt, kann auf das kontinuierliche Absaugen verzichtet werden. Die Kosten für Tuben mit subglottischem Absaugkanal sind teilweise doppelt so hoch wie konventionelle Tuben.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass Saugvorrichtungen für eine kontinuierliche subglottische Absaugung im deutschsprachigen Raum

aktuell nicht in jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen. Es kann hingegen auf eine manuelle Absaugung ausgewichen werden.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Zum Aspekt der Annehmbarkeit liegt keine systematische Erfassung vor. Auf Basis der Einschätzung der Autor:innen ist von keinen relevanten Akzeptanzproblemen bei subglottischer Absaugung auszugehen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Zum Aspekt der Umsetzbarkeit liegt keine systematische Erfassung vor. Die Implementierung sollte interprofessionell die Indikationsfindung und das Management berücksichtigen.

Eine aktive Implementierung sollte in Bereichen stattfinden, in denen häufig intubiert wird, aber die Patienten nur passager versorgt werden (bspw. Spezifisch OP Bereiche, Notaufnahme, Rettungsdienst, etc.) und mutmaßlich länger als 48h beatmet werden müssen.

Aufgrund einer, nach Abschluss von Literaturrecherche und -bewertung sowie Erstellung und Abstimmung der Empfehlung erschienenen, großen RCT [312] entscheidet sich die Leitliniengruppe zur erneuten Überarbeitung dieser Empfehlung. Diese ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Konsultationsfassung noch nicht abgeschlossen.

Schlüssempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Keine routinemäßige Gabe von H2-Blockern o. PPI zur Stressulcusprophylaxe bei invasiv beatmeten Patienten.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz:

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Starke Empfehlung gegen

Schlüssempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz einer geschlossenen Absaugung bei invasiv beatmeten Patient:innen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 88%, Fachgesellschaften 77%

Literatur:

[63] Sanaie S, Rahnemayan S, Javan S, Shadvar K, Saghaleini S-H, Mahmoodpoor A. Comparison of Closed vs Open Suction in Prevention of Ventilator-associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine 2022;26(7):839-845. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

In einem hochwertigen systematischen Review von Sanaie 2022 [42] konnte kein Effekt auf die Sterblichkeit demonstriert werden. Es zeigte sich eine OR von 1.57 zur Reduktion der VAP Rate.

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse, der unterschiedlichen VAP Definitionen in den Studien und dem Bias Risiko ist dieser Effekt als unsicher einzuschätzen. Der Kontaminationsschutz des Personals wurde nicht untersucht. In der Kontrollgruppe erfolgte das Absaugen unter sterilen Kautelen mit Einwegabsaugkathetern.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Die Ergebnisse der inkludierten Studien waren heterogen und wiesen ein hohes Risiko für Bias auf, sodass hier insbesondere qualitativ hochwertige Studien mit dem Verwenden einer normierten VAP Definition und dem Verwenden weiterer Outcome-relevanter Endpunkte notwendig sind (Beatmungsdauer bzw. beatmungsfreie Tage, ITS Verweildauer, Krankenhausverweildauer, Sterblichkeit), um den klinischen Effekt dieser Intervention besser abschätzen zu können.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Hierzu gibt es keine Untersuchungen. Für Patienten ist aus Sicht der Leitliniengruppe keine Präferenz zu erwarten. Pflegekräfte könnten aufgrund der einfachen Handhabung und des mutmaßlich höheren Kontaminationsschutz eine geschlossene Absaugung bevorzugen.

Ressourcen

Wichtige Probleme

Die geschlossene Absaugung ist kostenintensiver. Dieser Effekt könnte bei der Notwendigkeit des häufigeren Absaugens relativiert werden. Das geschlossene Absaugsystem muss zur Vermeidung einer Kontamination regelmäßig gewechselt werden

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der Leitliniengruppe ist aus der Empfehlung kein relevantes Problem zu erwarten.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der der Leitliniengruppe keine relevanten Probleme zu erwarten.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der der Leitliniengruppe keine relevanten Probleme zu erwarten.

Unveränderte Empfehlung: Wir können keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von aktiver o. passiver Atemgasbefeuchtung zur Verminderung der VAP-Rate bei invasiv beatmeten Patient:innen abgeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 95%

Literatur:

[64] Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2015;60(1):64-75. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Es gibt keinen bewiesenen Vorteil einer aktiven Befeuchtung verglichen mit passiver Befeuchtung bei invasiv beatmeten Patienten bezüglich der Entstehen einer Ventilator assoziierten Pneumonie oder gar einen Effekt auf die Sterblichkeit von invasiv beatmeten Patient:innen. [43]

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Ein systematisches Review aus 2015 [43] konnte bei 2431 Patient:innen keinen Effekt auf die Sterblichkeit nachweisen. Das Review zeichnet sich durch eine hochwertige Methodik aus. Die inkludierten Studien hatten ein moderates Risiko für Bias. Nach diesem Review hat unsere systematische Suche keine weiteren Studien mit dieser Fragestellung identifiziert.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Aus Patient:innenperspektive sollten sich hier weder für aktive noch passive Befeuchtung Präferenzen ableiten lassen.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Anwendung als auch die begleitenden Kosten sind bei HME Filter (=passive Befeuchtung) deutlich geringer als bei einer aktiven Befeuchtung.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der Leitliniengruppe sind hier keine relevanten Probleme zu erwarten.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Anwendung der aktiven Befeuchtung erscheint aufwendiger. Neben den apparativen Aspekten spielt auch die Personalschulung eine Rolle. Dies lässt aus der Erfahrung annehmen, dass die Annehmbarkeit von HME Filter besser wäre. Dies wurde nach dem Wissen der Leitliniengruppe nicht untersucht.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Anwendung des HME Filters (=passive Befeuchtung) könnte aufgrund geringerer apparativer Anforderungen einfacher sein.

Stark

Wir empfehlen bei intubierten Patient:innen eine Oberkörperhochlagerung $\geq 40^\circ$ unter Abwägung möglicher hämodynamischer Nebenwirkungen und eines erhöhten Risikos von Druckulzera.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch

Konsensstärke: Delegierte 96%, Fachgesellschaften 91%

Literatur:

[74] S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen, AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023. 2023. Website (**nachträglich hinzugefügt**)

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Substanzieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Leitlinien

Die Empfehlung wurde aus der S3 Leitlinie "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" übernommen.

Nutzen und Risiko

In mehrere systematischen Reviews konnte redundant ein Effekt auf die VAP Rate gezeigt werden. Zuletzt konnte hier auch noch einmal ein additiver Effekt bei der OK Hochlagerung 45° vs. 30° detektiert werden. Als Ergebnis zeigte sich die Inzidenz einer VAP signifikant geringer (OR 0,48; 95%CI 0,28 bis 0,84; $p = 0,009$), zu Lasten einer höheren Rate von Dekubitalulzera a (OR 1,88; 95%CI 1,05 bis 3,36, $p = 0,03$). Auf andere Outcomeparameter konnte kein Effekt gezeigt werden (insbesondere Sterblichkeit, ICU Verweildauer). In der aktuellsten Metaanalyse konnte eine Reduktion der Beatmungstage nachgewiesen werden: MD -3,26; 95%CIb-6,31 bis -0,20.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Die Vertrauenswürdigkeit zum Nutzen der Oberkörperhochlage auf die Reduktion der VAP ist hoch. Die Ergebnisse zeigen sich konsistent.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Patient:innen in der individuellen Situation könnten ggf. aufgrund einer eingeschränkten Compliance bzw. Diskomfort eine andere Lagerungsform favorisieren, sodass die individuelle Umsetzung dieser Maßnahme eine Aufgabe an das gesamte Behandlungsteam darstellt.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der Leitliniengruppe keine aufwendigen Ressourcen notwendig. Multipel verstellbare Patientenbetten und ggf. integrierte Winkelmesser sollten im deutschsprachigen Raum zur Standardausrüstung gehören.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der Leitliniengruppe im deutschsprachigen Versorgungsraum nicht relevant.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Hier sind keine Bedenken zu erwarten.

Umsetzbarkeit

Die Intervention ist wahrscheinlich schwierig in der Umsetzung

Hier spielen verschiedene Aspekte eine Rolle. Vordergründig sind hier Patient:innen seitige Faktoren zu nennen, die ggf. eine eingeschränkte Compliance oder aber auch Risikofaktoren für eine erhöhte Druckulzerarisiko mit sich bringen. Für die weitere Umsetzung ist zu dem die Kommunikation und Umsetzung des festgelegten Lagerungsziels vom gesamten Behandlungsteam notwendig. Der Einsatz von Winkelmessern, die in das Bett integriert sind, ist eine sinnvolle Maßnahme um die Umsetzung der Maßnahme schnell und jederzeit zu überprüfen.

Stark

Wir empfehlen den Einsatz eines Interventions-Bündels zur Prävention einer VAP.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch

Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 95%

Literatur:

[124] Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Ventilator Bundle and Its Effects on Mortality Among ICU Patients: A Meta-Analysis. Critical care medicine 2018;46(7):1167-1174. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Evidenzgrundlage

Zur Risiko-Nutzen-Bewertung wird im Folgenden ausschließlich Bezug auf die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Pileggi et al. (2018) genommen, da diese die aktuellste und methodisch hochwertige Ergebniszusammenfassung über die Effekte von Interventionsbündeln zur Prophylaxe einer VAP darstellt. Untersuchte Endpunkte sind die Mortalitätsrate bei invasiv beatmeten, kritisch Kranken und Compliance der Umsetzung der Bündel sowie verlässliche weitere Outcomeparameter wie Beatmungsdauer und Verweildauer auf der Intensivstation.

Nutzen und Risiko

Die Einführung eines Interventionsbündels reduziert die Sterblichkeit signifikant, die gepoolte Odds Ratio (OR) im Vergleich der Gruppe mit der Einführung des Bündels mit der Kontrollgruppe betrug 0,90 (95 % KI, 0,84-0,97) bei geringer klinischer Heterogenität ($p = 0,304$; $I^2 = 14$ %).

Demgegenüber liegt in der Analyse, die sich auf Studien beschränkt, in denen keine evidenzbasierte Praktiken zur VAP-Prävention erwähnt werden, die gepoolte OR bei 0,86 (95% CI, 0,76-0,96). Wohingegen es keine signifikante Senkung der Sterblichkeitsrate mehr gibt, wenn evidenzbasierte Praktiken zur VAP-Prävention bereits durchgeführt werden (OR, 0,94; 95% CI, 0,85-1,03). In jedem Fall gibt es keine Hinweise der Intervention für einen Schaden, sondern unterstützt die Reduktion der Sterblichkeit durch Präventionsmaßnahmen.

Bei der Untersuchung aller eingeschlossenen Studien konnte keine signifikante Rolle der Compliance nachgewiesen werden, da sowohl in Studien mit hoher (OR, 0,92; 95% CI, 0,84-1,00) als auch mit niedriger Compliance (OR, 0,90; 95% CI, 0,76-1,07) keine signifikante Verringerung bezüglich der Mortalität zu verzeichnen ist. Allerdings zeigen Bündelstrategien mit evidenzbasierten Interventionen ein größeres Konfidenzintervall (CO 0,87-1,07). Somit kann Aussage zur Compliance durch verschiedene Anwendungen bzw. Anzahl von Interventionen zur Prophylaxe einer VAP in den untersuchten Studien beeinflusst sein.

Trotzdem zeigt die Analyse von Pileggi et al. (2018), dass durch die gezielte Implementierung von gebündelten evidenzbasierten therapeutischen und pflegerischen Interventionen ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko erzielt werden kann (OR, 0,87; 95% CI, 0,77-0,99). Da Einzelkomponenten der VAP Prophylaxe schon Einzug in die klinische Praxis im deutschsprachigen Raum gefunden haben, ist bei der Implementierung von Interventionsbündeln von einem erhöhten Nutzen für die Patienten auszugehen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Die Arbeit von Pileggi et al. (2018) ist eine methodisch hochwertige systematische Übersichtsarbeit mit anschließender Metaanalyse, die den Einfluss auf den Endpunkt Mortalität belegt.

Eine Limitierung der Arbeit besteht im Einschluss von überwiegend Vorher-Nachher Studien. Dieses Studiendesign ist anfällig für Verzerrungen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die analysierten Ergebnisse, nach der Intervention, die Folge von anderen Veränderungen und Anpassungen in Therapie und Pflege der invasiv beatmeten Patienten sind oder diese beeinflusst haben.

Darüber hinaus sind häufig Vorher – Nachher Studien in bestimmten klinischen Situationen die einzige Möglichkeit, bei Anwendung etablierter Best Practice (Standardtherapie), die Wirksamkeit von Interventionen zu bewerten. Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie ist die breit gefächerte Suchstrategie, die umfassend gewählten validen Bewertungsinstrumente und eine niedrige Heterogenität der eingeschlossenen Studien.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten zu gebündelten prophylaktischen Interventionen bezüglich einer Prophylaxe der VAP vor. Erfahrung der Leitlinienautor:innen aus dem klinischen Alltag lassen jedoch folgenden Schluss zu:

Aus Sicht der Patient:innen bestehen oft Ängste und Sorgen über die Folgen einer invasiven Beatmung, hinsichtlich der Entwicklung einer Pneumonie, einer Verschlechterung der Atmungssituation, bis hin zum Tod. Darüber hinaus über weiterreichende Auswirkungen der invasiven Beatmung auf das Langzeitergebnis und Lebensqualität. Berichte aus der COVID-19-Pandemie haben das Bild der Vulnerabilität und Abhängigkeit in einer Beatmungssituation für viele Menschen nachhaltig geprägt.

Präventionsmaßnahmen gegen "gefürchtete" Pneumonien, die mit erhöhter Sterblichkeit verbunden sind, werden unbedingt gewünscht, wenn diese nicht zum Schaden sind.

Patient:innen und deren Angehörige möchten sicher sein, dass Maßnahmen ergriffen werden, um ein zusätzliches Risiko von Folgeschäden zu verhindern. Daher kann eine Patientenpräferenz zugunsten einer Implementierung von Interventionsbündeln zur Prophylaxe einer VAP angenommen werden.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Einzelne therapeutische und pflegerische Komponenten eines Interventionsbündels zur Verhinderung von Komplikationen, welche die Diagnose einer VAP begünstigen könnten, werden routinemäßig im deutschsprachigen Raum angewandt und erfordern, jede für sich, entsprechende personelle Ressourcen. Um diese standardisiert und in gebündelter Form einzuführen, sowie die Implementierungsbereitschaft der Mitarbeitenden zu fördern, sollten weiterhin erforderliche personelle Ressourcen zur Vorbereitung, Einführung, Begleitung und Evaluation in Ausbildung und Praxis zur Verfügung gestellt werden, wobei aber in Summe Ressourcen gebündelt werden.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass evidenzbasierte, standardisierte Interventionsbündel zur Prophylaxe der VAP im deutschsprachigen Raum bei jedem invasiv beatmeten Patienten und in jedem Krankenhaus routinemäßig durchgeführt werden können.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Viele einzelne Komponenten eines Interventionsbündels zur Prophylaxe der VAP sind in RCTs untersucht worden und haben Eingang in nationale und internationale Leitlinien gefunden. Sie werden als Einzelkomponenten, zum Beispiel im Rahmen einer Weaningstrategie oder in pflegerischen Standards zur Mundpflege, umgesetzt. Wenn oben genannte Ressourcen zur Verfügung gestellt werden, sieht die Leitliniengruppe ein hohes Potential von Berührungspunkten mit verschiedenen Aspekten der multimodalen Intensivtherapie- und pflege (Sedierung, Delir, Weaningfailure, Frailty, PICS).

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nur hinsichtlich des Grades der Compliance, aber nicht systematisch zum Ausmaß oder Bedingungen der Umsetzbarkeit von Interventionsbündeln untersucht. Es gibt allerdings Hinweise, dass Schulungsmaßnahmen sowie eine Art des Monitorings der Umsetzung in der Praxis, zum Beispiel in Form digitaler Erinnerungssysteme, Faktoren sein könnten, welche die Umsetzungsquoten positiv beeinflussen können. Auch Checklisten können ein nützliches Instrument sein, um sicherzustellen, dass alle Mitarbeitende der Therapie und Pflege die evidenzbasierten Interventionen regelhaft und für jeden Patienten umsetzen.

Starke Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz silberbeschichteter Tuben, Tuben mit Polyurethan-Cuff oder Tuben mit konischem Cuff.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[65] Saito M, Maruyama K, Mihara T, Hoshijima H, Hirabayashi GO, Andoh T. Comparison of polyurethane tracheal tube cuffs and conventional polyvinyl chloride tube cuff for prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Medicine* 2021;100(9):e24906. Pubmed Journal

[66] Maertens B, Blot K, Blot S. Prevention of Ventilator-Associated and Early Postoperative Pneumonia Through Tapered Endotracheal Tube Cuffs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Critical care medicine* 2018;46(2):316-323. Pubmed Journal

[67] Tincu RC, Cobilinschi C, Tincu IF, Macovei RA. Efficacy of Noble Metal–alloy Endotracheal Tubes in Ventilator-associated Pneumonia Prevention: a Randomized Clinical Trial. *Balkan medical journal* 2022;39(3):167-171. Pubmed Journal

[68] Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MCA, Kwakman PHS, Schultz MJ, Zaat SAJ. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;2015(8):CD009201. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden****Substantielle Schäden**

In der systematischen Suche wurde zwei aktuelle Reviews zu verschiedenen Interventionen des Cuffmaterials/Form gefunden. Hierbei zeigte sich weder ein Vor- noch Nachteil bezüglich der Verwendung eines spezifischen Cuffmaterials (Polyurethan vs. Polyvinylchlorid) [44] oder einer spezifischen Cuffform (konisch vs. zylindrisch) [45].

Zu den silberbeschichteten Tuben gibt es seit der Leitlinie von 2017 eine veröffentlichte randomisiert kontrollierte Studie [46], die zwar eine Reduktion der VAP Rate gezeigt hat, jedoch in der Interventionsgruppe eine erhöhte (nichtsignifikante) Sterblichkeit beobachtete. Patientenselektion, Stichprobengröße und Methodik der RCT reichen nicht aus, um die Intervention zu empfehlen. Die nichtsignifikante Erhöhung der Sterblichkeit konnte bereits in einem Cochrane Review von 2015 beobachtet werden [47]. Ggf. führt die Silberbeschichtung auch durch die Bakterizidie zu einer verzögerten oder unmöglichen Diagnostik einer VAP.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz**Sehr niedrig**

Die verschiedenen Ergebnisse sind heterogen und weisen ein Bias Risiko auf, sodass insgesamt die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als niedrig einzustufen ist. Zur Frage der silberbeschichteten Tuben gibt es seit der Aktualisierung dieser Leitlinie ein neu erschienene RCT, die ein spezialisierte Patientenkollektiv untersucht hat und so nicht auf die Zielpopulation unserer Leitlinie passt.

Wertvorstellungen und Präferenzen**Keine wesentliche Variabilität erwartet**

Es ist davon auszugehen, dass Patienten nur sichere und nachweislich wirksame Medizinprodukte in der Behandlung wünschen würden

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Im deutschsprachigen Raum nicht als relevant zu erachten. Prinzipiell ist zu erwarten, dass alternative Tuben kostenintensiver sind.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der Leitliniengruppe ohne Relevanz für den deutschsprachigen Versorgungsraum.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der Leitliniengruppe ohne Relevanz für den deutschsprachigen Versorgungsraum.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Leitlinienempfehlung konkurriert direkt mit Marketingaussagen der jeweiligen Hersteller, sodass hier die suffiziente Disseminierung der Empfehlung essenziell ist.

Wir können keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Probiotika bei invasiv beatmeten Patient:innen abgeben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[69] Sun Y-C, Wang C-Y, Wang H-L, Yuan Y, Lu J-H, Zhong L. Probiotic in the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: evidence from meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. BMC pulmonary medicine 2022;22(1):168. Pubmed Journal

[70] Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Marshall J, Duan E, Dionne J, et al. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;326(11):1024-1033. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Zur Risiko-Nutzen-Bewertung wird im Folgenden sowohl Bezug auf ein Systematic Review von Sun et al. [48] als auch auf einen multinationalen RCT von Johnstone et al. [49], der auf 44 Intensivstationen in drei Ländern bei invasiv beatmeten Patienten durchgeführt wurde, genommen. Insgesamt konnten zu der Fragestellung fünf im Jahr 2022 veröffentlichte Systematic Reviews identifiziert werden, die zwar keine 100%ige Übereinstimmung, aber eine große Überschneidung bezüglich der eingeschlossenen Studien zeigt und die zu nahezu identischen Ergebnissen kommen. Die Studie von Sun et al. erscheint dabei als methodisch am hochwertigsten. Die Studie von Johnstone et al. ist dabei in alle Systematic Reviews eingeschlossen und stellt jeweils über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten, weshalb sie hier gesondert diskutiert wird. Bezüglich der Mortalität konnte sowohl bei Sun et al. [RR je nach Mortalitätsmaß 0,94 (0,85 - 1,05) bis 1,00 (0,72 - 1,37)] als auch bei Johnstone et al. [RR 0,96 (0,85 - 1,09)] kein signifikanter Vorteil einer Probiotikagabe gezeigt werden.

Bezüglich der VAP-Rate zeigt sich zwar bei Sun et al. ein signifikanter positiver Effekt der Probiotikagabe [RR 0,67 (0,56 - 0,81)], Johnstone et al. sehen hier keinen Effekt [RR 1,03 (0,87 - 1,22)]. Der Endpunkt der VAP-Rate wird allerdings im Gegensatz zur Mortalität aufgrund der Schwächen der

Erfassung bei fehlendem Mortalitätseffekt als untergeordnet angesehen. Aufgrund eines potentiellen Risikos einer Translokation in die Blutbahn mit sekundärer iatrogener Blutstrominfektion sollten Probiotika nicht bei immunsupprimierten Patienten sowie Patienten mit einer Störung der gastrointestinalen Mukosa eingesetzt werden. In der Studie von Johnstone et al., in welcher immunsupprimierte Patienten teilweise ausgeschlossen waren, konnte bei 1,1% der Patienten *Lactobacillus* sp. in Blut und anderen primär sterilen Materialien nachgewiesen werden, verglichen mit 0,1% der Patienten ohne Probiotikagabe. Dabei verlängerte sich bei zwei Patienten der Intensivstationsaufenthalt dadurch und der Tod eines dieser Patienten wurde durch das Behandlungsteam als potentiell in Verbindung stehend mit der Blutstrominfektion eingeordnet. Zwei nach Durchführung der Systematic Reviews durchgeführte RCTs bestätigen in kleinen Kohorten die Ergebnisse weitgehend

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Johnstone et al. ist eine methodisch hochwertige RCT mit insgesamt hoher Aussagesicherheit bezüglich beatmungsassoziierter Pneumonie und Mortalität. Daten der Systematic Reviews sind heterogen wie auch die Durchführungen der Intervention in den einzelnen kleinen Studien. Deshalb und aufgrund der Tatsache, dass Johnstone et al. die bislang einzige hochqualitative Arbeit mit entsprechendem Therapiesetting ist und eine Validierung dieser Ergebnisse in einem vergleichbaren Kollektiv noch aussteht, wird die Evidenzsicherheit insgesamt als moderat eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung den Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten zur Anwendung von Probiotika im Zusammenhang mit invasiver Beatmung vor. Erfahrung der Leitlinienautoren aus dem klinischen Alltag lassen jedoch folgenden Schluss zu: Aus Sicht der Patienten bestehen mutmaßlich geringe Vorbehalte gegenüber der Gabe von Probiotika, da diese auch im Alltag häufig konsumiert werden. In Einzelfällen ist eine Angst vor verabreichten Mikroorganismen nicht auszuschließen.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Eine Vielzahl von Produkten der häufigsten eingesetzten *Lactobacillus* sp. sind als Nahrungsergänzungsmittel im deutschsprachigen Raum erhältlich. Da diese üblicherweise nicht als Arzneimittel zugelassen sind, kann die Beschaffung ggf. zu einem Mehraufwand führen. Spezifische nicht kommerziell erhältliche Probiotikazubereitungen müssen gesondert hergestellt werden.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmend, dass Probiotika im deutschsprachigen Raum aktuell nicht in jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Zum Aspekt der Annehmbarkeit liegt keine systematische Erfassung vor. Aufgrund der hohen Verbreitung von Probiotika im Alltag ist von keinen relevanten Akzeptanzproblemen auszugehen.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Zum Aspekt der Umsetzbarkeit liegt keine systematische Erfassung vor. Aufgrund des geringen Verabreichungsaufwands zusammen mit der enteralen Ernährung ist von keinen relevanten Umsetzbarkeitsproblemen auszugehen.

5.5 Tracheotomie

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, bei invasiv beatmeten Patient:innen im Erwachsenenalter ohne absehbar begrenzte Beatmungsdauer und ohne NIV-Option eine Tracheotomie durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patientinnen im Erwachsenenalter im prolongierten Weaning und ohne NIV-Option eine Tracheotomie zu erwägen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Starke Empfehlung gegenSchlüsselempfehlung

Wir empfehlen: Keine routinemäßige Frühtracheotomie bei invasiv beatmeten Patient:innen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 99%, Fachgesellschaften 90%

Literatur:

[7] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. Journal of intensive care 2022;10(1):32. Pubmed Journal

[125] Premraj L, Camarda C, White N, Godoy DA, Cuthbertson BH, Rocco PRM, et al. Tracheostomy timing and outcome in critically ill patients with stroke: a meta-analysis and meta-regression. Critical care (London, England) 2023;27(1):132. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[126] Villemure-Poliquin N, Costerousse O, Lessard Bonaventure P, Audet N, Lauzier F, Moore L, et al. Tracheostomy versus prolonged intubation in moderate to severe traumatic brain injury: a multicentre retrospective cohort study. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie 2023;70(9):1516-1526. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[127] Quinn L, Veenith T, Bion J, Hemming K, Whitehouse T, Lilford R. Bayesian analysis of a systematic review of early versus late tracheostomy in ICU patients. British journal of anaesthesia 2022;129(5):693-702. Pubmed Journal

[128] Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. JAMA 2013;309(20):2121-9. Pubmed Journal

[129] Bösel J, Niesen W-D, Salih F, Morris NA, Ragland JT, Gough B, et al. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2022;327(19):1899-1909. Pubmed Journal

[223] Eeg-Olofsson M, Pauli N, Hafsten L, Jacobsson J, Lundborg C, Brink M, et al. TTCOV19: timing of tracheotomy in SARS-CoV-2-infected patients: a multicentre, single-blinded, randomized, controlled trial. Critical care (London, England) 2022;26(1):142. Pubmed Journal

[224] Diaz-Prieto A, Mateu A, Gorrioz M, Ortiga B, Truchero C, Sampietro N, et al. A randomized clinical trial for the timing of tracheotomy in critically ill patients: factors precluding inclusion in a single center study. Critical care (London, England) 2014;18(5):585. Pubmed Journal

[225] Curry SD, Rowan PJ. Laryngotracheal Stenosis in Early vs Late Tracheostomy: A Systematic Review. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2020;162(2):160-167. Pubmed Journal

[226] Abdelaal Ahmed Mahmoud M Alkhatip A, Younis M, Jamshidi N, Hussein HA, Farag E, Hamza MK, et al. Timing of Tracheostomy in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical care medicine 2020;48(2):233-240. Pubmed Journal

[227] McLaughlin C, Darcy D, Park C, Lane CJ, Mack WJ, Bliss DW, et al. Timing of tracheostomy placement among children with severe traumatic brain injury: A propensity-matched analysis. The journal of trauma and acute care surgery 2019;87(4):818-826. Pubmed Journal

[228] Percul C, Lerendegui L, Lobos P, Liberto D, Moldes J, Urquiza MM. Association between subglottic stenosis and endotracheal intubation in tracheostomized pediatric patients. Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica 2023;36(3):110-115. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

[229] Salik I, Das A, Naftchi AF, Vazquez S, Spirollari E, Dominguez JF, et al. Effect of tracheostomy timing in pediatric patients with traumatic brain injury. International journal of pediatric otorhinolaryngology 2023;164:111414. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantielle Schäden

Begriffsbestimmung

Es existiert weiterhin keine feste Definition für die Intervention Frühtracheotomie, aktuellste Studien unterscheiden bei den Konzepten meist <5 Tage (Early Tracheostomy ET) vs. >10 Tage (Late Tracheostomy, LT) nach erfolgter endotrachealer Intubation. Die Leitlinie verzichtet daher weiter auf eine konkrete Zeitgrenze und verwendet die Begriffe Früh- vs. Spättracheotomie als Bezeichnung prinzipiell unterschiedlicher Strategien (möglichst frühzeitige Tracheotomie vs. Abwarten des weiteren klinischen Verlaufs mit dem Ziel einer Extubation in einer Beobachtungsphase).

Aktuelle internationale Leitlinien

In der aktuellen Literaturrecherche wurde eine qualitativ hochwertige internationale Leitlinie identifiziert [7], in welcher evidenzbasiert eine schwache Empfehlung zugunsten eines frühen Tracheotomiezeitpunktes bei Erwachsenen mit ARDS abgegeben wird. Die zugrundeliegende Meta-Analyse von 14 RCTs aus den Jahren 1997 - 2017 (n=2887 Patienten) weist jedoch nur geringe ausgeprägte positive Effekte (Reduktion der Sterblichkeit um 3.7% (95% CI 7% - 0%)) und keine signifikanten Effekte auf Beatmungsdauer und VAP-Häufigkeit nach. In der Betrachtung eines möglichen Schadens wird in dieser Bewertung das Risiko einer Übertherapie, also einer höheren Anzahl unnötiger Tracheotomien durch einen frühen Tracheotomiezeitpunkt, nicht berücksichtigt. Aufgrund dieser, aus Sicht unserer Leitliniengruppe unvollständigen Nutzen/Schaden - Bewertung wird diese Empfehlung nicht übernommen.

Bewertung von Nutzen und Schaden einer Frühtracheotomie

Nutzen

Als kritische patientenrelevante Outcome-Parameter wurden Sterblichkeit, Beatmungs- und ITS-Verweildauer, die Vermeidung einer Übertherapie sowie von Komplikationen durch die Tracheotomie bzw. durch langdauernder endotracheale Intubationen identifiziert und betrachtet. Aufgrund der hohen Heterogenität in der Definition und des hohen Bias-Risiko aufgrund des zwangsläufig unverblindeten Studiendesigns wurde die VAP-Rate nicht als kritisch relevant eingestuft.

Verminderung der Sterblichkeit, Beatmungsdauer, ITS-Verweildauer

Zur Bewertung liegen drei aktuelle Meta-Analysen vor ([125], [126], [127]), welche u.a. drei neu zu bewertende RCTs ([129], [223], [224]) enthalten.

Die Meta-Analyse von Villemure-Poliquin (9 RCTs, n=2457 Patient:innen **ohne Hirnschädigung, Frühtracheotomie <10Tage nach Intubation**) berichtet keine signifikanten Unterschiede der Gesamtsterblichkeit (Spät-TT: 45% vs. Früh-TT: 41% (RR 0.91, 95% CI 0,82 - 1,01) sowie der Beatmungs- und ITS-Behandlungsdauer (4 RCTs, n=997, Reduktion um 2 (95% CI -9 bis +5d) bzw. 5 (-14 bis +3d) Tage in der Gruppe der Früh-TT). [126] Im Vergleich zu den bisher der Empfehlung zugrunde gelegten Daten liegen nun zwei neue RCT von eingeschränkter methodischer Qualität (s.u.) vor, welche jeweils keine signifikant positiven Effekte auf die Sterblichkeit und nur in der per-protocol Analyse positive Effekte auf die Beatmungsdauer zeigen. [223][224]

Für die Gruppe von Patient:innen **mit Stroke (akut ischämisch oder akut hämorrhagisch, Frühtracheotomie <5 vs. Spättracheotomie >10d nach Intubation)** wurden in der aktuellsten Meta-Analyse/Meta-Regression von 2 RCTs und 11 observationalen Studien (n=17346) keine signifikante Assoziationen zwischen dem Tracheotomiezeitpunkt und den patientenrelevanten Outcomeparametern Sterblichkeit, neurologischem Outcome und ICU-Verweildauer nachgewiesen. [125] Die einzige aktuelle RCT innerhalb dieser Patientengruppe (SETPOINT-2 Studie, Früh <5d vs. Spät-TT >10d) zeigte sowohl im Bezug auf ein positives neurologisches Outcome als auch auf Sterblichkeit, Beatmungsdauer und ITS-Verweildauer keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. [129]

Eine weitere Meta-Analyse (19 RCT, n=3508 Patient:innen **mit und ohne Hirnschädigung**) ermittelt in zwei alternativen statistischen Verfahren einen signifikanten positiven Effekt einer Frühtracheotomie

auf die Kurzzeit-Sterblichkeit, ohne jedoch Effektmaß und eine genaue Definition des Outcome-Parameters zu liefern (s.u. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz), relevante bzw. signifikante Effekte auf Beatmungsdauer bzw. ITS-Verweildauer wurden auch in dieser Analyse nicht nachgewiesen. [127]

Vermeidung von laryngealen Schäden durch eine längere translaryngeale Intubation

Zur Frage, ob eine Frühtracheotomie-Strategie zur Vermeidung von laryngealen Schäden durch eine sonst längerdauernde translaryngeale Intubation führen, liegt eine Meta-Analyse (2 RCTs, 5 NRSI, n=966 Patient:innen) vor. In dieser zeigt sich kein einheitliches Signal, in den zwei randomisierten Studien findet sich kein Hinweis für einen negativen Effekt in der LT-Gruppe, während in den drei retrospektiven Kohortenstudien eine erhöhte Stenose-Rate in der LT-Gruppe nachweisbar war. [225]

Schaden

Rate unnötiger Tracheotomien

Als einen patientenrelevanten Schaden sieht die Leitliniengruppe eine Übertherapie, d.h. die Durchführung einer eigentlich unnötigen Tracheotomie aufgrund einer im Verlauf doch möglichen Extubation und Entwöhnung oder im Falle des frühzeitigen Versterbens des Patienten noch während der Evaluationsphase vor einer möglichen Tracheotomie an.

Der Vergleich der Anteile erfolgreicher Extubationen zwischen Früh- und Spättracheotomie-Gruppen kann als indirekter Hinweis für das mögliche Ausmaß einer Reduktion unnötiger Tracheotomien im Falle des Verzichts auf eine routinemäßige Frühtracheotomie gewertet werden. In der Meta-Analyse von Villemure-Poliquin wurde die Rate an erfolgreichen Extubationen für die Spät-TT-Gruppe mit 38% angegeben, eine korrespondierende Rate für die Früh-TT-Gruppe wird nicht angegeben. [126] Die aktuelle RCT von Bösel et al. berichtet eine Tracheotomierate von 95% in der Früh-TT-Gruppe vs. 67% in der Spät-TT-Gruppe, hier wurden dagegen 22% der Patienten erfolgreich extubiert und 11% verstarben noch innerhalb der ersten 10 Tage der invasiven Beatmung. [129] Ein ähnliches Ausmaß im Unterschied der letztendlich notwendigen Tracheotomien (ca. 25% absolute Reduktion der Tracheotomie-Rate) wurde auch in der RCT von Diaz-Prieto et al. beschrieben [224], die bereits in der ersten Version der Leitlinie bewertete TracMan-Trial (Young 2013) berichteten von letztendlich erfolgreichen Extubationen in der Spät-TT-Gruppe in ca. 40% der Fälle. [128]

Zusammenfassende Bewertung Nutzen vs. Risiko

Die zusätzlich neu berücksichtigten oben aufgeführten teilweise qualitativ hochwertigen RCTs und die darauf aufbauenden Meta-Analysen weisen weiterhin in Bezug auf die Endpunkte Überleben und Beatmungs- und ITS-Verweildauer bzw. gutes neurologisches Outcome im Langzeitverlauf keine klinisch relevanten Unterschiede zw. Früh- und Spättracheotomie-Strategie nach, geben aber erneut zusätzliche Hinweise auf ein Risiko einer möglichen Übertherapie im Falle einer routinemäßigen Frühtracheotomie-Strategie. Sichere Hinweise für ein zusätzliches Risiko im Falle einer Spättracheotomie-Strategie für vermehrte laryngeale Schädigungen lassen sich aus den aktuell verfügbaren Studien nicht ableiten. Daher nimmt die Leitliniengruppe insgesamt ein Überwiegen von möglichem Schaden durch eine Implementierung einer Strategie der routinemäßigen Frühtracheotomie an.

Ausnahmen und besondere Patient:innengruppen

In der Literaturrecherche wurden keine Leitlinienpublikationen mit spezifischen Empfehlungen zu der Fragestellung des Tracheotomiezeitpunktes bei invasiv beatmeten Kindern identifiziert. Ein Systematic Review [226] und drei nicht-randomisierte Observationsstudien ([227], [228], [229]) liefern Daten mit niedriger Evidenzqualität zur Bewertung von Früh- vs. Spättracheotomie bei invasiv beatmeten Kindern. In der aktuellsten Metaanalyse wurden acht observationale Studien eingeschlossen und Assoziationen der ET-Strategie mit einer verminderten Sterblichkeit, Beatmungs- und ITS-Verweildauer insbesondere bei jüngeren Kindern beschrieben. [226] Aufgrund der Verwendung nicht-adjustierter Daten und einer kritisch hohen Heterogenität ist die Durchführung der Meta-Analyse hier an sich methodisch nicht adäquat. Zwei große multizentrische auf Trauma-Registern beruhende retrospektive Studien nutzten ein propensity-score matching zur Bias-Reduktion, in beiden Arbeiten wurde für Kinder mit schwerem Schädel-Hirntrauma eine Assoziation einer ET-Strategie (<10 bzw. <14 Tage nach Intubation) mit einer kürzeren Beatmungszeit und ITS-Verweildauer festgestellt. [227][229] Zur Frage des Risikos von subglottischen Stenosen beschreibt eine

monozentrische Observationsstudie die Assoziation des Stenoserisikos mit der Dauer der Anzahl der Intubationstage. [228]

Die zur pädiatrischen Patientengruppe identifizierte Literatur führt aus Sicht der Leitliniengruppe nicht zu einer Änderung der Empfehlung gegen eine routinemäßige Frühtracheotomie. Die hypothesengenerierenden Observationsdaten weisen darauf hin, dass in der Praxis der Beobachtungszeitraum vor der Entscheidung zur Tracheotomie bei Kindern per se länger akzeptabel scheint. Als Patientengruppe mit einem möglichen überwiegenen Nutzen einer ET-Strategie erscheinen am ehesten Kinder mit schwerem Schädelhirntrauma, hier sollten jedoch zunächst in einer randomisierten Studie der vermutete Positiveffekt überprüft werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Qualität der Evidenz für den kritischen Endpunkt Sterblichkeit bei Patienten ohne Hirnschädigung ist lediglich durch das weite Konfidenzintervall, welches an den neutralen Effekt heranreicht reduziert (moderat, +++), für Patienten mit Hirnschädigung ist aufgrund der deutlichen höheren statistischen Heterogenität (I^2 91%) und des geringeren Anteils an prospektiv randomisierten Studien die Qualität der Evidenz formal als gering einzuschätzen. Die individuelle methodische Qualität der aktuellsten RCT ([129]) wird jedoch als hoch eingeschätzt.

Zu den Endpunkten Beatmungs- und ITS-Verweildauer bzw. Risiko einer laryngealen Stenose wird aufgrund des hohen Verzerrungsrisikos (fehlende Verblindung, hoher Heterogenität und Impräzision) eine sehr niedrige Qualität der Evidenz festgestellt.

Die Qualität der Evidenz für die Subgruppe pädiatrischer Patienten wird ebenfalls aufgrund des sehr hohen Bias-Risikos (fehlende Verblindung, fehlender Risikoadjustierung bei retrospektiven Design) als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Aus Sicht der Patient:innen wird die Anlage eines Tracheostomas häufig als sehr invasive, verstümmelnd oder entstellend wahrgenommene Therapiemaßnahme beschrieben. Daher nimmt die Leitliniengruppe per se eine höheren Grad an Ablehnung gegenüber einer Tracheotomie aus Sicht der Patient:innen an.

In der Abwägung möglicher Präferenzen der Betroffenen nimmt die Leitliniengruppe die Sorge vor der Durchführung einer eigentlich nicht notwendigen Tracheotomie, d.h. wenn im Falle des längeren Beobachtens und weitere Entwöhnungs- bzw. Extubationsversuche doch noch eine dauerhaft erfolgreiche Extubation erreicht werden könnte, als wichtigste Begründung für eine Präferenz gegen routinemäßige Frühtracheotomien bei invasiv beatmeten Patient:innen war.

Innerhalb des Behandlungsteams sind aus Sicht der Leitliniengruppe auch gegenteilige Präferenzen, also die Bevorzugung eines Frühtracheotomiekonzeptes möglich, da dies häufig mit im Vergleich zu orotracheal intubierten Patienten geringerem Sedierungsbedarf in Verbindung gebracht wird.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Im Kontext mit der Implementierung der Empfehlung gegen eine routinemäßige Frühtracheotomie sieht die Leitliniengruppe in der aktuellen Versorgungssituation keine relevante Ressourcenproblematik.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aufgrund der patientenzentrierten Rationale der Empfehlung mit dem wichtigen Aspekt der Vermeidung unnötiger invasiver Interventionen bei kritisch kranken Patient:innen, geht die Leitliniengruppe von einer hohen Akzeptanz und Annehmbarkeit der Empfehlung aus Sicht der klinischen Anwender aus.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Etablierung eines Entwöhnungskonzepts welches ohne routinemäßige Frühtracheotomie auskommt, sollte vor dem Hintergrund des dargestellten Patientennutzens und der anzunehmenden Patientenpräferenzen weitreichend umsetzbar sein. Dafür ist insbesondere aus intensivpflegerischer Perspektive aber wichtig, dass auf die begleitende Etablierung und Aufrechterhaltung von Expertise und Konzepten zur Steuerung von Analgesie und Sedierung bei möglichst wachen aber noch intubierten, spontan-atmenden Patient:innen geachtet wird.

Schwach**Wir schlagen vor, die Indikation zur Frühtracheotomie als Einzelfallentscheidung durch zwei Intensivmediziner:innen zu stellen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 82%, Fachgesellschaften 86%

Literatur:

[128] Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. JAMA 2013;309(20):2121-9. Pubmed Journal

[129] Bösel J, Niesen W-D, Salih F, Morris NA, Ragland JT, Gough B, et al. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. JAMA 2022;327(19):1899-1909. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Operationalisierung des Begriffs Frühtracheotomie

Es existiert für die Frühtracheotomie kein festdefinierter Zeitraum. Die Empfehlung soll immer dann Anwendung finden, wenn das Behandlungsteams zur Einschätzung kommt, dass im Einzelfall **statt einer abwartenden Strategie (s. vorangehende Empfehlung:** Fortführung der Beatmung über endotrachealen Tubus und Abwarten einer möglicherweise noch erfolgreichen Extubation oder einer weiteren Zustandsverschlechterung und dann entfallender Tracheotomie-Notwendigkeit) für den individuell betrachteten Patienten **die Strategie einer frühzeitigen Intervention** (Tracheotomie) möglichst unmittelbar einen größeren Nutzen (z.B. Sedierungsbeendigung/-Reduktion mit Verbesserung der Wachheit und Möglichkeit der Teilnahme an der Umwelt, Sicherung des Atemweges, Verminderung bestehender pharyngealer/laryngealer tubus-assoziiertes Schäden) im Vergleich zum interventionsbedingten Risiko hat.

Möglicher Nutzen der Umsetzung der Empfehlung

Es existieren bisher keine klinischen Studien, die die vorgeschlagene Strategie einer auf dem Konsens mehrerer Behandler beruhenden Entscheidungsfindung zu einer möglichen Frühtracheotomie untersucht haben.

Die Leitliniengruppe leitet einen möglichen Nutzen der Umsetzung der vorgeschlagenen Strategie indirekt aus den Daten von 2 RCTs ([128], [129]) zur Anwendung von Frühtracheotomie-Konzepten ab. In diesen Studien führte die nach wenigen Tagen klinische Einschätzung eines erfahrenen intensivmedizinischen Behandlers ggf. unter Verwendung eines Scorings-Systems/Bewertungsmatrix (SETScore), dass bei einem intubierten Patienten eine längerdauernde invasive Beatmungstherapie notwendig ist, zum Studieneinschluss. Im TracMan-Trial identifizierten die behandelnden Ärzt:innen Patient:innen aufgrund ihrer klinischen Erfahrungen, für welche nach wenigen Tagen invasiver Beatmung wahrscheinlich war, dass eine längere Beatmungstherapie (>7 Tage) notwendig wird. [128] Im SetPoint2 Trial erfolgte die Einschätzung invasiv beatmeter Stroke-Patient:innen bzgl. der Wahrscheinlichkeit mindestens 14 Tage invasiv beatmet werden zu müssen anhand eines Scores (SETscore) und die/der behandelnde Neurointensivmediziner:in muss die Einschätzung aus eigener klinischer Bewertung teilen. [129] In der Folge wurden in den Gruppen der Spät-Tracheotomie ein relevanter Anteil (54% [128] bzw. 33% [129]) der Patient:innen nicht tracheotomiert, da sie entweder erfolgreich extubiert werden konnten oder vorzeitig verstarben.

Dies wertet die Leitliniengruppe als Nachweis der unzureichenden prognostischen Sicherheit von Intensivmediziner:innen bzgl. der Notwendigkeit einer längerdauernden invasiven Beatmungstherapie für einen relevanten Anteil invasiv beatmeter Patient:innen.

Durch die Umsetzung der Empfehlung eines Vier-Augen-Prinzips bei der Entscheidung zu einer Strategie einer frühzeitigen Tracheotomie aufgrund der prognostischen Einschätzung eines länger andauernden invasiven Beatmungsbedarfs zielt die Leitliniengruppe einerseits auf eine Verbesserung der prognostischen Sicherheit und andererseits auf die Absicherung einer kritischen Einzelfall-Entscheidung nach individueller Nutzen-Risiko-Bewertung im Mehr-Köpfe-Prinzip.

Möglicher Schaden

Relevante Nachteile durch die Umsetzung der Empfehlung sind aus Sicht der Autoren für die Patienten nicht zu erwarten. Auch eine Verlängerung der ITS-Verweildauer sollte aufgrund einer verzögerten Entscheidungsfindung durch ein Mehr-Köpfe-Prinzip bei Einhaltung der personellen Ausstattung entsprechend der gültigen Strukturvoraussetzungen nicht relevant werden, sind doch im klinischen Versorgungsalltag mehrfach täglich im Rahmen von Visiten bzw. Dienstübergaben Möglichkeiten für eine fallbezogenen Konsensfindung durch mehrere behandelnde Intensivmediziner:innen gegeben.

Insgesamt sieht die Leitliniengruppe durch die Implementierung der Empfehlung einen möglichen Nutzen für die invasiv beatmete Patient:innen durch die Vermeidung nicht notwendiger Tracheotomien bei gleichzeitig nicht zu erwartendem relevanten Schaden.

Ausnahmen bzw. besondere Patient:innengruppen

Für invasive beatmete Stroke-Patient:innen erscheint, basierend auf den Daten der SETPOINT-2 Studie, die Anwendung des SETscores ergänzend zur klinischen Einschätzung für die Prognose eines verlängerten Bedarfs einer invasiven Beatmung zur Erhöhung der prognostische Sicherheit im Vergleich zu alleinigen klinischen Einschätzung sinnvoll.

Für pädiatrischen Patient:innen ergibt sich aus Sicht der Leitliniengruppe kein abweichende Empfehlung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Es liegen weder prospektive noch observationale Studien vor, welche die Effektivität der vorgeschlagenen Strategie einer Einzelfallentscheidung zu einer Frühtracheotomie im Mehr-Köpfe-Prinzip untersuchen.

Bei den zugrunde gelegten Daten ([128], [129]) handelt es sich für die Bewertung einer möglichen Wirksamkeit der vorgeschlagenen Strategie somit nur um indirekte Evidenz. Bei Studien sind qualitativ hochwertige RCTs, welche aktuelle Ausmaß der prognostischen Unsicherheit in Bezug auf einen längerdauernden invasiven Beatmungsbedarf und konsekutiv bei Anwendung routinemäßiger Frühtracheotomie-Strategien den Anteil unnötiger Tracheotomien belegen.

Die Qualität der Evidenz wird daher aufgrund der lediglich indirekt verwendbaren Studiendaten als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Die Leitliniengruppe sieht aus Sicht der Patient:innen eine klare Präferenz für die Empfehlung mit dem Ziel einer individualisierten Therapie mit der Vermeidung unnötiger Interventionen.

Auf Seiten der ärztlichen Mitglieder des intensivmedizinischen Behandlungsteams, nimmt die Leitliniengruppe eine im Ausmaß jedoch unklare Variabilität hinsichtlich der Selbstwahrnehmung von Intensivmediziner:innen bezüglich der eigenen prognostischen (Un-)Sicherheit zur Abschätzung der invasiven Beatmungsdauer beim individuellen kritisch kranken Patienten an. Somit sind grundsätzlich auch aufgrund der noch unzureichenden Wissensverbreitung in Bezug auf die beschriebenen Studienergebnisse der Empfehlung gegenläufige Präferenzen aus Sicht der Anwender:innen in der aktuellen klinischen Routineversorgung möglich.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Empfehlung zielt als Ergänzung zur vorangegangenen Empfehlung darauf ab, im Falle einer durch das Behandlungsteam erwogenen frühzeitigen Tracheotomie sowohl die prognostische Sicherheit in Bezug auf die Annahme eines längerdauernden Beatmungsbedarfs als auch die Entscheidungssicherheit in der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einer Tracheotomie zu erhöhen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe sollte diese patienten-orientierte Zielsetzung eine hohe Akzeptanz und Annehmbarkeit aus Sicht der Anwender und Betroffenen für die Empfehlung schaffen.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Bei Einhaltung der personellen Ausstattung entsprechend der gültigen Strukturvoraussetzungen sind im klinischen Versorgungsalltag mehrfach täglich im Rahmen von Visiten bzw. Dienstübergaben Möglichkeiten für eine fallbezogenen Konsensfindung durch mehrere behandelnde Intensivmediziner:innen gegeben. Die Leitliniengruppe sieht so in der aktuellen Versorgungssituation keine Probleme in der Umsetzbarkeit der Empfehlung

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit der Indikation zur Tracheotomie und fehlenden Kontraindikationen als Methode die Punktionstracheotomie durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Stark

Unveränderte Empfehlung (i. S. der Übernahme eines unveränderten Teils und Ausgliederung der sonographischen Kontrolle): Wir empfehlen, die Punktionstracheotomie im Erwachsenenalter unter bronchoskopischer Kontrolle durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Nutzen

Hinweise für einen möglichen Nutzen des Einsatzes einer bronchoskopischen Kontrolle während der PDT zur Verminderung verfahrensbedingter Komplikationen ergeben sich indirekt aus den Daten eines systematischen Reviews über tracheotomie-assoziierte Todesfälle sowohl offen chirurgischer als auch perkutaner dilatativer Tracheotomien. Die PDT-assoziierte Todesfälle wurden hier mit einer Häufigkeit von 0,67% angegeben. Es bestand dabei kein signifikanter Unterschied zur Letalität im Vergleich zur offenen chirurgischen Tracheotomie, aber im Datenvergleich waren die ursächlichen Komplikationen (Blutungen, Via falsa, Atemwegsverlust) häufiger während der dilatativen Intervention aufgetreten. Die in diesem Review zitierten Publikationen aus den Jahre 1999-2015 beschrieben diese Komplikationen sowohl mit als auch ohne flexible Endoskopie. [231]

Zur Frage des Nutzens einer bronchoskopischen Kontrolle der Punktionstracheotomie liegen 3 RCT aus der systematischen Literaturrecherche vor ([232][233][234]).

Diese in der Leitlinie berücksichtigten jüngeren RCTs, die die PDT unter Video-Kontrolle im Vergleich zur anatomischen Landmark-Orientierung untersuchten, wiesen eine Verbesserung der Sicherheit mit weniger Fehlpunktionen und weniger Komplikationen beim interventionellen Einsatz der Bronchoskopie nach. So konnte die Quote einer erfolgreichen Erstpunktion unter der Endoskopie um ca. 20% gesteigert werden (53,3% vs. 76,7% [232] bzw. 75,6% vs. 93,3% [233]). Die Anzahl der Gesamtkomplikationen war unter bronchoskopischer Kontrolle bei Saritas (60,0% vs. 13,3% [232]) und bei Shen (40% vs. 20% [233]) signifikant niedriger. Auch Batick verzeichnete eine mit 10% vs. 30% niedrigere Komplikationsrate in der Bronchoskopiegruppe, allerdings ohne statistische Signifikanz ($p > 0.05$). [234] Dabei handelte es sich bei allen Publikationen vorwiegend um Minor-Blutungen, die keiner zusätzlicher Intervention bedurften. Bis auf ein Event (Major-Blutung) konnte die periinterventionelle Anwendung der Bronchoskopie in allen 3 RCTs das Auftreten schwerer Komplikationen wie chirurgische Blutungen, Tracheahinterwandverletzungen, Pneumothorax etc. verhindern. In einer vergleichenden Untersuchung einer Ultraschall- versus Bronchoskopie-kontrollierten PDT waren ebenfalls keine schweren Komplikationen zu verzeichnen. [235]

Auch nach Expertenmeinung der LL-Kommission stellte und stellt die zunehmende Etablierung der periinterventionellen bronchoskopischen Kontrolle sowie Erfahrung in der sicheren Handhabung einen Nutzen mit Senkung der Komplikationsrate und deren Folgen bei der PDT dar.

Schaden

Unter der Anwendung der fiberoptischen Bronchoskopie kann es durch die Einengung des Atemwegzuganges zur Reduktion der Tidalvolumens mit konsekutiver temporärer Hyperkapnie und in seltenen Fällen zur Hypoxie kommen. So verlängerte sich auch die Interventionszeit durch das bronchoskopische Monitoring von 7 auf 14 min ([232]) bzw. von 8,1 auf 13,4 min ([234]) signifikant. Trotz der verlängerten Prozedurdauer konnten beide Autoren keine signifikanten Veränderungen der Blutgase oder des pH-Wertes vor und nach der Intervention festgestellt. Shen beschrieb eine signifikante Verkürzung der Interventionszeit von 12,9 auf 9,8 min, begründet durch den schnelleren Punktions-/Insertions-Erfolg (s.o.). [233] Angaben zum Einfluss auf die BGA wurden hier nicht publiziert.

Aber auch das Risiko einer temporären Hyperkapnie stellt kein Schaden für den Patienten dar. Mögliche Ausnahmen wären Patienten mit erhöhten Hirndruck, bei denen auch eine temporäre Hyperkapnie zum weiteren Hirndruckanstieg mit Schaden für den Patienten führen könnte. Durch eine ICP-Messung während der Intervention kann das Risiko deutlich reduziert werden.

Indirekt kann die Bronchoskopie bei einem unerfahrenen Anwender durch Vermittlung falscher Sicherheit beim Operateur zu Komplikationen führen, die durch die Methode eigentlich verhindert werden soll.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Die Qualität der Evidenz wird als unzureichend für eine evidenzbasierte Empfehlung angesehen, der Empfehlung liegt daher ein Expertenkonsens zu Grunde. Wesentliche methodische Einschränkungen ergeben sich aus der geringen Anzahl eingeschlossener Patienten (30 vs. 30 [232], 45 vs. 45 [233] bzw. 30 vs. 30 [234]), der resultierenden geringen Effektstärke sowie der uneinheitlichen Auswahl und nicht eindeutigen Definition der berichteten Endpunkte (minor/major bleeding, procedure/preparation time).

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Die beschriebenen Komplikationen einer PDT sind zwar selten aber äußerst schwerwiegend. Das Verfahren der Bronchoskopie hingegen ist an sich komplikationsarm und für die Patient:innen bei ohnehin tiefer periprozeduraler Sedierung ohne relevante zusätzliche Beeinträchtigung. Aufgrund der möglichen Vermeidung schwerwiegender Komplikationen ist eine grundsätzliche Präferenz zugunsten der Anwendung des Verfahren aus Sicht der Patient:innen anzunehmen.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Eine ressourcenbedingte Einschränkung der Umsetzung der Empfehlung hinsichtlich der Ausstattung mit Bronchoskopen ist im Versorgungsraum der Leitlinie aktuell nicht zu erwarten.

Für die Durchführung der Bronchoskopie während der PDT wird jedoch eine weitere, in der Bronchoskopie erfahrene Person benötigt (zumeist ärztliches Personal, ggf. Atemtherapeut:innen). Dies könnte in manchen Situationen zumindest zu einer Verzögerung der Prozedur führen, bis die entsprechenden personellen Kapazitäten verfügbar sind.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im Versorgungsraum der Leitlinie Probleme bezüglich der Verteilungsgerechtigkeit gibt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die fiberoptische Bronchoskopie ein Standardverfahren zur Diagnostik und Therapie von Störungen des Atemwegs bzw. des Gasaustauschs von kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation darstellt, sollte es nicht zu Problemen bei der Annehmbarkeit kommen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Neben der Voraussetzung der Verfügbarkeit von Bronchoskopiegeräten ist für eine Umsetzung die Ausbildung und das Training in der Bronchoskopie sowie die Integration der Methode in den Interventionsablauf notwendig.

Schwach

Wir schlagen vor, vor der Punktionstracheotomie eine sonografische Kontrolle des Punktionsareals durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%*

Literatur:

[230] Klemm E, Nowak AK. Tracheotomy-Related Deaths. *Deutsches Arzteblatt international* 2017;114(16):273-279. [Pubmed Journal](#)

[234] Gobatto ALN, Besen BAMP, Tierno PFGMM, Mendes PV, Cadamuro F, Joelsons D, et al. Ultrasound-guided percutaneous dilational tracheostomy versus bronchoscopy-guided percutaneous dilational tracheostomy in critically ill patients (TRACHUS): a randomized noninferiority controlled trial. *Intensive care medicine* 2016;42(3):342-351. [Pubmed Journal](#)

[235] Dugg K, Kathuria S, Gupta S, Gautam PL, Singh T, Bansal H. Comparison of landmark guided and ultrasound guided percutaneous dilatational tracheostomy: Efficiency, efficacy and accuracy in critically ill patients. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2022;38(2):281-287. [Pubmed Journal](#)

[236] Kumar P, Kumar S, Hussain M, Singh R, Ahmed W, Anand R. Comparison of percutaneous tracheostomy methods in ICU patients: Conventional anatomical landmark method versus ultrasonography method - A randomised controlled trial. *Indian journal of anaesthesia* 2022;66(Suppl 4):S207-S212. [Pubmed Journal](#)

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Nutzen

Hinweise für einen möglichen Nutzen einer sonografischen Kontrolle des Punktionsareals vor Durchführung einer PDT ergeben sich aus dem systematischen Review über Tracheotomie-assoziierten Todesfälle von Klemm und Nowak. Hier wurden 65 (58,5%) der tödlichen Blutungen durch Verletzung des Truncus bracheocephalicus verursacht. Dabei war der Anteil bei den insgesamt 16.827 PDTen mit 44 versus 21 Patienten im Vergleich zu den 7.934 chirurgischen Tracheotomie als Absolutanzahl doppelt so hoch. Bemerkenswerterweise traten 92% dieser tödlichen Trunkusblutungen bei beiden Verfahren erst postoperativ im Verlauf auf. [231] Während als Ursache bei den chirurgischen Blutungen eine Infektion unterstellt werden kann, liegt bei der PDT vermutlich eine zu tiefe Anlage des Tracheostomas unterhalb der 4. Trachealspange und damit im Bereich der Gefäßanatomie zugrunde. Diese postoperativen Blutungen können durch Arrosionen oder Wechsel des Trachestomas auftreten. Eine präoperative Sonographie kann eine sichere Insertionshöhe und eine genaue Lokalisation des Truncus sowie akzessorischer Gefäße oder Gefäßanomalien sichern und eine Verletzung größerer Gefäße verhindern.

Zu Frage mögliche Effekte einer sonografischen Untersuchung des Punktionsareals vor einer PDT auf patientenrelevante Outcomeparameter wie Sterblichkeit oder Komplikationsrate (z.B. Blutungen) liegen keine prospektiv randomisierten Studien vor. Nur indirekt zu berücksichtigen sind zwei RCTs ([236], [237]), die den Einfluss einer ultraschall-kontrollierten PDT im Vergleich zur PDT mit Landmark-Orientierung untersucht haben, sowie eine RCT von Gobatto 2016, der eine ultraschall- versus bronchoskopie-kontrollierten PDT untersuchte. [235] Dabei fand Dugg mit und Kumar ohne statistische Signifikanz eine Verringerung der Minor- und damit Gesamtkomplikationsrate für den Einsatz der Sonographie. [236][237] Gobatto propagiert die alternative Gleichwertigkeit der Ultraschall- versus Bronchoskopie-kontrollierten PDT, da weder bei der Durchführung der Prozedur als auch bei den Komplikationen signifikante Unterschiede zu verzeichnen waren. [235]

Nach Ansicht der Autoren der Leitlinie sind der Einsatz der Sonographie und der Bronchoskopie aber nicht als Alternativverfahren anzusehen, da sie unterschiedliche Befunde und Informationen liefern. Die Bronchoskopie macht dabei noch therapeutische Optionen möglich. Insbesondere die Vermeidung einer Trachealhinterwandverletzung sowie das Management einer möglichen endotrachealen Blutung mit Verhinderung einer Asphyxie macht aus Sicht der Leitlinienkommission die periinterventionelle Anwendung der Bronchoskopie während der PDT unerlässlich (s.o.).

Die Sonographie lieferte dafür, wie auch in der vergleichenden Untersuchung von Gobatto dargestellt, Zusatzinformationen wie Lage und Diameter der Trachea sowie Punktionsdistanz, Lokalisation, Ausdehnung sowie atypische Lage von Gefäßen und Schilddrüse. [235] In der Studie von Dugg wurde nach Allokation in die Ultraschall-Gruppe ein Patient aufgrund der sonographischen Befunde chirurgisch tracheotomiert und aus der Studie ausgeschlossen. [236]

Die Ableitung eines möglichen Nutzens der sonografische Kontrolle des Punktionsareals basiert somit insgesamt auf der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe und den indirekten Ergebnissen der zitierten RCTs ([235], [236], [237]) sowie der systematischen Übersichtsarbeit von Klemm und Nowak, auch wenn das Studiendesign diese Fragestellung nicht direkt adressierte. [231]

Schaden

Die Sonographie ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode ohne Risiko auf Komplikationen oder Nebenwirkungen und somit ohne Patientenschaden.

Nur indirekt, im Falle einer fehlerhaften Interpretation der Sonografiebefunde (falsch positiver Gefäßanomalien) mit der daraus folgenden Entscheidung für eine chirurgische Tracheotomie, wären dann veränderte Komplikationsrisiken (z.B. vermehrte Infektionen) indirekt als Schädigung denkbar.

Fazit

Diese Empfehlung soll durch die sonographische Darstellung des Punktionsareals mit den genannten anatomischen Strukturen eine Verletzung größerer Gefäße verhindern und eine sicherere Punktion ermöglichen. Der präinterventionelle Ultraschall dient aber auch der Risikoanalyse bezüglich der Wahl der Anlagetechnik mit ggf. Entscheid zur chirurgischen Tracheotomie.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz Die berücksichtigten RCTs ([235][236][237]) untersuchten die sonographie-gesteuerte PDT im Vergleich zu bronchoskopie-kontrollierten PDT oder zur Landmarken-Orientierung. Die Sonographie wird dabei als Alternative zur Bronchoskopie angesehen. Bei vermutlich eingeschränkter Verfügbarkeit der Bronchoskopie in den Ursprungsländern der Studien sind diese vergleichenden Untersuchungen bei der Ausstattung der Kliniken im deutschsprachigen Raum für den Versorgungsraum dieser Leitlinie kaum übertragbar. Auch sind diese RCTs bezüglich der Evidenz als Single-Center-Studien mit niedrigen Patientenzahlen (60 vs. 58 [235], 50 vs. 50 [236] bzw. 30 vs. 28 [237]) und eingeschränkter Methodik (heterogene Studiendesigns) und der daraus resultierenden fehlenden statistischen Signifikanz von verminderter Qualität.

Aufgrund von Indirektheit, Verzerrungsrisiko, geringer Studiengröße und Heterogenität ist eine evidenzbasierte Empfehlung nicht möglich. Die Empfehlung basiert daher auf einem Expertenkonsens.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Die Vermeidung schwerster Komplikationen durch eine einfache zusätzlich angewendete diagnostische Maßnahme lässt eine hohe Patientenpräferenz zugunsten der Maßnahme vermuten.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Eine ressourcenbedingte Einschränkung der Umsetzung der Empfehlung ist aktuell im Versorgungsraum der Leitlinie nicht zu erwarten.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass es im deutschsprachigen Raum Probleme bezüglich der Verteilungsgerechtigkeit gibt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die sonographische Untersuchung der Zervikalregion ein Standardverfahren im Rahmen von Diagnostik und Therapieentscheidungen darstellt, sollte es nicht zu Problemen bei der Annehmbarkeit kommen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Neben der Voraussetzung der Verfügbarkeit eines Ultraschallgerätes ist für eine Umsetzung die Ausbildung und das Training in Sonographie insbesondere der Anatomie des Halses mit sicherer Identifikation der Gefäßstrukturen, der Schilddrüse und der Trachea sowie deren Lageanomalien notwendig.

Stark

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, für den Fall einer akzidentellen Dekanülierung innerhalb der ersten Woche nach perkutaner Dilatationstracheotomie ein Komplikationsmanagement zu etablieren.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

5.6 Medikamentöse Therapien

5.6.1 Antioxidantien

Starke Empfehlung gegen**Wir empfehlen: Keine routinemäßige Gabe von Antioxidantien als Hochdosis-Monotherapie oder in Kombination bei Patient:innen mit ARDS.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[29] Singer P. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2021. Pubmed Journal

[6] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine 2021;47(11):1181-1247. Pubmed Journal

[30] Bo L, Jin F, Ma Z, Li C. Redox signaling and antioxidant therapies in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Expert review of respiratory medicine 2021;15(10):1355-1365. Pubmed Journal

[31] Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;322(13):1261-1270. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden****Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen**

Zur Risiko-Nutzen-Bewertung werden die Empfehlung der ESPEN-Guideline von 2023 [29] und die Metaanalyse von Bo et al.[30] herangezogen. Die ESPEN Guideline beruht auf einer Reihe von qualitativ guten Studien bei Intensivpatienten allgemein und bei Patient:innen mit Sepsis und septischen Schock, jedoch nicht explizit bei ARDS. Darüber hinaus spricht sich die SSC Guideline von 2021 gegen den Einsatz von Vitamin C bei Sepsis und septischen Schock aus, was letztlich die ESPEN-Empfehlung unterstützt. [6]

Die Metaanalyse von Bo et al. bezieht sich explizit auf 18 Studien mit unterschiedlichen Antioxidantien, die bei Patient:innen mit ARDS durchgeführt wurden, wobei 16 Studien nach der AECC-Definition und lediglich zwei Studien nach der Berlin-Definition des ARDS erfolgten. Die der Metaanalyse zugrundeliegenden Studien sind zwar zum Teil relativ alt (vor 2010), wurden aber nach der modifizierten Jadad-Skala als überwiegend qualitativ hoch bewertet. Dabei wurden insgesamt 899 Patient:innen in den Experimentalgruppen und 870 Patient:innen in den Kontrollgruppen untersucht. Die gepoolten Ergebnisse der einzelnen Antioxidantien zeigen, dass die Sterblichkeit nicht positiv beeinflusst werden kann und dass bei Patient:innen mit niedrigem ARDS-Sterblichkeitsrisiko (mild ARDS) Antioxidantien möglicherweise negative Effekte haben ("harmful"). Insgesamt konnte kein eindeutiger Nutzen dieser Substanzen bei Patient:innen mit ARDS bzw. respiratorischer Insuffizienz nachgewiesen werden. In Anbetracht der mit jeder Medikamentenapplikation verbundenen Risiken (z.B. Allergie, Dosisirrtum, Infektion, etc.) stellt eine Nichtempfehlung einen größeren Nutzen als einen Schaden dar.

Lediglich die RCT von Fowler et al. 2019 (JAMA) "CITRIS-ALI-Trail" zeigt, obwohl in den primären Zielkriterien Organdysfunktion (SOFA-Score) und inflammatorische Marker keine Effekte einer 96-stündigen Vitamin C-Gabe beobachtet werden konnten, eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit (um 16,68%) und eine Zunahme der nicht auf der Intensivstation verbrachten Tage (*ICU free days*) am Tag 28 sowie eine Zunahme der nicht im Krankenhaus verbrachten Tage (*hospital free days*) an Tag 60. In diese Studie wurden 167 beatmete Patient:innen mit ARDS und einer paO_2/FiO_2 ratio < 300 mmHG innerhalb von 24 Stunden eingeschlossen. Somit zeigt sich in dieser Studie eine Inkongruenz zwischen der unverminderten klinischen Krankheits Schwere (SOFA-Score) und einer, für eine Einzelintervention außergewöhnlich hohen Reduktion des sekundären Endpunktes Mortalität in der Behandlungsgruppe. Zudem sind Mortalität, *ICU free days* und

hospital free days die einzigen drei der insgesamt 43 sekundären Endpunkte, die einen Vorteil für die Interventionsgruppe nahelegen. Eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht durchgeführt.[31]

Auf Grundlage einer einzelnen RCT, deren Effekt bisher in keiner Arbeit reproduziert werden konnte und der Metaanalyse von Bo et al. mit fehlendem Nutzen für das Gesamtkollektiv der ARDS-Patient:innen kann aus Sicht der Leitlinienautor:innen keine positive Empfehlung zum Einsatz von Antioxidantien bei Patient:innen mit ARDS gegeben werden. Zur Vermeidung einer potentiellen Schädigung entscheidet sich die Leitliniengruppe deshalb zu einer starken Empfehlung gegen eine routinemäßige Gabe von Antioxidantien bei Patient:innen mit ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Empfehlung der ESPEN Guideline beruht auf einer Reihe von qualitativ guten Studien bei Intensivpatient:innen allgemein sowie bei Patient:innen mit Sepsis und septischen Schock, jedoch nicht explizit bei ARDS. Eine Übertragung auf ARDS-Patient:innen und Patient:innen mit respiratorischer Insuffizienz ist nach Ansicht der Leitlinienautor:innen trotzdem zulässig, da viele ARDS-Erkrankungen Folge einer Sepsis oder anderen inflammatorischen Erkrankung sind, respektive oft Sepsis, ARDS und Beatmungspflichtigkeit gleichzeitig vorliegen. Die anderen gescreenten Leitlinien machen bis auf die SSC Guideline 2023 keine Aussagen zum Thema Antioxidantien. Die SSC Guideline von 2023 spricht sich gegen den Einsatz von Vitamin C bei Sepsis und septischen Schock aus.

Die der Metaanalyse von Bo L. et al zugrundeliegenden Studien sind zwar zum Teil relativ alt (vor 2010), aber wurden nach der modifizierten Jadad-Skala als überwiegend qualitativ hoch bewertet. Aus heutiger Sicht ist allerdings unklar, ob diese Ergebnisse in einem Patient:innenkollektiv, das nach aktuellem Standard (u.a. niedrigere Tidalvolumina, höheres PEEP-Level, Bauchlagerung) behandelt wird, so reproduzierbar sind.

Somit erfolgt eine Reduktion der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz um einen Punkt aufgrund von Indirektheit von "hoch" auf "moderat".

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten mit moderat bis schwerem ARDS oder akuter respiratorischer Insuffizienz zur Anwendung einer Antioxydantiengabe vor.

Aus Sicht der Patienten könnten jedoch positive Wünsche insbesondere zur Anwendung von Vitamin-C oder Spurenelementen wie Selen bestehen, da Vitamine und Spurenelemente in der öffentlichen Wahrnehmung oder Meinung eigentlich nur positive Effekte haben, also immer gesund sind. Darüber hinaus gibt es außerhalb der medizinischen Literatur wenige Informationen über negative Effekte dieser Substanzen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Antioxidantien werden außerhalb der Intensivmedizin häufiger mit richtigen Indikationen (z. B. Vitamine bei Mangelsyndromen, Vitamin D zur Osteoporoseprophylaxe und -therapie)), aber auch zum Teil zweifelhaften Indikationen als "Lifestyle Medikamente" eingesetzt.

Eine Ressourcenknappheit liegt bei Antioxidantien nicht vor.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmend, dass Antioxidantien (Vitamin-C Vitamin-D, Selen, etc.) im deutschsprachigen Raum jedem Patienten und jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Verzicht auf eine Medikation mit nicht nachgewiesener Wirkung ist in der Regel für alle Beteiligten annehmbar.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen, dass eine Therapiestrategie mit Verzicht auf eine Medikamentengabe in der Regel eher bei allen Beteiligten umzusetzen ist, wenn man medizinisch schlüssig begründen kann, dass der Einsatz des Medikamentes keine positive Wirkung für die Patient:innen hat.

5.6.2 Beta-Rezeptor-Agonisten

Starke Empfehlung gegen

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Keine intravenöse und inhalative Gabe von Beta-2-Mimetika zur Prophylaxe oder zur adjunktiven Therapie bei Patienten mit ARDS.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[61] Singh B, Tiwari AK, Singh K, Singh SK, Ahmed A, Erwin PJ, et al. β_2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory care* 2014;59(2):288-96. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantielle Schäden

Die Evidenzbasis wurde bereits in der 2017 erschienenen ersten Version der Leitlinie geprüft und als moderte bis low beurteilt. Da zwischenzeitlich jedoch weder neue Primärstudien oder Daten zu dieser Thematik veröffentlicht wurden, ergibt sich aktuell keine Änderung der Empfehlung.

Zusammenfassend wurden in mehreren Metaanalysen von Studien zur Anwendung von Beta-2-Mimetika im ARDS u.a. eine verlängerte Beatmungsdauer bei gleichzeitig fehlenden positiven Effekten auf das Überleben nachgewiesen. Aufgrund des fehlenden Nutzens bei gleichzeitigen deutlichen Hinweisen für einen möglichen Schaden durch die Gabe von Beta-2-Mimetika bei **Patienten mit ARDS** vergibt die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen diese Therapie.

Die Empfehlung bezieht sich nicht auf invasiv beatmete Patienten mit einer akuten durch einen Bronchospasmus verursachten Atemwegsobstruktion. Hierzu verweisen wir auf die

entsprechenden Behandlungsleitlinien für Patienten mit COPD bzw. Asthma bronchiale. Zur Anwendung von Beta-2-Mimetika bei Kindern jenseits der Neugeborenen-Periode mit ARDS kann aufgrund des Fehlens jeglicher Studiendaten keine Empfehlung abgegeben werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die Evidenzbasis wurde bereits in der 2017 erschienenen ersten Version der Leitlinie geprüft und als moderat beurteilt. Da zwischenzeitlich jedoch weder neue Primärstudien oder Daten zu dieser Thematik veröffentlicht wurden, ergibt sich aktuell keine Änderung der Empfehlung.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Aus Sicht der Patient:innen könnten jedoch bei Patient:innen mit vorbestehendem Asthma/COPD Wünsche nach ihrer Hausmedikation auftreten. Bezüglich der Behandlung eines Bronchospasmus im Rahmen einer Grunderkrankung wie Asthma ist die Applikation jedoch ohnehin indiziert, bzw. wird im Kommentar darauf hingewiesen, dass diese Indikation nicht von der Empfehlung betroffen ist.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Eine Ressourcenknappheit liegt bei Beta-2-Mimetika aktuell nicht vor.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist anzunehmen, dass bei Beta-2-Mimetika im deutschsprachigen Raum allen Patient:innen und jedem Krankenhaus zur Verfügung stehen.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Verzicht auf dieses Medikament bei Patient:innen mit ARDS und sonst fehlender Indikation für Beta-2-Mimetika war bisher die Regel und sollte weiter kein Problem sein.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist anzunehmen, dass eine Therapiestrategie mit Verzicht auf eine Medikamentengabe in der Regel eher bei allen Beteiligten umzusetzen ist, wenn man medizinisch schlüssig begründen kann, dass der Einsatz des Medikamentes keine positive Wirkung für die Patient:innen hat.

5.6.3 Surfactant

Starke Empfehlung gegen

Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz von Surfactant beim ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: hoch
 Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[77] Meng S-S, Chang W, Lu Z-H, Xie J-F, Qiu H-B, Yang YI, et al. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC pulmonary medicine 2019;19(1):9

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine Evidenz, die einen Vorteil für den Einsatz von Surfactant bei erwachsenen Patient:innen mit ARDS beschreibt. Auch für Kinder gibt es in der aktuellen PALLIC-2 Guideline keine Empfehlung zur routinemäßigen Anwendung, wobei hier beschrieben wird, dass es evtl. Patient:innengruppen gibt, die von einem selektiven Einsatz profitieren könnten. Es bleibt jedoch unklar, welche Gruppen dies sind.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz ist hoch. Sowohl die Arbeit von Meng et al.[65] als auch die PALLIC-2 Guideline erfüllen die GRADE Kriterien.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wir erwarten, dass wenige die Intervention möchten

Patienten werden vermutlich eine Behandlung bevorzugen, die ihre Chancen auf eine schnelle Genesung erhöht und durch Studien gut belegt sind. Somit ist zu erwarten, dass es hier Bedenken hinsichtlich der Risiken und des experimentellen Charakters einer routinemäßigen Surfactant-Therapie überwiegen.

Ressourcen

Wichtige Probleme

Hohe Kosten für Surfactant und die notwendige Infrastruktur für die Verabreichung. Potenzieller Anstieg der Behandlungskosten ohne gesicherten klinischen Nutzen. Aufgrund der geringen Evidenz für einen signifikanten Nutzen bei der breiten ARDS-Population ist die Kosteneffizienz fraglich.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Aufgrund der geringen Verfügbarkeit und der hohen, benötigten Menge, könnte es zu Engpässen bei der Medikamentenbeschaffung kommen, die gegebenenfalls zu Ungerechtigkeiten bei der Verteilung führen könnten.

Annehmbarkeit

Die Intervention wird wahrscheinlich schlecht angenommen

Kliniker könnten eine solche Therapie ablehnen, wenn die Evidenz für den Nutzen unklar ist und die Risiken hoch sind.

Es könnte eine Akzeptanz geben, wenn spezifische Subgruppen identifiziert werden, die nachweislich profitieren.

Patienten könnten skeptisch gegenüber einer neuen Therapie sein, die keine eindeutigen Vorteile bietet.

Umsetzbarkeit

Die Intervention ist wahrscheinlich schwierig in der Umsetzung

Die Implementierung einer routinemäßigen Surfactant-Therapie wäre komplex und teuer, erfordert spezielle Ausrüstung und Ausbildung. Die Machbarkeit ist in vielen deutschen Krankenhäusern möglicherweise begrenzt.

Die Durchführung wäre technisch und logistisch herausfordernd, insbesondere ohne klare Evidenz für den Nutzen.

5.6.4 Flüssigkeitstherapie

Schwach

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz (einschließlich Patienten mit ARDS) ein restriktives Flüssigkeitsregime anzuwenden.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[32] Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Møller MH, Vandvik PO, et al. Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2016;60(6):697-709

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Der Einsatz eines restriktiven Flüssigkeitsregimes wird seit Jahren durch observationale Daten und physiologische Überlegungen gestützt, jedoch ist es bisher nicht gelungen ein optimales Flüssigkeitsregime für kritisch Kranke Patient:innen zu definieren.

Claesson et al. [32] beschreibt eine signifikante Verbesserung der Beatmungsfreien Tagen an Tag 28, welche in sekundärer Auswertung der Autoren jedoch mit einer erhöhten Rate an kognitiven Dysfunktionen einherging. Bzgl der Mortalitätsreduktion zeigte sich ein nicht signifikanter Trend zur restriktiven Flüssigkeitstherapie. Auch Silverside et al.[33] kann keine Mortalitätsreduktion nachweisen, jedoch ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Beatmungsfreien Tage.

Dementsprechend stehen ein unklarer Einfluss auf die Mortalität einer signifikanten Erhöhung der Beatmungsfreien Tagen an Tag 28 gegenüber. Es bleibt unklar ob die erhöhten Rate kognitiver

Defizite bei restriktiver Flüssigkeitstherapie in direktem Zusammenhang steht oder Ausdruck des multifaktoriellen Krankheitsbildes ist.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine hochwertige Evidenz die einen Überlebensvorteil für eine liberale oder restriktive Flüssigkeitstherapie zeigt. Claesson et al. [32] beschreiben einen nicht signifikanten Trend bzgl eines höheren Überlebens für das restriktive Flüssigkeitsregime sowie eine signifikante Erhöhung der Beatmungsfreien Tage an Tag 28. Hierbei zeigte sich jedoch eine erhöhte Rate an kognitiven Defiziten. Ebenso in Silverside et al. [33]. Neuere Daten aus Xing et al. (66) beschreiben eine Verbesserung der Mortalität in einzelnen Subphänotypen welche jedoch noch in größeren Studien reproduziert werden müssen.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Die Umsetzung eines restriktiven Flüssigkeitsregimes kann mit der Notwendigkeit einer Trinkmengenbeschränkung, bei nicht beatmeten Patient:innen einhergehen, um dieses Ziel zu erreichen. Diese kann von Patient:innen jedoch als sehr einschränkend empfunden werden wenn bei bestehendem Durstgefühl eine freie Flüssigkeitsaufnahme limitiert werden muss um Komplikationen zu vermeiden. Um eine ausreichende Therapieadhärenz zu gewährleisten bedarf es intensiver und wiederholter Aufklärung von Patienten und Angehörigen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Einsatz eines restriktiven Flüssigkeitsregimes stellt aus Sicht der Autoren kein relevantes Ressourcen Problem dar.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Einsatz eines restriktiven Flüssigkeitsregimes stellt aus Sicht der Autoren kein relevantes Problem bzgl. der Verteilungsgerechtigkeit dar. Da dieses Therapieprinzip in jedem Versorgungsbereich durchführbar sein sollte.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Aus Sicht der Autoren gibt es keine relevanten Faktoren die gegen das Annehmen der Empfehlung sprechen.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Umsetzung eines restriktiven Flüssigkeitsregimes ist nach Meinung der Autoren in jedem Versorgungsbereich möglich.

5.6.5 Transfusion

Information

In der aktualisierten Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, die ein Abweichen von den in Deutschland allgemein gültigen Rahmenbedingungen zur Transfusion von Blutprodukten rechtfertigen.

Daher verweist die Leitliniengruppe bezüglich der Transfusion von Blutprodukten bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz auf die Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020).^[34]

5.6.6 Inhalative Vasodilatoren

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) bei Patienten mit ARDS.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[49] Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J, Afshari A. The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a Cochrane Systematic Review with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017;72(1):106-117

[50] Afshari A, Bastholm Bille A, Allingstrup M. Aerosolized prostacyclins for acute respiratory distress syndrome (ARDS). *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7(7):CD007733

[51] Buckley MS, Mendez A, Radosevich JJ, Agarwal SK, MacLaren R. Comparison of 2 different inhaled epoprostenol dosing strategies for acute respiratory distress syndrome in critically ill adults: Weight-based vs fixed-dose administration. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2023;80(Suppl 1):S11-S22 **(nachträglich hinzugefügt)**

[52] Li J, Fink JB, Augustynovich AE, Mirza S, Kallet RH, Dhand R. Effects of Inhaled Epoprostenol and Prone Positioning in Intubated Coronavirus Disease 2019 Patients With Refractory Hypoxemia. *Critical care explorations* 2020;2(12):e0307

[53] Wang J, Cong X, Miao M, Yang Y, Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Renal failure* 2021;43(1):281-290

[54] Davis SL, Crow JR, Fan JR, Mattare K, Whitman G, Brower RG, et al. Use and costs of inhaled nitric oxide and inhaled epoprostenol in adult critically ill patients: A quality improvement project. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2019;76(18):1413-1419

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Die Nutzen-Risiko-Abwägung zum Einsatz selektive pulmonaler Vasodilatoren bezieht sich im Großteil auf ältere Daten der Cochrane-Review von Karam et al. [9][10] bei Patienten mit ARDS. Neuere Untersuchungen beziehen sich auf Patienten mit Sars-CoV-2 Induziertem ARDS[8][12].

In der bisher ausführlichsten Review von Karam et. al. [9] konnte eine signifikante Verbesserung der PaO₂/Fi/O₂ Ratio nach 24h ab Therapiebeginn gezeigt werden (MD 15.91 [95% CI: 8.25 - 23.56]). Dieser Effekt war jedoch bereits nach 48h (2 Studien, 183 Patient:innen, MD 1.99 [95%CI

-10.40 - 14.38]) und 72h (2 Studien, 245 Patient:innen, MD -3.48 [95% CI -6.80 bis -0.15; $I^2=0\%$] Qualität der Evidenz: moderat) nicht mehr signifikant nachweisbar.

Ein ähnlicher Effekt konnte für die Reduktion des mPAP (mean pulmonary arterial pressure) an Tag 1 nach Therapiebeginn gezeigt werden (14 Studien, 1275 Patienten, MD -1.76 [95% CI -3.41 bis -0.12; $I^2= 1\%$] Qualität der Evidenz: moderat). Auch hier war der Unterschied an Tag zwei, drei und vier nicht mehr signifikant.

Des Weiteren zeigte sich eine deutlich Erhöhte Inzidenz für AKI bei Patienten mit ARDS die mit iNO behandelt wurden (4 Studien, 945 Patienten, RR 1.59 [95% CI 1.17 - 2.16, $I^2=0\%$]).^[9] Diese Raten decken sich mit der aktuellen RCT von Wang^[13] welche das Risiko von AKI bei iNO Therapie gesondert untersucht haben.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamt, sowie 28 Tage Mortalität. Auch in weiteren sekundären Endpunkten konnte kein Benefit für die Therapie mit iNO dargestellt werden.

Eine relevante Methämoglobinämie >5% wurde in allen Studien der Cochrane Review untersucht (1275 Patienten) und trat bei vier Patienten der iNO Gruppe und drei Patienten der Kontrollgruppe auf (RR 0.88, [95% CI 0.20 - 3.79; $I^2= 0\%$])

NO₂ Konzentrationen wurden in sieben Studien der Metaanalyse berichtet, jedoch nur in einer (Taylor 2004) kam es zu drei Fällen >3ppm. Alle drei Patienten erhielten 80ppm NO.

Weitere unerwünschte Wirkungen wurden nicht konsistent berichtet und Events wie Pneumothoraces, Kreislaufversagen, Pneumonie, Sepsis, Encephalopathie, Myokardinfarkte, Agitation und Hypertension haben kein statistisch Signifikantes Niveau erreicht.

Fazit

Zusammenfassend spricht sich die Leitliniengruppe gegen den routinemäßigen Nutzen von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) bei Patienten mit ARDS aus, da die bisherige Literatur keine Patientensorientierte Outcome Verbesserung demonstrieren konnte. In Einzelfällen kann eine Therapie zur kurzfristigen Überbrückung bei schwerer Hypoxämie oder Rechtsherzversagen erwogen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die gesamte Evidenz wird als Moderat bewertet. Die Cochrane Review von Karam et al. ^[9] wurde als methodisch sehr gut bewertet und das Bias Risiko der enthaltenen Studien als gering. Trotzdem handelt es sich vor allem um alte Daten vor 2000 mit einer hohen Heterogenität der Therapiestandards und uneinheitlichen ARDS Kriterien, welche die Herabstufung des Evidenzgrades aufgrund von Inkonsistenz begründet.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung selektiver pulmonaler Vasodilatoren vor.

Da sich die Indikation jedoch auf invasiv beatmete Patienten bezieht und der Therapieeffekt auf eine kurzfristige Verbesserung der Oxygenierung bei kritischer Hypoxämie beschränkt gehen wir davon aus, dass auch vor dem Hintergrund der potentiell nachteiligen Effekte wie vermehrtes Auftreten von akutem Nierenversagen, Patienten die Intervention befürworten würden.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Durchführung der Therapie mit selektiven pulmonalen Vasodilatoren geht mit einem relevanten Mehraufwand an Geräten und Verbrauchsmaterial einher. Insbesondere die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) benötigt geeignete Geräte und Materialien welche hohen Anschaffungskosten unterliegen. Des weiteren ergibt sich durch die Einweisungspflicht für Medizinprodukte erhöhter Aufwand in Schulung und Einweisung des Behandlungsteams.

Es besteht Einsparpotential bei Umstieg von iNO auf andere selektive pulmonale Vasodilatoren (Prostacyclin oder Iloprost) da diese über häufig flächendeckend verfügbare Vernebler Systeme appliziert werden können und keiner weiteren Gerätetechnischen Überwachung unterliegen. Jedoch gibt es bisher keine ausreichende Studiengrundlage um den routinemäßigen Einsatz zu empfehlen oder abzulehnen.

Gerechtigkeit

Die Intervention steigert womöglich Ungerechtigkeit

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es wird jedoch angenommen dass durch die hohen Therapiekosten und Mehraufwand (Geräte, Material, Schulung) die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) nur eingeschränkt an größeren Klinik zur Verfügung steht.

Annehmbarkeit

Die Intervention wird wahrscheinlich schlecht angenommen

Auf Grund des oben beschriebenen Kostenaspektes bleibt die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid und selektiven pulmonalen Vasodilatoren wahrscheinlich größeren und spezialisierten Zentren im Rahmen von klinischen Studien oder individuellen Heilversuchen vorbehalten.

Umsetzbarkeit

Die Intervention ist wahrscheinlich schwierig in der Umsetzung

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen dass wie in den beiden letzte Absätzen dargestellt eine flächendeckende Anwendung der selektiven pulmonalen Vasodilatoren ausserhalb klinischer Studien nicht passieren wird.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, im Einzelfall zur Überbrückung im Falle einer schweren Hypoxämie die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 83%, Fachgesellschaften 92%

Literatur: s.o.

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Entsprechend der Vorangehenden Empfehlung gegen den generellen Einsatz von inhalativen Pulmonalen Vasodilatoren, möchten wir erneut auf die beschriebenen Transienten Effekte hinweisen.

In Karam et. al. [9] konnte eine signifikante Verbesserung der PaO₂/FiO₂ Ratio nach 24h ab Therapiebeginn gezeigt werden (MD 15.91 [95% CI: 8.25 - 23.56]). Dieser Effekt war jedoch bereits nach 48h (2 Studien, 183 Patient:innen, MD 1.99 [95%CI -10.40 - 14.38]) und 72h (2 Studien, 245 Patient:innen, MD -3.48 [95% CI -6.80 bis -0.15; I²=0%] Qualität der Evidenz: moderat) nicht mehr signifikant nachweisbar.

Ein ähnlicher Effekt konnte für die Reduktion des mPAP (mean pulmonary arterial pressure) an Tag 1 nach Therapiebeginn gezeigt werden (14 Studien, 1275 Patienten, MD -1.76 [95% CI -3.41 bis -0.12; I²= 1%] Qualität der Evidenz: moderat). Auch hier war der Unterschied an Tag zwei, drei und vier nicht mehr signifikant.

Wir möchten darauf hinweisen dass der Einsatz im Einzelfall erwogen werden kann bis eine besser geeignete Behandlungsmethode zur Verfügung steht (z.B. ECMO, Fokussanierung etc.)

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Die gesamt Evidenz wird als Moderat bewertet. Die Cochrane Review von Karam et al. [9] wurde als methodisch sehr gut bewertet und das Bias Risiko der enthaltenen Studien als gering. Trotzdem handelt es sich vor allem um alte Daten vor 2000 mit einer hohen Heterogenität der Therapiestandards und uneinheitlichen ARDS Kriterien, welche die Herabstufung des Evidenzgrades aufgrund von Inkonsistenz begründet.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung den Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung selektiver pulmonalen Vasodilatoren vor.

Da sich die Indikation jedoch auf invasiv beatmete Patienten bezieht und der Therapieeffekt auf eine kurzfristige Verbesserung der Oxygenierung bei kritischer Hypoxämie beschränkt gehen wir davon aus, dass auch vor dem Hintergrund der potentiell nachteiligen Effekte wie vermehrtes Auftreten von akutem Nierenversagen, Patienten die Intervention befürworten würden.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Durchführung der Therapie mit selektiven pulmonalen Vasodilatoren geht mit einem relevanten Mehraufwand an Geräten und Verbrauchsmaterial einher. Insbesondere die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) benötigt geeignete Geräte und Materialien welche hohen Anschaffungskosten unterliegen. Des weiteren ergibt sich durch die Einweisungspflicht für Medizinprodukte erhöhter Aufwand in Schulung und Einweisung des Behandlungsteams.

Es besteht Einsparpotential bei Umstieg von iNO auf andere selektive pulmonale Vasodilatoren (Prostacyclin oder Iloprost) da diese über häufig flächendeckend verfügbare Vernebler Systeme appliziert werden können und keiner weiteren Gerätetechnischen Überwachung unterliegen. Jedoch gibt es bisher keine ausreichende Studiengrundlage um den routinemäßigen Einsatz zu empfehlen oder abzulehnen.

Gerechtigkeit

Die Intervention steigert womöglich Ungerechtigkeit

Die Durchführung der Therapie mit selektiven pulmonalen Vasodilatoren geht mit einem relevanten Mehraufwand an Geräten und Verbrauchsmaterial einher. Insbesondere die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) benötigt geeignete Geräte und Materialien welche hohen

Anschaffungskosten unterliegen. Des weiteren ergibt sich durch die Einweisungspflicht für Medizinprodukte erhöhter Aufwand in Schulung und Einweisung des Behandlungsteams.

Es besteht Einsparpotential bei Umstieg von iNO auf andere selektive pulmonale Vasodilatoren (Prostacyclin oder Iloprost) da diese über häufig flächendeckend verfügbare Vernebler Systeme appliziert werden können und keiner weiteren Gerätetechnischen Überwachung unterliegen. Jedoch gibt es bisher keine ausreichende Studiengrundlage um den routinemäßigen Einsatz zu empfehlen oder abzulehnen.

Annehmbarkeit

Die Intervention wird wahrscheinlich schlecht angenommen

Auf Grund des oben beschriebenen Kostenaspektes bleibt die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid und selektiven pulmonalen Vasodilatoren wahrscheinlich größeren und spezialisierten Zentren im Rahmen von klinischen Studien oder individuellen Heilversuchen vorbehalten.

Umsetzbarkeit

Die Intervention ist wahrscheinlich schwierig in der Umsetzung

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen dass wie in den beiden letzte Absätzen dargestellt eine flächendeckende Anwendung der selektiven pulmonalen Vasodilatoren ausserhalb klinischer Studien nicht passieren wird.

Unveränderte Empfehlung: Wir können aufgrund fehlender Daten derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von inhalativem Prostacyclin (iPG) oder Iloprost bei Patienten mit ARDS geben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur: s.o.

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Die zum Zeitpunkt der Leitlinie einzige systematic Review von Afshari et al. [10] konnte auf Grund unzureichender Datenlage keine Aussage über den Einsatz von inhalativem Prostacyclin oder Iloprost geben.

Auch auf RCT Niveau gab es keine hinreichenden Ergebnisse um eine Empfehlung zu begründen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Die Cochrane Reviwe von Afshari et al. [10] ist methodisch gut, aber auf Grund der wenigen Daten stark limitiert in seiner Aussagekraft.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Es liegt keine systematische Erfassung den Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung selektiver pulmonalen Vasodilatoren vor.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Selektive inhalative pulmonale Vasodilatoren (Prostacyclin, Iloprost) stellen aus Ressourcen Sicht wenig bis kein Problem dar. Im Vergleich zu inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) sind Sie deutlich günstiger und benötigen keine Spezialgeräte zur Therapiesteuerung/-überwachung, sondern können über übliche Inhalationssysteme verabreicht werden.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Durch die niedrigeren Kosten und Materialaufwand im Vergleich zu inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) könnten selektive Pulmonale Vasodilatoren (Prostacyclin, Iloprost), bei auftreten neuer Evidenz, für mehr Patienten auch an nicht-spezialisierten Zentren zum Einsatz gebracht werden.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Autoren sehen keine Probleme in der Annehmbarkeit der Empfehlung.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Auf Grund fehlender Daten bleibt der Einsatz von selektivem Pulmonalen Vasodilatoren wahrscheinliche spezialisierten Zentren im Rahmen von klinischen Studien vorbehalten.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, den Einsatz inhalativer pulmonaler Vasodilatoren bei Patienten mit ARDS und Zeichen einer Rechtsherzdekompensation zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *niedrig*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Literatur:

[49] Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J, Afshari A. The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a Cochrane Systematic Review with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017;72(1):106-117. [Pubmed Journal](#)

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Der Einsatz von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) bei Patient:innen mit Rechtsherzversagen ist seit langem klinische Praxis an Zentren die über die notwendigen technischen Voraussetzungen verfügen. Da das Auftreten eines akuten Rechtsherzversagens mit einer hohen Mortalität assoziiert ist, wollen die Autoren die klinische Praxis berücksichtigen, auch wenn es für Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz keine gesonderten Daten gibt.

In der Systematic Review von Karam[49] konnte lediglich die Reduktion des mPAP (mean pulmonary arterial pressure) bei Patient:innen mit akuter respiratorischer Insuffizienz, an Tag 1 nach Therapiebeginn gezeigt werden (14 Studien, 1275 Patienten, MD -1.76 [95% CI -3.41 bis -

0.12; $I^2 = 1\%$] Qualität der Evidenz: moderat). Auch hier war der Unterschied an Tag zwei, drei und vier nicht mehr signifikant.

Davon ausgehenden, dass im akuten Rechtsherzversagen die Reduktion des mPAP den negativen Effekten des Einsatzes von iNO überwiegt, kann der Einsatz von iNO erwogen werden, bis andere Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Das Cochrane-Review von Karam et al. [9] wurde als methodisch sehr gut bewertet und das Bias-Risiko der enthaltenen Studien als gering. Dennoch handelt es sich vor allem um alte Daten vor 2000 mit einer hohen Heterogenität der Therapiestandards und uneinheitlichen ARDS-Kriterien, zudem ist die Messung des mPAP allenfalls als Surrogatparameter eines patientenzentrierten Endpunktes zu werten. Deshalb wird die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von schwerer Indirektheit und Inkonsistenz von "hoch" auf "niedrig" herabgestuft.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung selektiver pulmonaler Vasodilatoren vor.

Da sich die Indikation jedoch auf invasiv beatmete Patienten bezieht und der Therapieeffekt auf eine kurzfristige Verbesserung der Oxygenierung bei kritischer Hypoxämie beschränkt gehen wir davon aus, dass auch vor dem Hintergrund der potentiell nachteiligen Effekte wie vermehrtes Auftreten von akutem Nierenversagen, Patienten die Intervention befürworten würden.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Durchführung der Therapie mit selektiven pulmonalen Vasodilatoren geht mit einem relevanten Mehraufwand an Geräten und Verbrauchsmaterial einher. Insbesondere die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) benötigt geeignete Geräte und Materialien welche hohen Anschaffungskosten unterliegen. Des Weiteren ergibt sich durch die Einweisungspflicht für Medizinprodukte erhöhter Aufwand in Schulung und Einweisung des Behandlungsteams.

Es besteht Einsparpotential bei Umstieg von iNO auf andere selektive pulmonale Vasodilatoren (Prostacyclin oder Iloprost) da diese über häufig flächendeckend verfügbare Vernebler Systeme appliziert werden können und keiner weiteren Gerätetechnischen Überwachung unterliegen. Jedoch gibt es bisher keine ausreichende Studiengrundlage um den routinemäßigen Einsatz zu empfehlen oder abzulehnen.

Gerechtigkeit

Die Intervention steigert womöglich Ungerechtigkeit

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es wird jedoch angenommen dass durch die hohen Therapiekosten und Mehraufwand (Geräte, Material, Schulung) die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) nur eingeschränkt an größeren Kliniken zur Verfügung steht.

Annehmbarkeit

Die Intervention wird wahrscheinlich schlecht angenommen

Auf Grund des oben beschriebenen Kostenaspektes bleibt die Therapie mit inhalativem Stickstoffmonoxid und selektiven pulmonalen Vasodilatoren wahrscheinlich größeren und

spezialisierten Zentren im Rahmen von klinischen Studien oder individuellen Heilversuchen vorbehalten.

Umsetzbarkeit

Die Intervention ist wahrscheinlich schwierig in der Umsetzung

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch anzunehmen dass wie in den beiden letzte Absätzen dargestellt eine flächendeckende Anwendung der selektiven pulmonalen Vasodilatoren ausserhalb klinischer Studien nicht passieren wird.

5.6.7 Kortikosteroide

Stark

Wir empfehlen: Keine routinemäßige Anwendung von systemischen Kortikosteroiden bei Patient:Innen mit ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 94%, Fachgesellschaften 96%

Literatur:

[25] Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoune K, Cadena R, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Critical care medicine* 2024 (**nachträglich hinzugefügt**)

[321] Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* 2023;49(6):615-632. *Pubmed Journal* (**nachträglich hinzugefügt**)

[140] Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19, AWMF Reg. Nr. 113-001. 2024. *Website* (**nachträglich hinzugefügt**)

[9] Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):143-168. *Pubmed Journal* (**nachträglich hinzugefügt**)

[27] Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, Kamel T, Ricard J-D, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *The New England journal of medicine* 2023;388(21):1931-1941 (**nachträglich hinzugefügt**)

[322] Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* 2022;48(8):1009-1023. *Pubmed Journal* (**nachträglich hinzugefügt**)

[26] Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf M-I, Fischer A-L, Stegemann M, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *The Cochrane database of systematic reviews* 2022;11(11):CD014963

[24] Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2020;8(3):267-276. *Pubmed Journal*

[23] Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)* 2016;20(1):329. *Pubmed*

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Bestehende internationale Leitlinien

Die 2024 aktualisierte, nach der GRADE-Methodik entwickelte Leitlinie zur Anwendung von Kortikosteroiden in Sepsis, ARDS und CAP der SCCM [25] spricht eine bedingte Empfehlung (conditional recommendation) für den Einsatz von Kortikosteroiden bei Patienten mit ARDS aus und bewertet die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als moderat. Mit der bedingten Empfehlung (conditional) drückt diese Leitliniengruppe aus, dass unterschiedliche Therapieentscheidungen möglich sind und die Therapie angepasst an die individuelle Patienten-/Behandlungssituation erfolgen soll. Der Leitlinie liegt eine Meta-Analyse zugrunde, welche gesondert bewertet wird. Zudem wird zur Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie eine starke Empfehlung aufgrund moderater Vertrauenswürdigkeit der Evidenz für die Anwendung von Kortikosteroiden bei Patienten vergeben, welche aufgrund einer sCAP im Krankenhaus behandelt werden müssen.

Die 2023 u.a. von ERS und ESICM herausgegebene Leitlinie zur Therapie der schweren ambulant erworbenen Pneumonie gibt eine schwache Empfehlung bei niedriger Evidenzqualität für die Anwendung von Kortikosteroiden für CAP- Patienten im Schock ab, schloss aber die aktuellste RCT zur Fragestellung ([27] noch nicht mit ein.

Die aktuell für den deutschen Versorgungsraum gültige Living-Guideline zur Therapie von COVID-19 - Patienten mit Bedarf einem Sauerstoff- bzw. nichtinvasivem Beatmungstherapiebedarf formuliert eine starke Empfehlung für die Gabe von Dexamethason [140].

Für pädiatrische ARDS Patienten gibt die aktuelle PALICC-2 Guideline eine schwache Empfehlung gegen eine routinemäßige Anwendung von Kortikosteroiden im Vergleich zu einem selektiven Einsatz an [9].

Nutzen

Als patienten-relevante Endpunkte zur Bewertung von Nutzen und Schaden wurden Überleben und Beatmungsdauer sowie das Auftreten von Komplikationen wie Infektionen, Blutungen o. Hyperglykämien als kritisch eingeschätzt.

Die der SSCM - Leitlinie [25] zugrundeliegende Meta-Analyse berechnet eine signifikante Reduktion der 28-Tage - Sterblichkeit einen signifikanten Benefit für den Einsatz von Glukokortikoiden (RR 0.82 [95% CI 0.72 - 0.95]), die Qualität der Daten wird als moderat eingeschätzt aufgrund der Vielzahl sehr kleiner Studien, welche v.a. in der non-COVID-ARDS Population den Effekt bedingen. Die klinische Heterogenität der Studienpopulationen bzw. Anwendungssituation ist als kritisch anzusehen, da Studien über eine sehr weiten Zeitraum (1998-2020) und z.T. sehr geringer methodischer Qualität (z.B. Rezk 2013: single center, unverblindet, unklare Behandlungsstandards, unklare Randomisierung) eingeschlossen wurden, bzw. die Qualität einzelner Studien (z.B. Villar 2020) aus unserer Sicht zu hoch bewertet wurde. Eine Meta-Analyse sollte aus Sicht der Leitliniengruppe aufgrund der erheblichen klinischen Heterogenität daher durchführbar, weswegen die beiden letzten größeren einzelnen RCTs bei non-COVID-ARDS Patienten einzeln bewertet werden.

Für Patienten mit COVID-ARDS errechnete die Meta-Analyse im aktuellen Cochrane Review zum Einsatz von Glukokortikoiden bei Covid-19 Infektionen [26] keinen signifikanten Überlebensvorteil für die Gruppe der bei Therapiebeginn bereits invasiv beatmeten Patienten.

Die methodisch hochwertigste (placebo-kontrolliert, frühes ARDS, ca. 70% moderat-schweres ARDS, standardisierte Beatmungs- und Begleittherapie) non-Covid ARDS RCT (Tongyoo 2016[23]) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der 28Tag Mortalität (RR 0.82 [95% CI 0.50 - 1.34]).

Die aktuellste Studie zur Steroid-Therapie [24] aus Spanien wurde nach 6 Jahren wegen zu geringer Einschlussrate nach 88% (277/314) der geplanten Patienten abgebrochen. Der primäre Endpunkt beatmungsfreie Tage (VFD) an Tag 28 war statistisch signifikant erhöht (Erhöhung der VFD um 4.8 [95% CI 2.57 - 7.03] Tage von 7.5 (Kontrolle) auf 12,3 (Dexamethason), und

auch das Überleben als sekundärer Endpunkt war signifikant verbessert, jedoch weist die Arbeit schwerwiegende methodische Probleme auf (s. Vertrauenswürdigkeit der Evidenz), die Vertrauenswürdigkeit und Übertragbarkeit der genannten Daten ist aus Sicht der Leitliniengruppe stark eingeschränkt.

Eine aktuell publizierte methodisch hochwertigen RCT von Dequin 2023 [27] zur Kortikoid-Therapie von Patienten mit schwerer CAP (multizentrisch, placebo-kontrolliert, 795 Patienten) zeigte eine Mortalitätsreduktion von 5,7% in der 28d-Sterblichkeit, jedoch waren bei Einschluss nur weniger als ¼ der Patient:innen maschinell beatmet und innerhalb dieser Gruppe war der positive Effekt der Sterblichkeitsreduktion nicht mehr sicher nachweisbar. Bei Patienten mit geringerem Bedarf an "respiratory support" war durch die Steroidtherapie bei dem sekundären Outcomeparameter "Intubationsrate" eine Reduktion von 29,5 auf 18% nachweisbar. Demgegenüber konnte in der ebenfalls aktuellen methodisch hochwertigen RCT von Meduri (Quelle) kein Überlebensvorteil durch die Gabe von Kortikosteroiden bei schwerer CAP nach bis zu 60d nachgewiesen werden.

Schaden

Für die häufig in der Literatur beschriebene Nebenwirkungen durch Glukokortikoide wurden in den erfassten Studien in unterschiedlichem Maß erfasst, was eine sichere Aussage erschwert. Bis auf das vermehrte Auftreten von Hyperglykämien bzw. erhöhtem Insulinbedarf in einzelnen RCTs (Dequin 2023, Tongyoo 2016) liegen bisher keine sicher verwertbaren Hinweise für nachteilige Effekte für die allgemeine Population von Patienten mit ARDS vor.

Zu möglichen negativen Effekten einer ungezielten Therapie von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz liefert eine aktuelle multinationale Observationsstudie zu mehreren COVID-19-Kohorten erste Hinweise. In Abhängigkeit vom inflammatorischen Phänotyp weisen die Daten hier auf eine mögliche Erhöhung des Sterblichkeitsrisikos im Zusammenhang mit der Gabe von Kortikosteroiden hin. Es handelt sich jedoch bisher um Assoziationen, ein kausaler Zusammenhang lässt sich aus den Daten nicht sicher ableiten.

Zusammenfassung von Nutzen vs. Schaden

Insgesamt zeigt sich eine heterogene Datenlage mit teils widersprüchlichen Resultaten zu möglichen positiven Effekten von Kortikosteroiden in der Therapie von ARDS-Patientinnen, bei gleichzeitig nicht sicheren Belegen für einen fehlenden Schaden, weshalb sich die Leitlinienautoren zur Vermeidung einer Übertherapie mit möglichem Schaden gegen den routinemäßigen Einsatz von Glukokortikoiden bei Patient:innen mit ARDS aussprechen. Stattdessen erscheint eine individuelle auf Patient:in und Behandlungssituation abgestimmte Entscheidung zum Einsatz von Kortikosteroiden angebracht.

Ausnahmen und besondere Patientengruppen

Auf hospitalisierte Patienten mit schwerer CAP, insbesondere ohne bereits notwendigen noninvasiven o. invasiven Beatmungsbedarf trifft diese Empfehlung nicht zu.

Für pädiatrische Patienten schließt sich die Leitliniengruppe der Empfehlung der PALICC-2 Leitlinie an.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Vor allem die eingeschlossenen non-Covid Studien in Chaudhuri 2024 weisen im Bezug auf die klinische Vergleichbarkeit der Anwendungssituation kritische Unterschiede und statistisch zudem eine erhöhte Heterogenität ($I^2=47%$) auf. Aufgrund dieser relevanten Einschränkungen schätzt die Leitliniengruppe die gepoolten Effektschätzer der Analyse als sehr unsicher ein.

Ein größerer Teil der in der Meta-Analyse verwendeten Studien mit nonCOVID ARDS Patienten ist in der Übertragbarkeit durch veraltete oder nicht sicher charakterisierte Behandlungsstandards eingeschränkt (z.B. Rezk 2013, Meduri 1998, Anane 2006).

Die aktuellste beurteilte Arbeit von Villar 2020[24], Netzwerk RCT aus Spanien wurde nach 6 Jahren wegen zu geringer Einschussrate nach 88% (277/314) der geplanten Patienten vorzeitig abgebrochen und weist schwere methodische Einschränkungen aufgrund der fehlenden Verblindung (Bias-Risiko) und unzureichenden Standardisierung der begleitenden Therapien (Indirektheit) auf.

Im Bezug auf die Endpunkte Sterblichkeit und Beatmungsdauer schätzt die Autorengruppe die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Impräzision (Vielzahl kleiner Studien), Indirektheit und erhöhtem Bias-Risiko als sehr niedrig ein.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung den Wertvorstellungen und Präferenzen von Patienten mit moderat bis schwerem ARDS zur Anwendung von Glukokortikoiden vor.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Diese frage wurde von den Leitlinienautoren nicht systematische evaluiert. Glukokortikoide sind jedoch flächendeckend und kostengünstige Medikamente deren Einsatz in deutschen Krankenhäusern keinen relevanten Ressourcenproblemen unterliegen sollten.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Diese frage wurde von den Leitlinienautoren nicht systematische evaluiert. Wir gehen jedoch davon aus die Empfehlung keinen relevanten Einfluss auf die Versorgungsgerechtigkeit hat.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Auf Grund der unklaren Datenlage und auch vorliegenden anderes gerichteten Leitlinien wird die Annahme der Leitlinienempfehlung einer großen Variabilität unterliegen.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Leitlinienautoren sehen keine Schwierigkeiten in der Umsetzbarkeit der Empfehlung.

VI Extrakorporale Gasaustauschverfahren

ehemals: Maßnahmen bei schwerer oder therapierefraktärer Gasaustauschstörung

Schwach

Schlüsselempfehlung

Wir schlagen vor, den Einsatz einer veno-venösen ECMO bei Patient:innen mit schwerem ARDS nur nach Ausschöpfen der konservativen Therapiemaßnahmen, einschließlich der Durchführung einer Bauchlagerung und fortbestehender schwerer Gasaustauschstörung zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 93%, Fachgesellschaften 100%

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive care medicine* 2023;49(7):727-759. *Pubmed Journal* **(nachträglich hinzugefügt)**

[5] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2024;209(1):24-36. *Pubmed Journal* **(nachträglich hinzugefügt)**

[252] Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Respiratory medicine* 2019;7(2):163-172. *Pubmed Journal*

[253] Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive care medicine* 2020;46(11):2048-2057. *Pubmed Journal*

[254] Burrell A, Kim J, Alliegro P, Romero L, Serpa Neto A, Mariajoseph F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2023;9(9):CD010381. *Pubmed Journal* **(nachträglich hinzugefügt)**

[120] Graham PL, Moran JL. ECMO, ARDS and meta-analyses: Bayes to the rescue?. *Journal of critical care* 2020;59:49-54. *Pubmed Journal*

[251] Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;374(9698):1351-63. *Pubmed Journal*

[250] Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018;378(21):1965-1975. *Pubmed Journal*

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Aktuelle internationale Leitlinien

Es existieren zu diesem Thema zwei aktuelle Leitlinien der ESICM und der ATS, welche auf der Grundlage von Meta-Analysen der gleichen 2 RCTs [251][250] unter Anwendung gleicher Methodik der Evidenzbewertung (GRADE-Standard) zu unterschiedlichen Empfehlungsformulierungen, unterschiedlichen Empfehlungsgraden und unterschiedlichen Bewertungen hinsichtlich der Vertrauenswürdigkeit/Sicherheit der zugrundeliegenden Daten kommen:

Die ESICM Leitlinie [4] gibt eine starke Empfehlung für den Einsatz einer vvECMO bei Patienten mit schwerem ARDS, die die Einschlusskriterien der EOLIA-Studie [250] erfüllen in ECMO-Zentren, welche Organisations- und Therapiestandards vergleichbar mit denen der genannten Studie einhalten, und schätzt die Sicherheit der Evidenz als moderat ein.

Die ATS Leitlinie [5] gibt hingegen eine bedingte („conditional“) Empfehlung für den Einsatz einer vvECMO bei ausgewählten Patienten mit schwerem ARDS ab und schätzt die Sicherheit als niedrig ein. Mit der Formulierung einer „bedingten“ Empfehlung weist die Leitliniengruppe daraufhin, dass sowohl aus medizinischer Sicht als auch aus Sicht der Patienten im individuellen Fall ein Entscheidung für o. gegen die Intervention angebracht sein kann.

Beschreibung und Diskussion der zugrundeliegenden Evidenz

Meta-Analysen

Beide Leitlinien gründen jeweils auf Metaanalysen nach dem DerSimonian Laird Model, in welchen eine verringerte Sterblichkeit unter vvECMO im Vergleich zur Kontrolle berechnet wurde (ESICM: 60-d Mortality: RR 0.72 [0.57–0.91]; aRR: 13.3%; -132 [-204; -43]/1000 Patienten weniger verstorben in der ECMO-Gruppe); ATS: mortality on latest follow-up: RR, 0.76 [0.60–0.95]; aRR: 11.4%; -114 [-190; -24]/1000 Patienten weniger erstarben in der ECMO-Gruppe; vgl. auch [252][253])

In einem aktualisierten Cochrane Review zur Anwendung von ECMO [254] werden zunächst vaECMO, vvECMO und eCPR gemeinsam unter Verwendung der gleichen Methodik (DerSimonian Laird Model) meta-analysiert. Für alle eingeschlossenen 756 Patienten wurde eine Reduktion der 90-Tage bis 1 Jahres Letalität berechnet (RR von 0.80 [0.70; 0.90] (aRR: 11.9%; -119 [-178; -48] /1000 Patienten weniger erstarben in der ECMO-Gruppe) für die Anwendung eines Extrakorporalverfahrens, bei einer gleichzeitigen Zunahme von schwerwiegenden Blutungen mit einer RR von 3.32 [1.90; 5.82] (aRI: 11.1%; +111 [+43; +230]/1000 Patienten mehr Blutungsereignisse in der ECMO-Gruppe). Dabei wurde die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als niedrig eingeschätzt. In der Subgruppen-Analyse unterscheiden sich die 3 Behandlungsarten nicht signifikant voneinander.

Eine kritische Überprüfung der oben beschriebenen Meta-Analyse Verfahren erfolgte durch Graham et al. [120] (siehe auch: Certainty of Evidence – Beurteilung der Heterogenität), da bei der Meta-Analyse von nur zwei Studien die notwendige Abschätzung der statistischen Heterogenität durch die einfache Berechnung von Cochrane's Q, I² und t2 nicht ausreichend sicher ist, sondern die Heterogenität relevant unterschätzt wird [255]. Graham et al. belegen die relevanten Auswirkungen unterschiedlicher Meta-Analyseverfahren auf die Sicherheit des Effektschätzers vor dem Hintergrund der geringen Anzahl von Studien und eingeschlossenen Patienten [120]. Unter Anwendung der hier mindestens notwendigen Modell-Korrektur nach Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman, ergibt sich für die 60-Tage-Mortalität zwar eine ähnlich geschätzte Risikoreduktion, jedoch mit einem Konfidenzintervall, welches sowohl den Nulleffekt als auch einen relevanten möglichen Schaden mit einschließt (RR von 0.727 [0.258; 2.052] (aRR: 13.4%; -127 [-349; +494]/1000 Patienten weniger oder mehr verstorben in der ECMO-Gruppe).

Betrachtet man neben dieser Unsicherheit der Effektschätzung in Abhängigkeit von der statistischen Methodik zudem **aus klinischer Sicht die Vergleichbarkeit der beiden Studien** allein hinsichtlich der Behandlungsstandards in den Kontrollgruppen, sprechen aus Sicht der Leitliniengruppe relevante Unterschiede zwischen den Studien gegen die Zusammenführung der Daten in einer Meta-Analyse (s.u. Certainty of Evidence – Indirektheit/Heterogenität) und machen eine Analyse der beiden RCTs notwendig.

Randomisiert kontrollierte Studien

In der CESAR-Studie [251] konnte durch die Anwendung einer vvECMO kein positiver Effekt auf das 6-Monats-Überleben belegt werden, sondern nur für den kombinierten Endpunkt „Tod oder schwere Behinderung nach 6 Monaten“ (37% (ECMO) vs 53% (Kontrolle)); die verwendete ECMO-Technik entspricht nicht mehr dem heutigen Standard und die Behandlung der Kontrollgruppe war nicht standardisiert. Die Aussagekraft bzw. Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Frage der Effekte von vvECMO – Therapie auf Überleben ist aufgrund der erheblichen methodischen Einschränkungen (Indirektheit und Impräzision, s. u.) stark reduziert.

Die EOLIA-Studie [250] wurde auf Grund der statistischen Unwahrscheinlichkeit, noch einen signifikanten Vorteil der Behandlung mit ECMO zeigen zu können, als neutrale Studie vorzeitig abgebrochen, wobei die Sterblichkeit in der vvECMO Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe absolut (60 Tage Sterblichkeit: 35% vs.46%) nicht-signifikant reduziert war. Bei einer cross-over Rate von 28% aus der Kontrollgruppe in die ECMO Gruppe ist die Interpretation zusätzlich erschwert: Auf Grund der hohen Krankheitschwere der Cross-Over-Patienten (von den 35 Patienten, welche in der Kontrollgruppe eine Cross-Over ECMO erhielten, verstarben 20 (57%)) lässt sich eine Verzerrung des Effektes zu Ungunsten der ECMO-Gruppe vermuten. Daher wurde als zentraler sekundärer Endpunkt die Häufigkeit von Therapie-Versagen

(Versterben bis Tag 60 oder Cross-Over to ECMO in der Kontrollgruppe) beschrieben: Während dieser in der ECMO-Gruppe 35% betrug, war er in der Kontrollgruppe mit 58% signifikant erhöht. Diese Darstellung unterliegt jedoch wiederum einer relevanten Verzerrung zu Ungunsten der Kontrollgruppe. Weitere aus Sicht der Leitliniengruppe patientenrelevante Outcome-Parameter (ICU-LOS, Beatmungsfreie Tage) wurden in der Studie lediglich als explorative sekundäre Outcomes analysiert, und können so lediglich als hypothesengenerierende Ergebnisse verwendet werden.

Die Leitliniengruppe schätzt **die Einschlusskriterien der EOLIA-Studie** und dabei insbesondere deren Gleichsetzung für die Indikationsstellung des Verfahrens als problematisch ein:

1. $paO_2/FiO_2 < 50$ mmHg bei $FiO_2 \geq 0.8$ für $> 3h$
2. $paO_2/FiO_2 < 80$ mmHg bei $FiO_2 \geq 0.8$ für $> 6h$
3. $paCO_2 > 60$ mmHg bei $pH < 7.25$, $AF \geq 32/min$, $P_{plat} < 32$ mmHg, $FiO_2 \geq 0.8$, $V_t 6ml/kg$ PBW, $PEEP \geq 8$ cm H₂O

Diese Kriterien beschreiben klinisch sehr unterschiedliche Situationen:

1. Patienten in manifester Hypoxämie
2. Patienten mit drohender Hypoxämie
3. Die Gruppe 3 ist einer sicheren Interpretation nicht zugänglich: es liegt eine gemischte Gasaustauschstörung (hypoxämisch/hyperkapnisch) vor, das Ausmaß der Oxygenierungsstörung der Studienpatienten lässt sich jedoch nicht sicher quantifizieren, es ist lediglich sicher, dass der Horowitz-Quotient unter 200mmHg betrug, zudem sind die aus der Anpassung der Beatmungseinstellung resultierenden tatsächlichen Beatmungseinstellungen nicht beschreibbar.

Im Supplement der EOLIA-Studie wird das 60-Tage Überleben für die Subgruppen anhand der Einschlusskriterien getrennt berichtet. Hierbei zeigt sich eine absolute *Risikozunahme* in Gruppe 1 (+10.9% [95%CI: -25%; 56.9%]), eine absolute *Risikoabnahme* in Gruppe 2 (- 8.5% [95%CI: -22.4%;5.7%]) und Gruppe 3 (- 31.0% [95%CI: -55.7%;-2.2%]) für das Versterben unter ECMO. Die Gesamtinterpretation erschwert die Unklarheit der Cross-Over Raten in den einzelnen Subgruppen.

Von der Leitliniengruppe wurden die Outcomeparameter Sterblichkeit, Komplikationsrate und Reduktion der Beatmungsinvasivität zur Vermeidung eines beatmungsassoziierten Lungenschadens aus Patientensicht als kritisch relevant eingeschätzt.

Nutzen

Die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung ist, ein technisches Verfahren, um sauerstoffarmes Blut mit Hilfe einer Gasaustauschermembran (Oxygenator) zu oxygenieren und Kohlendioxid zu eliminieren. Werden Blutflüsse von mehr als 60 % des Herzzeitvolumens angewendet, ist dadurch eine weitgehende Versorgung des Patienten mit Sauerstoff und eine vollständige Entfernung des anfallenden Kohlendioxids möglich im Falle einer schweren Störung der Lungenfunktion möglich. Zeitlich befristet kann damit beim schweren ARDS eine Sicherung des erforderlichen Gasaustausches sichergestellt werden. Während das ECMO Verfahren keine kausale Therapiemaßnahme per se darstellt, kann sie, im Sinne einer theoretischen Ableitung eines Nutzens, eine Überbrückung bzw. einen Zeitgewinn bedeuten, bis kausal-therapeutische Maßnahmen wirken können.

Für den **Endpunkt Sterblichkeit** ergibt sich aus Sicht der Leitliniengruppe aus den direkten Bewertungen (s.o.) der beiden vorliegenden RCTs kein sicherer Nutzen einer routinemäßigen Anwendung einer vvECMO auf Grundlage der gemischten EOLIA-Indikationskriterien gegenüber einer konservativeren Strategie unter möglichst konsequenter Anwendung von Bauchlagerung und protektiver Beatmung mit der Reevaluation der Indikation und ggf. Beginn einer vvECMO-Therapie bei weiterer Verschlechterung der Oxygenierung und gleichzeitig anhaltend vermutetem individuellen Benefit für den Patienten. Zudem lässt sich aber ableiten, dass es wahrscheinlich eine Gruppe von Patienten mit schwerem ARDS gibt, bei denen durch die Anwendung einer vvECMO die Sterblichkeit reduziert werden kann, wobei sich diese Gruppe und das Ausmaß des positiven Effektes aktuell aus den vorliegenden Studiendaten nicht näher eingrenzen lässt.

Zur Frage der **Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens** durch die Anwendung von vvECMO – Therapie liegen nur indirekte Studiendaten zur Invasivität der Beatmung vor. Da ein wesentlicher Teil des Gasaustausches durch die VV-ECMO erfolgt, kann nach Initiierung die Invasivität der mechanischen Beatmung signifikant reduziert werden. Eine retrospektive Auswertung der EOLIA Studie

zeigte eine Reduktion des Tidalvolumens um 43 % und eine Verminderung der „mechanical power“ der Beatmung um 66 % [256]. Eine internationale multizentrische prospektive Kohortenstudie von 350 Patienten mit schwerem ARDS an VV-ECMO fand eine Reduktion des Tidalvolumens von 6,4 auf 3,7 ml/kg, des Plateaudrucks von 32 auf 24 cm H₂O und des driving pressure von 20 auf 14 cm H₂O. Die „mechanical power“ wurde nach Beginn der extrakorporalen Unterstützung von 26,1 auf 6,6 J/min reduziert. Bei einem 6-Monatsüberleben von 61 % fand sich jedoch keine Korrelation zwischen der Reduktion der Beatmungsinvasivität und dem Überleben [257]. Auch wenn es pathophysiologisch sinnvoll erscheint, das Ausmaß des ventilator-induzierten Lungenschadens (VILI) möglichst gering zu halten, kann anhand der bislang vorliegenden Daten weder belegt werden, dass die VV-ECMO infolge einer verringerten Invasivität der Beatmung zu weniger mechanischen Lungenschädigung und verbessertem Überleben führt, noch welche spezifische Beatmungsform an ECMO diesen möglichen Effekt unterstützt.

Schaden

Extrakorporale Membranoxygenierung ist ein komplexes Therapieverfahren, das bei kritisch kranken Patienten angewendet wird, und mit einem erheblichen **Risiko für schwere Komplikationen** assoziiert ist. Daher ist in die Indikationsstellung grundsätzlich eine Abwägung zwischen potentielltem Nutzen und möglichem Schaden einzubeziehen, die sowohl die bekannten systemimmanenten Risiken der ECMO als auch die individuellen Patientenrisiken berücksichtigt. Mehrere Studien aus den letzten Jahren werten dazu die Daten des internationalen ELSO Registers aus, das seit 2022 mehr als 200 000 Patienten umfasst [258]. Grundlegend ist darauf hinzuweisen, dass Registerdaten infolge eines „Under-reporting“ die reale Inzidenz von Ereignissen unterschätzen können und daher die Komplikationsrate der VV-ECMO in der klinischen Praxis eher höher sein kann als berichtet. Wesentliche durch die Anwendung einer ECMO-Therapie verursachte Komplikationen sind Gefäßverletzungen durch die Kanülierung, Blutungen, insbesondere Hirnblutungen, Venenthrombosen und Lungenembolien, Hämolyse und Thrombozytopenie sowie technische Probleme des Systems.

Studiendaten unterschiedlicher Qualität belegen die erhöhte Inzidenz von **Blutungen an verschiedenen Lokalisationen** unter ECMO. Als ursächlich hierfür wird neben der häufig standardmäßig eingesetzten systemischen Antikoagulation eine komplexe Störung der zellulären und plasmatischen Gerinnung durch die Komponenten der ECMO angesehen. EOLIA führt in der ECMO Gruppe 46% transfusionsbedürftige Blutungen an, signifikant höher als in der Kontrollgruppe (28%) [250]; von 302 Patienten mit schwerer COVID-19 Infektion an ECMO wurden 43% transfundiert [261]. Aus dem ELSO Register werden 0.156 Blutungen im Bereich chirurgischer Eingriffe, 0.136 Blutungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes und 0.107 bildmorphologisch gesicherte zerebrale Blutungen pro 1000 ECMO Stunden berichtet [258], sowie bei 4988 Patienten an VV-ECMO 181 intrazerebrale Blutungen (3.6%) [262]. Zwei große Single-Center Studien aus Deutschland mit 444 bzw 556 Patienten an vv-ECMO, die ein systematisches Screening aller Patienten mittels CCT durchführten, berichten übereinstimmend von einer deutlich höheren Prävalenz intrazerebraler Blutungen von 11% [263] bzw. 10.9% [264]. Hinweise für die erhebliche **Relevanz der Blutungskomplikationen** für die Patienten liefert die Studie von Nunez et al., die eine unabhängige Assoziation von Blutungsereignissen während der ECMO Therapie mit einer erhöhten intra-Hospital Letalität (OR 1.69 [1.49–1.93], p < 0.01) berichtet [260].

Als unabhängige Risikofaktoren wurden unter anderem eine niedrige Thrombozytenzahl sowie eine rasche und deutliche frühe CO₂-Absenkung genannt. Eine Auswertung des ELSO Registers an 11972 Patienten erbrachte ebenfalls, dass eine starke frühe Absenkung des PaCO₂ unabhängig das Risiko für zerebrale Komplikationen steigert [265].

Angaben **zu kanülierungsassoziierten Komplikationen** sind in der Literatur insgesamt spärlich und nicht systematisch erfasst. Jia et al erwähnen in einem systematic review 95 vaskuläre Komplikationen bei 459 Patienten (20.6%) an VV-ECMO [259]; Tonna et al berichten aus dem ELSO Register von 0.155 Kanülenproblemen und von 0.123 Blutungen an der Kanülierungsstelle pro 1000 ECMO Stunden [258], Nunez et al finden eine Häufigkeit von 15,5% Kanülenblutung bei 7579 Patienten aus demselben Register [260].

Die **Rate thrombotischer Ereignisse** liegt in retrospektiven Fallserien mit n > 50, die ein systematisches Screening berichteten, zwischen 18-71%, die Rate an Lungenembolien zwischen 9-24% [266][268][269][270]. Ein systematischer Review gibt eine Inzidenz thrombo-embolischer Ereignisse von 54% an [271]. In der prospektiven EOLIA-Studie lag die Kanülen-assoziierte Thromboserate in der ECMO-Gruppe mit 16% unterhalb der o.g. Ergebnisse, Lungenembolien wurden nicht erwähnt [250]. Die Daten von Nunez et al aus dem ELSO Register, dass alle Formen thrombotischer

Ereignisse zusammengenommen mit einer erhöhten OR (1.23 [1.08–1.41], $p < 0.01$) für In-Hospital Letalität vergesellschaftet sind [260], weisen auch hier auf die klinische Relevanz dieser Komplikation hin.

Materne [272] berichten in einem systematic review aus 19 Publikationen von einer stark variierenden **Inzidenz einer Hämolyse an VV-ECMO** zwischen 0 und 41 %. Eine einheitliche Definition, ab welchem Schwellenwert eine Hämolyse als klinisch relevant anzusehen ist, liegt nicht vor; die ELSO Guideline von 2017 gibt als Grenzwert des freien Plasmahämoglobins, ab dem eine Ursachensuche empfohlen wird, 50 mg/dL an (Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), General Guidelines for all ECLS Cases, August, 2017). Die EOLIA Studie nennt eine Inzidenz von 5 % für Hämolyse in der ECMO Gruppe. Möglicherweise ist das Auftreten einer Hämolyse unter ECMO Behandlung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert; prospektive Untersuchungen zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

Zusammenfassung von Nutzen und Schaden

Für eine generelle Anwendung der vVECMO bei Patienten mit schwerem ARDS ist ein Nutzen (Sterblichkeitsreduktion, Reduktion beatmungsassoziierter Lungenschaden) aus den aktuellen Studiendaten nicht sicher zu belegen, bei gleichzeitig sicher nachgewiesenem relevant erhöhten Risiko für einen Schaden im Sinne erhöhter Komplikationsraten.

Auch wenn es eine Patientengruppe gibt, die möglicherweise von der Anwendung dieses Verfahrens profitiert, kann diese auf Grund fehlender Daten nicht identifiziert werden und das Ausmaß des therapeutischen Nutzens kann bisher nicht belegt werden. Daher vergibt die Leitliniengruppe in Parallelität zur Empfehlung der ATS-Leitlinie eine schwache Empfehlung für die individuelle Erwägung der Anwendung einer vVECMO-Therapie im schweren ARDS.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Aufgrund der Unsicherheit der Effektschätzer in Abhängigkeit der verwendeten Methodik zur Berücksichtigung der statistischen Heterogenität wird die Bewertung der Meta-Analyse-Daten zugunsten der Primärdaten zurückgestellt.

Die **Präzision** der Studiendaten ist aufgrund der kleinen Fallzahl und den breiten Konfidenzintervallen der beiden Studien reduziert (ATS Guideline, Supplement 1, S. E14 [5]).

Für die Studiendaten des CESAR-Trials ist auf Grund der verwendeten veralteten Technik (Rollerpumpen (cf. CESAR, S. 1354 [251])) und der fehlenden Standardisierung der Behandlung im Vergleich zur heutigen Anwendungssituation der Verfahren ein hohes Maß an **Indirektheit** anzunehmen, dies wurde bereits in der Erstversion dieser Leitlinie so bewertet:

„Die Wertigkeit der Ergebnisse wird aufgrund methodischer Probleme kontrovers diskutiert; so wurden alle Patienten der ECMO Gruppe in ein ($n=1$) Zentrum mit ECMO Erfahrung verlegt, während die Kontrollgruppe vor Ort in den teilnehmenden Kliniken ohne standardisiertes protektives Beatmungsprotokoll verblieb. 22 Patienten, die in die ECMO Gruppe randomisiert worden waren, erhielten keine ECMO, entweder, weil sie vor oder während dem Transport verstarben oder weil sich ihre Gasaustauschstörung durch Anpassung der konventionellen Therapie besserte.“ (S. 192).

In der EOLIA-Studie wurden ausschließlich zeitgemäße ECMO-Systeme und ein vordefiniertes Studienprotokoll verwendet, welches die Behandlung in der Kontrollgruppe ebenso standardisierte wie die Behandlung in der Interventionsgruppe inklusive der begleitenden adjuvanten Therapien des ARDS wie Bauchlage, Steroidgabe, Anwendung von Recruitmentmanövern und der Gabe selektiver inhalativer pulmonaler Vasodilatoren. Die klinische Übertragbarkeit erscheint damit nach heutigen Standards insgesamt hoch. Gleichzeitig wurden Patienten, die bereits 7 Tage oder länger invasiv beatmet wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit höhergradiger Adipositas, sodass für bestimmte Patientengruppen die Daten nur indirekt anwendbar sind. Sowohl für den primären Endpunkt Sterblichkeit (durch Crossover aus der Kontrollgruppe) als auch für den sekundären kombinierten Endpunkt (Therapieversagen) besteht ein relevantes **Bias-Risiko** (s.o. Nutzen vs. Schaden: Beschreibung der Evidenz: Randomisiert kontrollierte Studien). Zudem erscheint **die klinische Heterogenität** der drei durch die Einschlusskriterien belegten Subgruppen hoch, die Verteilung der Anwendung der begleitenden Therapien nach Randomisierung unterschied sich zwischen den Gruppen teilweise signifikant (Recruitmentmanöver, Bauchlagerung, Inhalation selektiver pulmonaler Vasodilatoren).

In der Gesamtbetrachtung der Studiendaten wird aufgrund eingeschränkter Präzision, Biasrisiko und relevanter klinischer Heterogenität die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Die Anwendung von vvECMO ist mit der Möglichkeit verknüpft, ein Überleben im schweren ARDS sicherzustellen, gleichzeitig jedoch mit einer hohen periprozeduralen Komplikationsrate verknüpft; die Anwendung einer vvECMO ist bei Überleben mit einem längeren Intensiv- und Krankenhausaufenthalt verbunden (CESAR, EOLIA). Für diese Situation sind die individuellen Einschätzungen und Abwägungen von potenziellen Risiken und Chancen aus Sicht der Patienten interindividuell hoch und nicht sicher vorhersagbar.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Anwendung von vvECMO ist sowohl technisch als auch personell ressourcenaufwendig, zudem existiert der Bedarf an hoch spezialisierten Intensivpflegekräften. Zu einer ausführlichen Darstellung siehe die Begründung der Empfehlungen zu den Strukturvoraussetzungen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Anwendung von vvECMO setzt hochtechnisierte Intensivinfrastrukturen voraus. Diese sind weder weltweit gegeben, noch innerhalb industrialisierter Staaten allen gleich zugänglich. Zudem kann ein erhöhter Ressourcenverbrauch für vvECMO die Anwendung als vaECMO beeinflussen, auch wenn die Begründung dieser Anwendung ebenfalls evidenzmedizinischen Herausforderungen unterliegt. Dies verallgemeinert kann durch die Allokation von medizinischen Ressourcen zur vvECMO die Notwendigkeit bestehen, an andere Stelle Ressourcen abziehen zu müssen. Über diese theoretische Annahme hinaus kann dies auf Datenbasis nicht bewertet werden.

Annehmbarkeit Die Leitliniengruppe sieht für die formulierte Empfehlung einer auf den einzelnen Patienten individualisierten, ressourcenbewussten Anwendung von vvECMO-Therapie keine relevanten Probleme in der Annehmbarkeit aus Sicht der Patient:innen und der Behandlungsteams.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Leitliniengruppe sieht mögliche Hindernisse in der Umsetzbarkeit der Empfehlung in der Unterschiedlichkeit der existierenden Leitlinienempfehlungen zu dieser Fragestellung. Aus Sicht der Anwender ist für eine informierte Entscheidungsfindung eine differenzierte Kenntnis der Studiendaten und deren Art der Verarbeitung und Bewertung in den unterschiedlichen Leitlinien notwendig, welche durch gezielte Informationsstrategien im Rahmen dieses Leitlinienprojektes verstärkt bzw. unterstützt werden soll.

Stark

Wir empfehlen, dass ein ARDS/ECMO-Zentrum die (in Tabelle 1 und 2) folgenden Strukturanforderungen erfüllt, die sich inhaltlich an die Strukturmerkmale der DIVI für die Versorgungsstufe 3 („Umfassende Versorgung“) anlehnen:

Tabelle 6.1: ARDS/ECMO-Zentrum-spezifische Anforderungen

- Vorhalten von ausreichenden back-up Konsolen und Materialien.
- Strukturiertes und qualifiziertes ECMO-spezifisches Ausbildungskonzept für ärztliches und pflegerisches Personal.
- Sicherstellung der unverzüglichen 24/7 Verfügbarkeit eines Facharztes mit Zusatzbezeichnung Intensivmedizin, der in der Behandlung von Patienten mit schwerem ARDS erfahren ist.
- Sicherstellung der 24/7 Allokation und Versorgung von invasiv beatmeten Patienten mit schwerem ARDS und Indikation zur vvECMO-Therapie.
- Sicherstellung des 24/7 Transfers von Patienten mit schwerem ARDS (ggf. nach erfolgtem Beginn der vvECMO-Therapie durch ein mobiles ECMO Team im verlegenden Krankenhaus) in ein ARDS/ECMO Zentrum.

Tabelle 6.2: Strukturmerkmale für ein ARDS/ECMO-Zentrum in Anlehnung an die Strukturmerkmale für die Stufe 3 (Mindestanforderungen):

Vorhalten der folgenden Fachdisziplinen:

- Chirurgie (inklusive Gefäßchirurgie, Thoraxchirurgie und/oder Herzchirurgie)
- Innere Medizin (inklusive Pneumologie)
- Anästhesiologie
- Neurochirurgie und/oder Neurologie

Vorhalten der folgenden diagnostischen und interventionellen Verfahren (24/7):

- Endoskopie
- Herzkatheter
- Bronchoskopie
- Nierenersatztherapie
- Diagnostische und interventionelle Radiologie inklusive Computertomographie

Vorhalten der folgenden diagnostischen und interventionellen Verfahren (24/7) auf der Intensivstation:

- Röntgen
- Sonographie
- TTE (transthorakale Echokardiographie)
- TEE (transösophageale Echokardiographie)
- Point-of-care Labor
- Bronchoskopie
- Endoskopie

Vorhalten konsiliarischer intensivmedizinischer Beratungsmöglichkeit:

Ärztliche und pflegerische Ausstattung:

Leitung der Intensivstation des ARDS/ECMO-Zentrums durch einen Facharzt mit Zusatzweiterbildung Intensivmedizin, der hauptamtlich auf der entsprechenden Intensivstation tätig ist, fachlich nicht weisungsgebunden ist sowie 2 fachärztliche Vertreter mit der Zusatzweiterbildung Intensivmedizin hat. Tägliche Behandlungsleitung durch einen Facharzt mit der Zusatzweiterbildung "Intensivmedizin", der den überwiegenden Teil (> 95%) seiner ärztlichen Tätigkeit auf der Intensivstation ausübt und täglich mindestens eine Visite durchführt.

Weitere Verfügbarkeit und Qualifikation von Ärzten:

- Ein Arzt, der seit mindestens 3 Monaten auf dieser oder einer Intensivstation der gleichen Stufe eingearbeitet ist, soll 24 Stunden an 7 Tagen in der Woche auf dieser Intensivstation präsent sein.
- Ein Arzt mit einer intensivmedizinischen Weiterbildungszeit (im Rahmen der Facharztweiterbildung) von mindestens 6 Monaten soll an allen Tagen während der regulären Kernarbeitszeit (z.B. mindestens 7 Stunden zwischen 6 und 22 Uhr) auf der Intensivstation präsent, außerhalb der Kernarbeitszeit zumindest im Krankenhaus präsent und unverzüglich auf der Intensivstation verfügbar sein.
- In der Kernarbeitszeit soll ein Facharzt mit der Zusatzweiterbildung „Intensivmedizin“ zusätzlich arbeitstäglich während der regulären Tagesarbeitszeit (z.B. mindestens 7 Stunden zwischen 6 und 22 Uhr) auf der Intensivstation präsent sein.
- Außerhalb dieser Anwesenheitszeit soll ein Facharzt mit der Zusatzweiterbildung „Intensivmedizin“ unverzüglich für den Patienten verfügbar sein.

Pflegerische Leitung:

- Fachweiterbildung „Intensivpflege und Anästhesie“ oder „Intensivpflege“
- Ein abgeschlossenes Studium im Bereich der Pflege, mindestens aber eine staatlich anerkannte Weiterbildung zur Leitung einer Station

Pflegerische Qualifikationen:

Fachweiterbildungsquote >30% des Pflegeteams der Intensivstation und in jeder Schicht

- Strukturiertes, aktives und transparentes Förderprogramm, um den Anteil auf mindestens 50% zu erhöhen

Pflegerische Ausstattung:

- Gewährleistung der bedarfsweisen Anpassung des Pflegeschlüssels auf 1:1 pro vvECMO-Patient.

Administrative Aufgaben:

- Personalausstattung für administrative Aufgaben (Bestellwesen, Sekretariatsaufgaben für die Station, die Pflege und die Ärzte)

Verfügbarkeit von Therapeuten:

- Physiotherapie (täglich)
- Logopädie (arbeitstäglich)
- Ergotherapie (arbeitstäglich)

Hygiene und Antibiotic Stewardship:

- Hygienebeauftragte(r)
- Antibiotic Stewardship (mindestens 2 Visiten pro Woche, arbeitstäglich zur Verfügung)

Ethische Fallberatung:

- Ethikkomitee am Haus (kann arbeitstäglich innerhalb von 48 h, an Wochenenden und Feiertagen innerhalb von 72 h zusammentreten)

Palliativversorgung:

- Palliativmedizinische Betreuung soll verfügbar sein

Psychologische und psychosoziale Versorgung (Patienten, Angehörige):

- Vorhaltung einer fachspezifischen psychologischen Versorgung für kritisch kranke Patienten bedarfsorientiert zumindest arbeitstäglich
- Vorhaltung eines Angebots der Psychosozialen Betreuung von Angehörigen

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenskonsens*
Konsensstärke: *Delegierte 95%, Fachgesellschaften 95%*

Literatur:

[222] Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. American journal of respiratory and critical care medicine 2015;191(8):894-901. Pubmed Journal

[273] Jäckel M, Kaier K, Rilinger J, Bemtgen X, Zotzmann V, Zehender M, et al. Annual hospital procedural volume and outcome in extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. Artificial organs 2022;46(12):2469-2477. Pubmed Journal

[274] Ng PY, Ip A, Fang S, Lin JCR, Ling L, Chan KM, et al. Effect of hospital case volume on clinical outcomes of patients requiring extracorporeal membrane oxygenation: a territory-wide longitudinal observational study. Journal of thoracic disease 2022;14(6):1802-1814. Pubmed Journal

[261] Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. The Lancet. Respiratory medicine 2021;9(8):851-862. Pubmed Journal

[275] Verma A, Hadaya J, Williamson C, Kronen E, Sakowitz S, Bakhtiyar SS, et al. A contemporary analysis of the volume-outcome relationship for extracorporeal membrane oxygenation in the United States. Surgery 2023;173(6):1405-1410. Pubmed Journal
(nachträglich hinzugefügt)

[4] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive care medicine 2023;49(7):727-759. Pubmed Journal
(nachträglich hinzugefügt)

[5] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. American journal of respiratory and critical care medicine 2024;209(1):24-36. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Beschreibung der Evidenz**Zusammenhang Fallzahl – Sterblichkeit**

In der vorherigen Version dieser Leitlinie wurde empfohlen, Patienten mit schwerem ARDS und therapiefraktärer Hypoxämie in einem Zentrum mit Möglichkeit einer ECMO-Therapie und in der Regel zumindest 20 ECMO-Anwendungen/Jahr zu versorgen.[14] Grundlage für die Begründung der Mindestanzahl von 20 ECMO-Anwendungen/Jahr war zentral die Arbeit von Barbaro 2015, welche sich auf das ELSO-Register stützte, und für alle ECMO-Anwendungen für alle Altersgruppen einen fallzahlabhängigen Rückgang der Letalität beschrieb [222]. Jedoch wurde schon in dieser Arbeit für

die Subgruppe der ECMO-Anwendungen auf Grund von respiratorischem Versagen kein signifikanter Zusammenhang zwischen Fallzahl und Letalität gezeigt.,,

In der aktualisierten systematischen Literaturrecherche wurden nun zusätzlich 10 weitere Arbeiten identifiziert, die die Fallzahlgröße thematisieren. Darunter untersuchten nur zwei Observationsstudien anhand umfassender, nicht vorausgewählter Stichproben die Anzahl der vvECMO-Anwendungen und die Letalität direkt; beide zeigten keinen Zusammenhang zwischen Anzahl der ECMO-Anwendungen und der Letalität, eine der Arbeiten analysiert dabei die für den deutschen Versorgungsraum repräsentativen Daten der Jahre 2007-2019 [273][274].

Die Arbeit von Lebreton, die während der COVID-19 Pandemie im Großraum Paris Kapazitäten für vvECMO, Anzahl und Transfer von vvECMO Patienten analysierte, berichtet von einem besseren Überleben in Zentren mit hoher Anzahl an vvECMO-Behandlungen [261]. Die Datenerhebung scheint hinreichend vollständig. Zentren, die vor der Pandemie im Jahr 2019 > 30 Patienten mit vvECMO („30+“) behandelt hatten, zeigten eine odds ratio von 2.98 [1.46 – 6.04] für ein besseres 90 Tage Überleben verglichen mit Zentren, die im Jahr 2019 weniger als 30 vvECMO-Therapien durchgeführt hatten. Allerdings wurden 78% der Patienten, die in einem der 30+Zentren behandelt wurden, in nur einem Zentrum behandelt, so dass der beobachtete Zusammenhang auch durch Patientenselektion bzw. zentrumsspezifische Strukturvoraussetzungen bedingt sein kann.

Nach Ende der systematischen Literaturrecherche erschien 2023 eine weitere Analyse einer retrospektiven Auswertung aller ECMO-Anwendungen zwischen 2016 und 2019 aus der Nationwide Readmissions Database (Verma A et al. [275]). Darin wurden 26377 Patienten eingeschlossen, davon mehr als 50% Patienten, die eine ECMO auf Grund einer Indikation „respiratory“ erhielten. Sowohl für die Gesamtgruppe (adjusted odds ratio 0.81 [0.68 – 0.97]) als auch für die Subgruppe „respiratory“ (adjusted odds ratio 0.82 [0.69 – 0.97]) wurde eine geringere ECMO-Sterblichkeit errechnet, wenn Patienten in einem „high volume center“ behandelt worden waren; „High-volume Center“ wurden definiert als mehr als 42 ECMO Anwendungen pro Jahr.. Hingegen konnte weder für Patienten mit kardiogenem Schock noch mit Postkardiotomiesyndrom eine behandlungsvolumenabhängige ECMO-Letalität gefunden werden. Während die Letalität in High-volume Zentren mit zunehmender Behandlungsvolumen abnahm, wurde dieser Zusammenhang in Zentren mit weniger als 43 ECMO-Einsätzen pro Jahr nicht gesehen. Die Vertrauenswürdigkeit und Übertragbarkeit der Daten ist durch die Unsicherheit der Risiko-Adjustierung (aufgrund von ICD-10 Codierungen) und der unklaren Heterogenität der Erkrankungsschwere der Patientenpopulation sowie der strukturellen Standards der untersuchten Versorgungsräume eingeschränkt.

Bestehende Leitlinien und Empfehlungen

Die 2 aktuellen Leitlinien der ATS und ESICM empfehlen jeweils die Durchführung von vvECMO-Therapie für Patienten mit ARDS in einen erfahrenen (Experten-)Zentrum mit einer hohen Anwendungsrate des Verfahrens, ohne jedoch dafür relevante Mindestanzahlen zu definieren: in der ATS –Leitlinie [5] von 2024 wird keine spezifische Mindestanzahl von ECMO-Anwendungen/Jahr gefordert, jedoch gefordert, dass ECMO-Therapie in „high-volume, dedicated centers“ (S. 29) durchgeführt werden soll, wobei zur Begründung die Studien von Barbaro [222] und Verma [275] herangezogen werden.

In der ESICM-Leitlinie [4] wird empfohlen, dass Patienten, welche mit ECMO behandelt werden, in ECMO Zentren behandelt werden, „which meets defined organizational standards, adhering to management strategy similar to that used in the EOLIA trial“ (S. 746), wobei im Text ein Überlebensvorteil in „high-volume expert centers“ beschrieben wird, welcher ebenfalls mit der Arbeit von Barbaro [222] begründet wird. Eine Mindestanzahl wird nicht genannt.

In der S3-Leitlinie „Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen“ (AWMF Reg.-Nr.:011-021) wird explizit angegeben, dass „für das Erreichen eines ausreichenden Therapieerfolges durch die ECLS [...] auf Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnis keine Mindestmenge an Implantationen pro Jahr definiert werden“ kann. (S.52), jedoch eine „Implantationszahl von mindestens 20 ECLS/Jahr [...] angestrebt werden“ sollte (ebenda) – als Beleg wird ebenfalls die Arbeit von Barbaro [222]. Gleichzeitig empfiehlt diese Leitlinie: „Die ECLS-Initiierung (Indikation und Implantation) beim Erwachsenen soll durch ein multiprofessionelles ECLS-Team erfolgen. Die Implantation soll dabei idealerweise in einem ECLS-Zentrum mit ausreichender Expertise vorgenommen werden durch ein bezüglich Implantation und Indikation erfahrenes ECLS-Team“ (S. 36) und betont damit neben den technischen auch die indikativen Aspekte der Therapie.

Vom G-BA werden in seinem Beschluss über die Zentren für Intensivmedizin (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6238/2023-10-19_Zentrums-Regelungen_Intensivmedizin-rechtsfoermliche-Aenderungen_BAnz.pdf) für Zentren für Intensivmedizin) 25 vvECMO-Anwendungen / Jahr gefordert. Eine Evidenzgrundlage wird dazu nicht angegeben: „Der G-BA hat die Mindestfallzahlen im Prozess unter Einbeziehung auch externen Sachverständs im Stellungnahmeverfahren intensiv beraten. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen danach medizinische Erfahrungssätze vor, welche auf einen Zusammenhang von Quantität und Qualität der Versorgung und für sachgerechte Ergebnisse bei den beschlossenen Mindestfallzahlen hinweisen.“ (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9927/2023-10-19_Zentrums-Regelungen_Intensivmedizin-rechtsfoermliche-Aenderungen_TrG.pdf, S.8).

Nutzen

Bereits zur ersten Auflage der Leitlinie lag der CESAR Trial vor, in welchem der primäre Endpunkt, Tod oder schwere Behinderung nach sechs Monaten, in der vvECMO Gruppe signifikant seltener auftrat als in der Kontrollgruppe (37 % vs. 53 %, $p = 0,03$). Die Wertigkeit der Ergebnisse ist eingeschränkt, da alle Patienten der ECMO Gruppe in ein ($n=1$) Zentrum mit ECMO Erfahrung verlegt wurden, während die Kontrollgruppe vor Ort in den teilnehmenden Kliniken ohne standardisiertes protektives Beatmungsprotokoll verblieb. 22 Patienten, die in die ECMO Gruppe randomisiert worden waren, erhielten keine ECMO, entweder, weil sie vor oder während des Transportes verstarben oder weil sich die Gasaustauschstörung durch Anpassung der konventionellen Therapie besserte. Da in der ITT-Analyse der primäre Endpunkt in der Gruppe, welche an das ECMO-Zentrum nach Leicester verbracht worden waren, mit einem besseren Outcome verbunden war, wurde der CESAR-trial primär so interpretiert, dass die Behandlung in einem qualifizierten Zentrum von Vorteil war. Allerdings wurden keine definierten Strukturvoraussetzungen untersucht oder angegeben.

In den genannten observationalen oder Registerstudien wurden ebenfalls keine Strukturvoraussetzungen konkretisiert und untersucht. Bei einem Verfahren, welches potentiell komplikationsbehaftet ist, muss sichergestellt sein, dass die möglichen Komplikationen und deren Behandlung antizipiert, diagnostiziert und dann zeitnah behandelt werden können. Als Basis der Expertenempfehlung liegen nur unzureichende klinisch belastbare Daten vor, aus denen ein direkter Nutzen abgeleitet werden könnte, jedoch sind die potentiellen Risiken, welche mit einer vvECMO Therapie einhergehen, hinreichend bekannt und hoch. Daher verweisen wir auf die DIVI-Strukturkriterien, um eine der Komplexität der Therapie der Grunderkrankung und der vvECMO-Anwendung adäquate Struktur der Behandlungsumgebung zu beschreiben, welche wir an die vvECMO-Therapie bei schwerem ARDS adaptiert haben.

Schaden

Ein potentieller Schaden, welcher durch die Empfehlung von Strukturvoraussetzungen für die ECMO-Therapie entstehen könnte, könnte sein, dass Patienten, welche in einer Klinik ohne ausreichende Strukturvoraussetzungen erstbehandelt werden, eine extrakorporale Lungenunterstützung nicht erhalten. Eine Verlegung dieser Patienten in ECMO-Zentren zur alleinigen Evaluation würde mutmaßlich das Kapazitätsvolumen dieser Zentren übersteigen. Denkbar wäre, dass nicht alle Patienten mit schwerem ARDS verlegt werden können und letztendlich dann trotz bestehender Indikation nicht mittels ECMO behandelt würden. Dieser mögliche Schaden ist aus der Literatur nicht mit Daten zu belegen oder zu widerlegen. Begleitend ist in die Leitlinie aufgenommen, dass die Indikation zur potentiellen ECMO-Therapie frühzeitig mit einem in der Behandlung der Grunderkrankung und der erweiterten Therapieverfahren hinreichend Expertise besitzendem Zentrum gestellt wird. Bei Notwendigkeit soll dieses in der Lage sein, extern eine ECMO zu implantieren und den Patienten an das Zentrum zu transportieren..

In Bezug auf die Bestimmung von Mindestfallzahlen ist festzuhalten, dass derzeit keine ausreichende datenbasierte Evidenz vorliegt, die eine genaue Zahlenfestlegung erlauben würde. Die Leitliniengruppe sieht jedoch die Gefahr, dass geforderte Mindestfallzahlen zu einem Fehlanreiz führen können, Patienten mit grenzwertiger [FF1] Indikation dennoch mittels ECMO zu behandeln, alleinig um vorgegebene Mindestzahlen zu erreichen. Aufgrund des erheblichen Komplikationspotentials der ECMO wäre damit eine Schädigung des Patienten, der ggf. auch ohne extrakorporales Verfahren therapiert werden hätte können.

Zusammenfassung von Nutzen und Schaden

Die Leitliniengruppe ist der Überzeugung, dass die Behandlung einer komplexen Erkrankung (hier ARDS) Expertise und Erfahrung in der Behandlung der Erkrankung sowie ein geeignetes Umfeld für die

Behandlung der Erkrankung, der Behandlungsverfahren sowie des Erkennens und Behandelns der spezifischen Komplikationen der Grunderkrankung und der eingesetzten therapeutischen Verfahren unabdingbar voraussetzt. Erfahrung in der Behandlung korreliert unter anderem mit einem regelmäßigen Einsatz der Behandlungsverfahren. Mit der Empfehlung der Durchführung von vvECMO Therapie in einem Zentrum, welches in der Behandlung von Patient:innen mit schwerem ARDS erfahren ist, soll sichergestellt werden, dass der Fokus auf der Behandlung der Grunderkrankung und deren Komplikationen sowie der Chancen und Risiken der erweiterten Therapieoptionen liegt und nicht auf der Durchführung einer einzelnen Therapiekomponente.

Aus den bisher vorliegenden Daten ist es uns nicht möglich, evidenzbasiert eine nötige Mindestfallzahl mit ausreichender Sicherheit zu definieren. Daher hat sich die Leitliniengruppe entschieden, als Expertenskonsens Strukturmerkmale zu fordern, die für die Behandlung des schweren ARDS einschließlich ECMO unabdingbar sind, sowie zu gewährleisten, dass in die Indikationsstellung zur ECMO Zentren, die die geforderten Strukturmerkmale erfüllen, einbezogen werden.

Zudem wird ebenfalls als Expertenskonsens gefordert, dass zur ressourcenbewussten Sicherstellung einer Verteilungsgerechtigkeit (s.u.) durch gezielte Kapazitätsallokation, zum Erfahrungsaustausch und zur Bildung potentieller Forschungsplattformen eine Vernetzung von ARDS/ECMO-Zentren erfolgen soll.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Weder in Bezug auf Mindestfallzahlen noch auf zu fordernde Strukturvoraussetzungen liegen randomisierte Studien vor. Observationsstudien und retrospektive Analysen aus Registerdaten erlauben wegen erheblicher nicht erfasster Kofaktoren und einem potentiellen Selektionsbias keine darauf begründete Identifikation definierter Strukturmerkmale. Wenngleich in CESAR [251], einem RCT, ein Vorteil zugunsten einer Verlegung in ein erfahrenes Zentrum postuliert wurde, ist die damalige Behandlung nicht mehr dem heutigen Standard entsprechend; ein Transport an ECMO war nicht möglich, und die Behandlung im Standardarm nicht dem aktuell akzeptierten Vorgehen gemäß. Daher können die Empfehlungen nur als Expertenskonsens gegeben werden.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Wir können nicht datenbasiert vorhersagen, ob die vorgeschlagenen Strukturen besser oder weniger gut mit den Wertvorstellungen und Präferenzen der Patienten vereinbaren lassen, glauben jedoch, dass die Wahrscheinlichkeit, in einem Zentrum mit hoher Expertise behandelt zu werden, den Nachteil der größeren Wohnortentfernung und fehlenden Vertrautheit in der Regel überwiegt.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Inwieweit die Konzentration von ARDS/ECMO Therapie die Ressourcen eher belastet (lokal hoher Verbrauch an personellen und materiellen Ressourcen durch parallele Betreuung vieler ECMO-Therapien in den Zentren) oder entlastet (Verminderung der Gesamtkosten für das Verfahren im Gesundheitssystem durch eine Verminderung nicht angebrachter Indikationsstellung) ist unbekannt. Es läßt sich jedoch vermuten, dass das erhöhte Transportaufkommen zu einer vermehrten Inanspruchnahme von Intensivtransportressourcen führt. Zur Koordination und zum Ausgleich von Behandlungsspitzen soll das geforderte Netzwerk zu einer einheitlicheren Auslastung der Kapazitäten in diesen Zentren beitragen.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Dazu können wir keine datenbasierte Aussage treffen. Grundsätzlich jedoch könnte eine Beschränkung von vvECMO – Therapie auf spezielle ARDS/ECMO – Zentren aufgrund der geografischen Lage der Zentren zumeist in urbanen Ballungsgebieten zu einer Ungleichverteilung bzw. Ungerechtigkeit bzgl. der

Verfügbarkeit des Verfahrens in Abhängigkeit vom Wohn- bzw. primären Behandlungsort der betroffenen Patient:innen führen. Um Patienten flächendeckend zeitgerecht versorgen zu können, ist die Sicherstellung ausreichender Transportmöglichkeiten für schwerstkranken Intensivpatienten sowie die Verfügbarkeit von mobilen ECMO-Teams notwendig. Ebenso ist es notwendig, auch luftgebundene Transportmittel in ausreichender Zahl und Verfügbarkeit zu gewährleisten, um ländliche Gebiete in ganz Deutschland versorgen zu können und ggf. einen Kapazitätsausgleich zwischen den Zentren zu schaffen.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Dazu können wir keine datenbasierte Aussage treffen. Die empfohlene Beschränkung der vvECMO – Therapie auf in der Therapie von ARDS/ECMO-Patient:innen erfahrenen Zentren, welche die Strukturanforderungen erfüllen, kann immer dann Akzeptanzprobleme bekommen, wenn das Anwendungsteam bereits über längere Zeit einzelne Patienten mit dem Verfahren außerhalb der vorgeschlagenen Strukturvoraussetzungen behandelt hat und vor Ort dem Verfahren in Bezug auf eine lokales maximales intensivmedizinisches Versorgungsangebot eine besonders hohe Bedeutung zugemessen wird. Akzeptanzprobleme können auch entstehen, wenn die Versorgungskapazität der ARDS/ECMO Zentren nicht für alle Patienten ausreichend sein würde. Wichtig hier ist die enge Verzahnung von Zentren in einem Netzwerk, der frühzeitiger Informationsaustausch sowie ausreichend ausgebaute Transportkapazitäten.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Auf Grund der Anlehnung an die DIVI-Kriterien und die angestrebte Reform der deutschen Krankenhauslandschaft über Leistungsgruppen sehen wir für die Empfehlung grundsätzlich das Potential einer erfolgreichen für die Patientenversorgung nutzbringenden Umsetzung.

Die beschriebenen Ressourcen-, Verteilungsgerechtigkeits und Annehmbarkeitsprobleme müssen jedoch durch die ARDS/ECMO - Zentren aktiv und konstruktiv durch gezielten Informationsaustausch und Kooperation mit den intensivmedizinischen Versorgungseinrichtungen der jeweiligen Region adressiert werden.

Eine Netzwerkbildung sowohl regional zwischen ECMO- und non-ECMO-Zentren sowie überregional zwischen den ECMO-Zentren erscheint mit einem gewissen Aufwand verbunden, stellt aber die zentrale Stellgröße für Implementierung einheitlicher Behandlungsstandards dar.

Aus Sicht der Leitliniengruppe ist, um den angestrebten Behandlungserfolg auch im Falle einer Komplikation der ECMO-Therapie zu sichern, eine klare Aufgaben- bzw. Verantwortungsaufteilung anzustreben (bspw. bei vaskulären Komplikationen - Zuständigkeit interventionelle Radiologie vs. Gefäßchirurgie vs. Kardiologie).

Um dem hohen Bedarf an spezifischer intensivpflegerischer Expertise gerecht zu werden, können gegebenenfalls personelle Ressourcen aus neuen akademische Bildungswegen (bspw. "Advanced Nursing Practice") genutzt werden. Zudem ist es aus Sicht der Leitliniengruppe sinnvoll, ausgebildete Pflegefachkräfte durch geplante und systematische Supervision durch bereits spezialisierte Pflegekräfte in der direkten praktischen Betreuung im Alltag fortzubilden.

Stark

Wir empfehlen, die Indikation zur ECMO-Therapie bei Patient:innen mit schwerem akuten Lungenversagen/ARDS in Abstimmung mit einem ARDS/ECMO-Zentrum mit oben genannten Strukturvoraussetzungen zu stellen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*
Konsensstärke: *Delegierte 93%, Fachgesellschaften 100%*

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden EtDF unter "Strukturvoraussetzungen"

Stark

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen Patient:innen mit schwerem ARDS mit Indikation zur vvECMO in einem Zentrum zu behandeln, welches in der Behandlung von Patient:innen mit schwerem ARDS einschließlich der Anwendung von vvECMO erfahren ist und die oben genannten Strukturvoraussetzungen aufweist.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 96%*

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden EtDF unter "Strukturvoraussetzungen"

Schwach

Wir schlagen den Aufbau und die Organisation einer regionalen und überregionalen Netzwerkstruktur zur Behandlung von ARDS-Patient:innen mit der Bildung von überregionalen ECMO-Zentrums-Netzwerken vor.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenkonsens
Konsensstärke: Delegierte 87%, Fachgesellschaften 92%*

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden EtDF unter "Strukturvoraussetzungen"

Starke Empfehlung gegen

Schlüsselempfehlung

Wir empfehlen: Kein Einsatz von Low-Flow ECCO2R-Verfahren zur Reduktion der Beatmungsinvasivität bei Patient:innen mit ARDS außerhalb klinischer Studien.

*Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig
Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Literatur:

[277] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. Intensive care medicine 2013;39(5):847-56. Pubmed Journal

[278] McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, et al. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;326(11):1013-1023. Pubmed Journal

[279] Millar JE, Boyle AJ, Drake TM, Adams CE, Glass AW, Blackwood B, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal in acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review, Bayesian meta-analysis and trial sequential analysis. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 2022;31(166). Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden Zur Frage, ob durch den Einsatz einer extrakorporalen CO₂-Elimination zur Reduktion der Beatmungsinvasivität positive Effekte auf patientenrelevante Outcome-Parameter zu erzielen sind, wurden in der systematischen Literaturrecherche 3 RCTs identifiziert.

Im Folgenden werden die drei publizierten RCTs, sowie deren Zusammenfassung in einer aktuellen Metaanalyse in Bezug auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Verfahrens untersucht.

In der ersten RCT von Morris aus 1994 konnte durch die Anwendung der ECCO₂-R im schweren ARDS kein signifikanter Überlebensvorteil (30d-Sterblichkeit 33 vs 42%, p=0,8) nachgewiesen werden [276]. Die Dauer des Intensiv- oder Klinikaufenthaltes unterschied sich nicht signifikant. In der ECCO₂-R -Gruppe kam es zu signifikant mehr nicht-intrakraniellen Blutungen (0 vs. 21 Blutungen, p=0,001) sowie einem im Vergleich erhöhten Transfusionsbedarf. Allerdings ist auf Grund des Alters der Studie und der verwendeten Technik diese nur noch von historischem Wert.

Die erste moderne multizentrische RCT von Bein et al 2013 (XTRAVENT-Trial) zeigte bei 79 eingeschlossenen Patienten keinen Vorteil der ECCO₂-R im Vergleich zur konventionellen ARDS-Therapie bezogen auf die primären Outcome-Parameter beatmungsfreie Tage (ventilator free days (VFD) bis Tag 28: 10,0d ± 8 vs. 9,3d ± 9 p=0,779 sowie VFD bis Tag 60; 33,2d ± 20 vs. 29,2d ± 21 p= 0,469) [277]. In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, welche ein ARDS nach AECC hatten, mindestens 18 Jahre alt waren, weniger als 7 Tage invasiv beatmet waren und einen Plateau-Druck größer 25 cm H₂O hatten; gleichzeitig galten weitere schwere Organversagen als Ausschlußkriterien. Ziel der Studie war zu überprüfen, ob eine invasive Beatmung mit Tidalvolumina von 3 ml/kg PBW unter Zuhilfenahme einer extrakorporalen avECCO₂- Elimination (Novalung) die Beatmungsdauer verkürzen konnte. Es wurden 79 Patienten randomisiert, davon n=40 in die avECCO₂-Gruppe, n=39 in die Kontroll-Gruppe (Vt 6ml/ kg PBW, PEEP -Einstellung nach der ARDSnet „high PEEP“ – Tabelle). Für das gesamte Studienkollektiv zeigte sich keine Unterschied zwischen den Gruppen, u.a. hinsichtlich VFD-28, VFD-60, ICU-LOS, KH- LOS, Krankenhausmortalität. Eine Subgruppenanalyse zeigte einen Vorteil ausschließlich hinsichtlich der beatmungsfreien Tage bei Patienten mit einer P/F-Ratio <150 mmHg (VFD-28d; 11,3± 7,5 vs. 5,0± 6,3 0,033 und VFD-60; 40,9± 12,8 vs 28,2± 16,4 p=0,033). Ein Vorteil für die ECCO₂-R in den sekundären Outcome-Parametern wie Krankenhaussterblichkeit oder Dauer des Intensivaufenthaltes war im Gesamtkollektiv sowie in der Subgruppenanalyse nicht nachweisbar.

In der nachfolgenden multizentrischen RCT von McNamee et al. 2021 (REST-Trial) wurde ebenfalls kein Unterschied in der 90-Tages-Sterblichkeit durch die Anwendung der ECCO₂-R nachgewiesen (41,5% vs 39,5% p=0,68) [278]. Für den REST trial wurden insgesamt 412 Patienten randomisiert, welche entweder für eine extrakorporale CO₂-Elimination mittels low flow ECCO₂R (ALung) randomisiert wurden (n=202; ausgewertet: n=200) oder in der Kontrollgruppe invasiv beatmet wurden (n=210; ausgewertet: n= 205). Dies gilt auch für die sekundär untersuchten Parameter wie die 28-Tage-Sterblichkeit (38% vs 36%, p= 0,64) und Dauer des Intensiv- und Klinikaufenthaltes. Die Anwendung der ECCO₂-R war mit weniger beatmungsfreien Tagen (VFD bis Tag 28; 7,1 vs 9,2 p= 0,02), mehr schwerwiegenden Komplikationen (70 vs. 20 Ereignisse) und dem gehäuftem Auftreten schwerer intrakranieller Blutungen assoziiert (n=9 (4,5%) vs. n=0).

Die Ergebnisse dieser randomisierten Studien wurden von Millar et al. 2022 in einer Metaanalyse zusammengefasst [279]. Es konnte kein Unterschied in der gepoolten 30-Tage-Sterblichkeit gezeigt werden (37,2% vs 34,6%. RR 1,19, 0,70–2,29). Patienten mit ECCO₂-R hatten signifikant weniger beatmungsfreie Tage (-1,4d, 95%-CrI -3,6–0,9 d)) sowie ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen (ECCO₂-R vs. Kontrolle RR 3.0 (0,41–20,51)).

In Zusammenfassung sieht die Leitliniengruppe aus den bisher vorliegenden prospektiven Studiendaten Hinweise für einen möglichen Schaden durch die Anwendung von ECCO₂-R-Verfahren ohne das sichere Nachweise für positive Effekte auf patientenrelevante Outcomeparameter vorliegen.

**Vertrauenswürdigkeit
der Evidenz**

Sehr niedrig

Die Studie von Morris et. al (1994) wurde mit historischer Technik, einer aktuell nicht mehr verwendeten Definition des ARDS sowie deutlich von den modernen Therapiestrategien abweichenden Behandlungsmethoden (u. A. Inverse Ratio Ventilation, keine Bauchlagerung, hohe Beatmungsspitzen drücke) durchgeführt [276]. Hieraus ergeben sich sowohl ein hohes Bias-Risiko sowie schwerwiegende Bedenken in Bezug auf die Indirektheit der Studie. Gemäß den Grade-Kriterien wurde die Evidenz dieser Studie als sehr niedrig bewertet. Bei den RCTs von Bein et al. [277] und McNamee et al. [278] handelt es sich um jeweils hochwertige randomisiert-kontrollierte Studien. Kritikpunkte an beiden Studien sind die verfahrensbedingte fehlende Verblindung der Behandler sowie die vorzeitige Beendigung beider Studien. Zudem erhielten Patienten in der Studie von McNamee im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Lagerungstherapie, sodass hier eine Beeinflussung des Outcomes zumindest bedacht werden muss. Gemäß der Grade-Kriterien wird das Evidenzlevel beider Studien als moderat bewertet. Die Metaanalyse von Millar wurde gemäß den Amstar-2 Kriterien bewertet. Als Hauptkritikpunkt gilt die Aufnahme der veralteten Studie von Morris aus 1994, kritische Schwächen fanden sich nicht. Das Gesamtvertrauen in diese Metaanalyse wird als moderat bewertet. Die vorliegenden Studien wurden mit völlig unterschiedlichen CO₂-Eliminierungstechniken durchgeführt. Nach heutigem Wissensstand kann nicht sicher beurteilt werden, inwieweit spezifische Komplikationen einzelnen Verfahrenstechniken zuzuordnen sind. Zudem unterscheiden sich die verschiedenen technischen Optionen erheblich in ihrer Effizienz.

Zusammenfassung: Aufgrund des Bias-Risikos (unterschiedliches Ausmaß an begleitenden Behandlungsmaßnahmen zwischen den Studienarmen), der klinischen Heterogenität der angewandten Studienprotokolle sowie der unklaren Übertragbarkeit (zur heutigen Praxis sich relevant unterscheidenden Verfahrenstechniken) wird die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz zur Fragestellung der Wirksamkeit von ECCO₂R-Verfahren zur Verminderung der Beatmungsinvasivität als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung zur Wertvorstellung und Präferenzen der Patienten vor. Aus Sicht der Autoren sollte für das Konzept protektiven Beatmung zur Reduktion von (Langzeit-)Lungenschäden durch Beatmung eine grundsätzliche Präferenz bei den Betroffenen vorliegen. Aufgrund des bisher jedoch fehlenden nachgewiesenen Nutzens der ECCO₂-R, der verfahrensassozierten Invasivität und nachgewiesenen klinisch relevanten Komplikationsrate ist jedoch nicht gleichzeitig von einer positiven Haltung der Patient:innen gegenüber der Anwendung dieser Therapieverfahren auszugehen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Anwendung der ECCO₂-R stellt hohe Anforderungen an Personalvorhaltung und -qualifikation, die Infrastruktur der Kliniken sowie die Vorhaltung des speziellen Equipments. Zudem ist die Anwendung der ECCO₂-R mit mehr Beatmungstagen sowie in den einzelnen Studien mit einer verlängerten Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation sowie im Krankenhaus assoziiert. In der Kosten-Nutzen-Analyse des REST-Trials konnte eine signifikante und relevante Kostenzunahme durch den Einsatz der ECCO₂-R nachgewiesen werden. Bei fehlendem Benefit durch dieses Verfahren ist auch unter dem Gesichtspunkt des Ressourceneinsatzes von keinem Konflikt mit der Empfehlung auszugehen.

Abbildung 6.1: Kosten-Nutzen-Analyse für die Anwendung von ECCO₂-R (aus [278])

TABLE 4

Results of the cost-utility analyses (including all participants with missing data imputed)

Analyses	Total costs (£) (mean, 95% CI)		QALY (mean, 95% CI)		Mean incremental costs (95% CI)	Mean incremental QALYs (95% CI)	ICER ^a	INMB ^b (£) (mean, 95% CI)
	ECCO2R (n = 202)	Ventilation alone (n = 210)	ECCO2R (n = 202)	Ventilation alone (n = 210)				
Base-case analysis	42,755.11 (38,541.62 to 46,968.59)	34,855.02 (30,751.14 to 38,958.91)	0.211 (0.169 to 0.253)	0.220 (0.174 to 0.265)	7900.08 (2008.48 to 13,791.68)	-0.008 (-0.052 to 0.035)	Dominated	-8069.25 (-13,741 to -2396.73)
Sensitivity analyses								
Adjusting for baseline age and APACHE II score	42,579.54 (38,352.34 to 46,806.73)	35,022.77 (30,905.08 to 39,140.46)	0.210 (0.168 to 0.252)	0.221 (0.176 to 0.266)	7556.77 (1695.29 to 13,418.25)	-0.011 (-0.053 to 0.032)	Dominated	-7770.74 (-13,418.74 to -2122.73)
6 months time horizon	40,972.04 (36,846.58 to 45,097.51)	34,585.23 (30,543.72 to 38,626.74)	0.069 (0.056 to 0.082)	0.072 (0.058 to 0.086)	6386.81 (538.76 to 12,234.87)	-0.003 (-0.018 to 0.012)	Dominated	-6445.44 (-12,229.49 to -661.40)
Missing not at random (MNAR), -10% QALYs	42755.11 (38,541.62, 46968.59)	34,855.02 (30,751.14 to 38,958.91)	0.201 (0.161 to 0.241)	0.209 (0.166 to 0.251)	7900.08 (2008.48 to 13,791.68)	-0.008 (-0.050 to 0.035)	Dominated	-8054.00 (-13,731.66 to -2376.35)
+10% Costs	44,420.99 (40,021.53 to 48,820.46)	36,305.57 (32,022.24 to 40,588.91)	0.211 (0.169 to 0.253)	0.220 (0.174 to 0.265)	8115.42 (1980.32 to 14,250.52)	-0.008 (-0.052 to 0.035)	Dominated	-8284.59 (-14,199.13 to -2370.05)
-10% QALYs and +10% Costs	44,420.99 (40,021.53 to 48,820.46)	36,305.57 (32,022.24 to 40,588.91)	0.201 (0.161 to 0.241)	0.209 (0.166 to 0.251)	8115.42 (1980.32 to 14,250.52)	-0.008 (-0.050 to 0.035)	Dominated	-8269.34 (-14,192.10 to -2346.59)

a Negative ICERs do not convey any meaning and so values are not presented.

b INMB calculated at a ceiling ratio of £20,000 per QALY.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Autor:innen sehen keinen Hinweis für eine Problematik der Versorgungs-/(Verteilungsgerechtigkeit im Zusammenhang mit dieser Empfehlung.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dazu können wir keine datenbasierte Aussage treffen. Die empfohlene Beschränkung der ECCO2R auf Anwendung in klinischen Studien zu beschränken kann aus Sicht der Leitliniengruppe immer dann Akzeptanzprobleme bekommen, wenn das Behandlungsteam bereits über längere Zeit einzelne Patienten mit den genannten Verfahren unter den genannten Therapiezielen außerhalb von Studien behandelt hat und vor Ort dem Verfahren in Bezug auf eine lokales maximales intensivmedizinisches Versorgungsangebot eine besonders hohe Bedeutung zugemessen wird.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Wir sehen vor allem in klinischen Versorgungseinrichtungen, die aktuell ECCO2R außerhalb kontrollierter klinischer Studien betreiben, ein Problem der Umsetzung der Empfehlung. Inwieweit diese Einrichtungen die zur Durchführung bzw. Teilnahme an klinischen Studien regulatorisch geforderten Strukturen vorhalten können, lässt sich im Bezug auf die aktuelle Versorgungssituation nicht abschätzen, stellt jedoch ein mögliches Hindernis für die Umsetzung der Empfehlung dar. Die Etablierung eines intensivmedizinisch fokussierten klinischen Studiennetzwerkes im deutschsprachigen Versorgungsraum könnte hier zur Verbesserung der Versorgungsqualität beitragen.

VII Entwöhnung von der invasiven Beatmung

7.1 Weaning-Klassifikation

Stark

Wir empfehlen, eine Einteilung invasiv beatmeter Patienten anhand der WIND-Klassifikation durchzuführen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

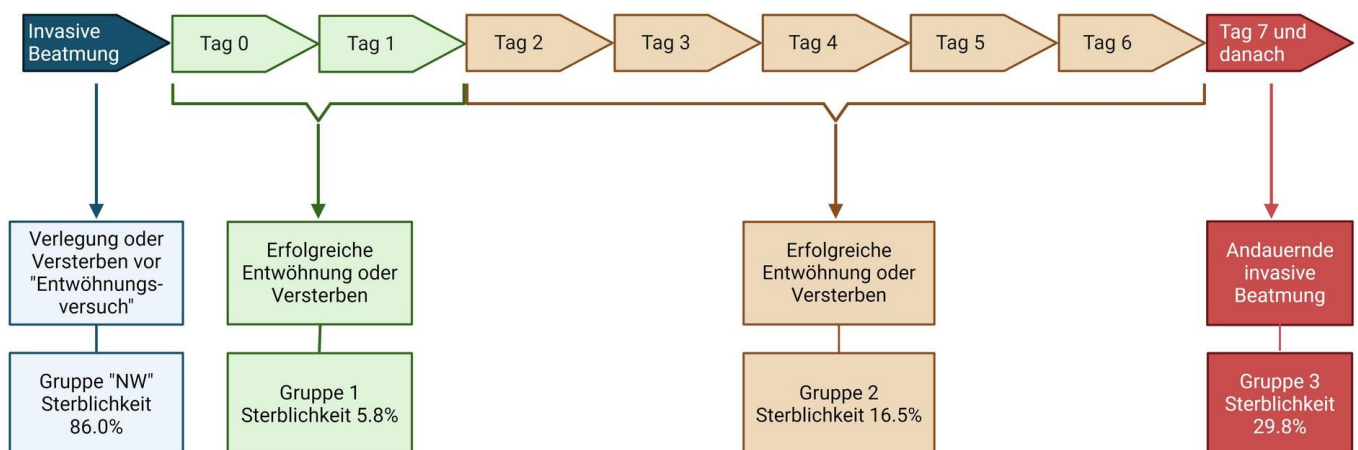
[35] Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. American journal of respiratory and critical care medicine 2017;195(6):772-783. Pubmed Journal

[36] Jeong B-H, Lee KY, Nam J, Ko MG, Na SJ, Suh GY, et al. Validation of a new WIND classification compared to ICC classification for weaning outcome. Annals of intensive care 2018;8(1):115. Pubmed Journal

[37] Lago AF, Gastaldi AC, Mazzone AAS, Tanaka VB, Siansi VC, Reis IS, et al. Comparison of International Consensus Conference guidelines and WIND classification for weaning from mechanical ventilation in Brazilian critically ill patients: A retrospective cohort study. Medicine 2019;98(42):e17534. Pubmed Journal

[38] Dorado JH, Navarro E, Plotnikow GA, Gogniat E, Accoce M. Epidemiology of Weaning From Invasive Mechanical Ventilation in Subjects With COVID-19. Respiratory care 2023;68(1):101-109. Pubmed Journal

Praktische Informationen



Schematische Darstellung der WIND-Klassifikation. Adaptiert aus [35]

Entwöhnungsversuch (engl. *separation attempt*)

Intubierte Patient:innen

Spontanatmungsversuch (*spontaneous breathing trial*) mit oder ohne Extubation oder Extubation ohne vorherigen SBT inklusive ungeplanter (Selbst)Extubation

Tracheotomierte Patient:innen

≥ 24 Stunden Spontanatmung ohne jegliche Form der maschinellen Beatmung

Erfolgreiche Entwöhnung

Intubierte Patient:innen

Extubation ohne Versterben oder Reintubation (unabhängig von der Anwendung von NIV) oder Verlegung von der Intensivstation ohne invasive Beatmung innerhalb von sieben Tagen nach dem Entwöhnungsversuch. Das Datum der erfolgreichen Entwöhnung entspricht dann rückwirkend dem Tag der tatsächlichen Extubation.

Tracheotomierte Patient:innen

Spontanatmung durch das Tracheostoma ohne jegliche Form der invasiven Beatmung innerhalb der nächsten sieben Tagen nach dem Entwöhnungsversuch. Das Datum der erfolgreichen Entwöhnung entspricht dann rückwirkend dem Tag des Entwöhnungsversuchs.

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Aktuelle Leitlinien

Die US-amerikanische Leitlinie (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians) gibt keinerlei Empfehlung zur Klassifizierung von Schweregraden des Weaningverlaufs ab.[189]

In einem Positionspapier der indischen Fachgesellschaften (ISCCM Committee on Weaning from Mechanical Ventilator) [190] wird eine einheitliche Definition der Entwöhnung (Erfolg oder Misserfolg) empfohlen. Hierbei wird Bezug genommen auf die von Boles et al (2007) [191] veröffentlichten Weaning Klassifikation mit Einteilung in einfaches, schwieriges und prolongiertes weaning (Weaningkategorien 1 – 3).

Die nationale S2k-LL „Prolongiertes Weaning“ [39] empfiehlt ebenfalls, beatmete Patient:innen in die drei Kategorien nach Boles et al (2007) [191] zu unterteilen.

Nutzen und Schaden

Die bessere Eignung der WIND-Klassifikation zur genauen Charakterisierung eines invasiv beatmeten Patient:innenkollektivs ist in erster Linie in ihrer Fähigkeit, die gesamte Kohorte zu beschreiben, begründet. So zeigen mehrere Studien übereinstimmend, dass mit der ICC-Klassifikation nur 18% bis 54.1% der Patient:innen überhaupt beschrieben werden können, wohingegen dies mittels der WIND-Klassifikation bei allen Patient:innen gelingt. [35][36][37][38] Insbesondere ist dies durch die Kategorie „No Weaning“ begründet. In dieser Kategorie werden diejenigen Patient:innen erfasst, die entweder verstorben sind oder weiterhin invasiv beatmet werden, jeweils ohne dass jemals ein Separationsversuch durchgeführt wurde. Zudem können mittels WIND diejenigen Patient:innen klassifiziert werden, die erfolgreich extubiert wurden, ohne dass zuvor ein Spontanatmungsversuch (SBT, engl. für *spontaneous breathing trial*) erfolgte, Patient:innen mit ungeplanter Selbstextubation sowie diejenigen, die vor dem Beginn des Weanings tracheotomiert wurden.

Ein weiterer Vorteil der WIND-Kriterien ist, dass ein erfolgreiches Weaning erst nach sieben Tagen ohne erneute invasive Beatmung bzw. im Fall eines tracheotomierten Patienten ohne Wiederanschluss an ein Beatmungsgerät festgestellt werden kann (vs. 48 Stunden bei ICC). Insbesondere bei zunehmender Verwendung von NIV und HFNC zur Sicherung des Extubationserfolges könnte ein 48-stündiger Zeitraum zu kurz sein, um ein Extubationsversagen mit ausreichender Sicherheit ausschließen zu können. [35]

Ein oft genannter Kritikpunkt der ICC-Kriterien ist, dass sich Outcomeparameter wie Sterblichkeit oder Reintubationsrate der Patient:innen in den Gruppen „einfaches Weaning“ und „schwieriges Weaning“ nicht signifikant unterscheiden. [57][58] Demgegenüber zeigen die in der WIND-Klassifikation enthaltenen korrespondierenden Kategorien „short weaning“ und „difficult weaning“ eine höhere Trennschärfe dieser Patientenkollektive voneinander hinsichtlich der Sterblichkeit und weiterer klinischer Endpunkte. [35][36][38]

Ein Nachteil der WIND-Klassifikation ist jedoch, dass die Patient:innen der Kategorie „prolonged weaning“ nicht genauer charakterisiert werden, wie in der Erweiterung der ICC-Kriterien durch die

Autoren der S2K-Leitlinie "Prolongiertes Weaning" empfohlen. Dieses Patient:innenkollektiv wird somit durch die alleinige Verwendung der WIND-Kriterien nicht hinreichend beschrieben, was insbesondere dem speziellen Versorgungs- und Therapiebedarf der in die verschiedenen Subgruppen unterteilten Patient:innen nicht gerecht wird. Aus diesem Grund muss an dieser Stelle betont werden, dass der Vorschlag aus der **S2k-LL „Prolongiertes Weaning“** zur Definition der Unterkategorien in der Kategorie 3 (**Gruppen 3a-3c**) hinsichtlich dieser Patient:innengruppe ihren besonderen Stellenwert behält (siehe auch Folgeempfehlung in dieser Leitlinie). [39]

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Da die Empfehlung zur Klassifikation mittels WIND-Kriterien weder eine therapeutische noch eine diagnostische Intervention darstellt, sind einige Elemente der Evidenzbewertung nach GRADE nicht anwendbar.

Es liegen die Originalstudie sowie mehrere konsistent berichtende Validierungsstudien vor. Alle Arbeiten weisen ein observationales Design auf. Aufgrund der gegebenen Reproduzierbarkeit und somit anzunehmenden externen Validität erfolgt die Bewertung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz als "Niedrig".

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es liegt keine systematische Erfassung der Wertvorstellungen und Präferenzen von invasiv beatmeten Patienten hinsichtlich der Klassifikation mittels ICC oder WIND-Kriterien vor. Die Autor:innen betrachten es als unwahrscheinlich, dass Patienten die eine oder die andere Klassifikation bevorzugen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Beide Klassifikationen erfordern die Dokumentation der SBT bzw. Separationsversuche zur späteren retrospektiven Auswertung und Klassifizierung, so dass sich durch die neue Empfehlung keine Änderungen der Notwendigkeit der Dokumentation ergeben.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Autor:innen erwarten bei Empfehlung der WIND-Kriterien keine Probleme bezüglich einer Benachteiligung einzelner Patient:innengruppen.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Aufgrund der Verbreitung der ICC-Kriterien im deutschsprachigen Raum und deren Empfehlung auch in der S2K-Leitlinie "Prolongiertes Weaning" sehen die Autor:innen ein mögliches Problem bezüglich der Akzeptanz einer neuen, abweichenden Klassifikation.

Da die Anwendung der WIND-Kriterien in den letzten Jahren bereits mehrfach international publiziert wurde, ist jedoch auch denkbar, dass die WIND-Kriterien von den Anwender:innen im deutschsprachigen Raum gut angenommen werden, um einen internationalen Vergleich des eigenen untersuchten Kollektivs zu ermöglichen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Siehe "Annehmbarkeit" und "Ressourcen".

Stark

Wir empfehlen zur weiteren Klassifikation der Untergruppen im prolongierten Weaning die Klassifikation nach S2k-LL „Prolongiertes Weaning“ (Gruppen 3a-3c).

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 98%, Fachgesellschaften 100%*

Literatur:

[39] Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Fuchs H, Moerer O, Weber-Carstens S, et al. [Prolonged Weaning - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2019;73(12):723-814. Pubmed Journal

Praktische Informationen

Tabelle 7.1: Unterteilung der Patient:innen im prolongierten Weaning nach S2K-Leitlinie Prolongiertes Weaning

3a - Erfolgreiches prolongiertes Weaning von der invasiven Beatmung ohne Fortsetzung einer Langzeit-NIV

3aI	mit Extubation/ Dekanülierung	Erfolgreiches Weaning von der invasiven Beatmung mit Extubation/Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT mit oder ohne passagere NIV
3aII	ohne Dekanülierung	Erfolgreiches Weaning von der invasiven Beatmung ohne Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT

3b - Erfolgreiches prolongiertes Weaning von der invasiven Beatmung mit Fortsetzung einer NIV

3bI	mit Langzeit-NIV ohne zusätzlichen Pflegebedarf	Erfolgreiches Weaning von der invasiven Beatmung mit Extubation/Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT und nur mittels Einsatz der NIV, welche nach Abschluss des Weaning-Prozesses selbstständig im Sinne einer außerklinischen Beatmung fortgesetzt wird
3bII	mit Langzeit-NIV und zusätzlichem Pflegebedarf	Erfolgreiches Weaning von der invasiven Beatmung mit Extubation/Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT und nur mittels Einsatz der NIV, welche nach Abschluss des Weaning-Prozesses im Sinne einer außerklinischen Beatmung fortgesetzt wird, wobei ein weiterer Behandlungsbedarf besteht.

3c - Erfolgreiches Weaning von der invasiven Beatmung

3cI	Mit außerklinischer Fortsetzung der invasiven Beatmung	Erfolgreiches Weaning mit Fortsetzung einer invasiven Beatmung via Tracheostoma nach Abschluss des Weaning-Prozesses im Sinne einer invasiven außerklinischen Beatmung
3cII	Tod	Erfolgreiches Weaning mit Tod des Patienten in der Klinik

Unterteilung der Patient:innen im prolongierten Weaning nach SK2-Leitlinie Prolongiertes Weaning, adaptiert aus [39]

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Aktuelle Leitlinien

Die US-amerikanische Leitlinie (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians) gibt keinerlei Empfehlung die Klassifizierung ab [189].

in einem Positionspapier der indischen Fachgesellschaften (ISCCM Committee on Weaning from Mechanical Ventilator) [190] wird zwar eine einheitliche Definition der Entwöhnung (Erfolg oder Misserfolg) empfohlen, hierbei allerdings nur auf die Weaningkategorien 1 - 3 Bezug genommen.

Die nationale **S2k-LL „Prolongiertes Weaning“** [39] empfiehlt, Patient:innen der Weaning-Kategorie 3 (prolongiertes Weaning) in weiteren Unterkategorien (Gruppen 3a-3c) zu unterteilen.

Nutzen und Schaden

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht.

Es ist jedoch anzunehmen, dass eine differenzierte Betrachtung dieser an sich sehr heterogenen Patient:innengruppe (insbesondere aufgrund der schweren Komorbiditäten und des variablen Unterstützungsbedarfs) eine rationale Grundlage für prospektive klinische Studien darstellt, auf welcher Risikofaktoren und gegebenenfalls auch präventive oder therapeutische Strategien untersucht werden können.

Somit ist es wahrscheinlich, dass die Klassifikation der Untergruppen im prolongierten Weaning nach S2K-Leitlinie zwar keinen unmittelbaren Effekt im Sinne eines Nutzens oder Schadens auf das entsprechende Kollektiv hat, langfristig jedoch zu einer Verbesserung der Versorgung dieser komplexen Patient:innen beiträgt.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Es liegt keine Evidenz aus randomisierten Interventionsstudien vor, die die Auswirkungen der Klassifikation der Patienten im prolongierten Weaning auf patientenrelevante Outcomeparameter untersucht. Deshalb basiert diese Empfehlung auf einem Expertenkonsens.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es ist anzunehmen, dass Patient:innen eine Klassifikation bevorzugen, die den jeweiligen Unterstützungsbedarf möglichst präzise erfasst und somit den Bedürfnissen und Erfordernissen ihrer Versorgung nach Abschluss des Weaning-Prozesses am besten Rechnung trägt.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Eine Klassifikation der Patient:innen anhand des Erfolgs der Beatmungsentwöhnung sollte im deutschsprachigen Raum möglich sein. Dennoch stellt eine solche Klassifikation und Dokumentation einen Arbeitsschritt dar, der einen zeitlichen Aufwand für ärztliches und/oder nichtärztliches Personal bedeuten kann.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Leitliniengruppe sieht kein Problem bezüglich der Gleichberechtigung einzelner Patient:innengruppen.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Da die S2K-Leitlinie "Prolongiertes Weaning", auf die sich die oben genannte Empfehlung bezieht, bereits 2019 publiziert wurde, sehen die Autor:innen keine Probleme bezüglich der Annehmbarkeit der Differenzierung der Patient:innen im prolongierten Weaning an sich.

Die Differenzierung der Patient:innen im prolongierten Weaning gemäß der S2K-Leitlinie bezieht sich jedoch auf die Weaning-Klassifikation nach ICC. Daher sehen die Autor:innen die Möglichkeit einer mangelnden Akzeptanz aufgrund der nun in dieser Leitlinie empfohlenen WIND-Klassifikation. Dennoch sollte die Differenzierung der Patient:innen auch für die entsprechende Gruppe 3 nach WIND ("prolonged weaning") durchführbar sein.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Da die S2K-Leitlinie "Prolongiertes Weaning", auf die sich die oben genannte Empfehlung bezieht, bereits 2019 publiziert wurde, sehen die Autor:innen keine Probleme bezüglich der Implementierung der Empfehlung.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: Wir schlagen vor, bei der Definition der Weaningkategorien eine Differenzierung nach der Ursache in hypoxämisches, hyperkapnisches und gemischtes (hypoxämisch/ hyperkapnisch) respiratorischen Versagen vorzunehmen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

7.2 Weaning-Protokolle

Stark

Unveränderte Empfehlung: Wir empfehlen bei adulten Patienten, die länger als 24h invasiv beatmet wurden, ein Protokoll zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokoll) anzuwenden, um standardisiert die Bewertung der Entwöhnungsbereitschaft (Readiness to Wean) zu evaluieren, die Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trial) durchzuführen und die Kriterien zur Beendigung der invasiven Beatmung bzw. Extubation/Dekanülierung zu überprüfen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *moderat*

Konsensstärke: *Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%*

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden Die die Empfehlung betreffenden Vor- und Nachteile wurden bereits in der ersten Version dieser Leitlinie diskutiert.[14] In der systematischen Recherche konnte keine Literatur identifiziert werden, die aus Sicht der Leitliniengruppe eine Änderung von Empfehlung und Empfehlungsgrad erfordert.

Im Folgenden sind zusätzliche Aspekte erläutert, die für die Leitliniengruppe inklusive der beteiligten Intensivpflegekräfte von besonderer Relevanz sind.

Ressourcen Die Leitliniengruppe schätzt eine klare Aufgabenverteilung (bspw. der Reduktion des PEEP) innerhalb des stationseigenen Weaningprotokolls als einen obligatorischen Bestandteil einer solchen Maßnahme ein, um die Akzeptanz und patientengerechte Anwendung zu fördern.

Schwach

Wir schlagen vor, den Einsatz von Weaning-Protokollen bei pädiatrischen Patienten zu erwägen.Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*Konsensstärke: *Delegierte 93%, Fachgesellschaften 95%*Literatur:

[40] Bhalla A, Baudin F, Takeuchi M, Cruces P. Monitoring in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(12 Suppl 2):S112-S123. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Vorbestehende Evidenzbewertung aus Leitlinien

Die methodisch hochwertige und ausführliche PALICC-2-Leitlinie der *Society of Critical Care Medicine* und der *World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* bezieht im Rahmen einer Expertenempfehlung (*ungraded good practice statement, 98% agreement*) Stellung zum Weaning pädiatrischer Patient:innen von der invasiven Beatmung. So soll eine tägliche Überprüfung von vordefinierten klinischen und physiologischen Kriterien für eine Extubationsbereitschaft erfolgen. Sind diese Kriterien erfüllt, soll anschließend ein Spontanatmungsversuch durchgeführt werden. Weiterhin weisen die Autor:innen auf eine bedeutende Heterogenität in der Durchführung von Spontanatmungsversuchen und Testverfahren für die Extubationsbereitschaft hin, zusammen mit der Empfehlung, diese bei der Durchführung von klinischen Studien zu standardisieren. [40]

In unserer Literaturrecherche konnten keine hochwertigen Studien zum Einsatz von Weaning-Protokollen bei Kindern identifiziert werden, die nach dem Datum der Literaturrecherche der PALICC-2-Leitlinie (04.06.2022) publiziert wurden. Deshalb und unter Berücksichtigung der hohen methodischen Qualität der PALICC-2-Leitlinie übernimmt die Leitliniengruppe die Empfehlung in Form eines Expertenkonsens als schwache Empfehlung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Es erfolgt die Übernahme einer Expertenempfehlung aus der PALICC-2-Leitlinie, weshalb die Empfehlung auch in unserer Leitlinie einen Expertenkonsens darstellt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Kinder und ihre Eltern/Sorgeberechtigten einer Intervention positiv gegenüberstehen, welche das Ziel hat, die Beatmungsdauer auf ein Mindestmaß zu begrenzen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Weaningprotokolle sind jedoch prinzipiell keine kostenintensiven Interventionen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die Durchführung von Weaning-Protokollen zu einer Benachteiligung von bestimmten Patient:innengruppen führt.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Aufgrund des erhöhten Zeitaufwands besteht die Möglichkeit, dass eine routinemäßige, standardisierte Durchführung von Weaningprotokollen aufgrund des damit verbundenen Mehraufwands eher abgelehnt wird.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Dieser Aspekt wurde nicht systematisch untersucht. Die tägliche Durchführung standardisierter Tests kann jedoch einen Mehraufwand für Pflegekräfte oder ärztliches Personal bedeuten. Insbesondere an Kliniken mit höheren Personalschlüsseln kann dies ein Problem darstellen.

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, die Anwendung automatisierter Protokolle zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung, die den Unterstützungsdruck automatisiert steuern, nach Überprüfung der Entwöhnungsbereitschaft einen Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trial) automatisch durchführen und Empfehlungen zur Beendigung der Beatmung geben anstelle oder im Rahmen von konventionellen Weaning-Protokollen zu erwägen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir empfehlen, ein Protokoll zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokoll) mit protokollbasierten Aufwachversuchen und/oder einem protokollbasierten Siederungsregime, welches einen möglichst wachen oder leicht sedierten kooperativen Patienten anstrebt, zu kombinieren.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: moderat

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden Die die Empfehlung betreffenden Vor- und Nachteile wurden bereits in der ersten Version dieser Leitlinie diskutiert.[14] In der systematischen Recherche konnte keine Literatur identifiziert werden, die aus Sicht der Leitliniengruppe eine Änderung von Empfehlung und Empfehlungsgrad erfordert.

Im Folgenden sind zusätzliche Aspekte erläutert, die für die Leitliniengruppe inklusive Patienten- und Angehörigenvertreter:innen und Intensivpflegekräften von besonderer Relevanz sind.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Wesentliche Variabilität erwartet oder unklare Variabilität

Ergänzend zur Diskussion von Vor- und Nachteilen von protokollbasiertem Weaning und Aufwachversuchen mit dem Ziel eines möglichst wachen Patienten/einer möglichst wachen Patientin sehen die Leitliniengruppe und insbesondere die Patient:innenvertreter folgendes Risiko: Die Reduktion der Sedierung mit dem Ziel der Förderung von Spontanatmung birgt die Gefahr, zu viel von der oftmals als angsteinflößend wahrgenommenen Umgebung auf der Intensivstation mitzubekommen (bspw. von den Schicksalen der anderen Patient:innen im Zimmer) - bei gleichzeitig eingeschränkter Möglichkeit der eigenen verbalen Kommunikation.

Aus diesem Grund misst die Leitliniengruppe einer regelmäßigen Zuwendung zur Patientin/zum Patienten und bettseitigen Gesprächen (ggf. unter Zuhilfenahme von Zeigetafeln) eine hohe Wichtigkeit bei, um die individuellen Präferenzen und Ängste zu erfassen und diesen adäquat begegnen zu können. Zudem sollten den Patient:innen die erwartbaren positiven Effekte einer solchen Maßnahme wiederholt kommuniziert werden.

Aus Sicht der Patient:innen kann es für eine Steigerung des auch im Nachhinein wichtigen Verständnisses und somit der Akzeptanz der Maßnahme hilfreich sein, nach überstandener schwerer Krankheitsphase das Erlebte mit Mitgliedern des Behandlungsteams zu besprechen, zum Beispiel im Rahmen des Entlassungsgesprächs.

Ressourcen Die Leitliniengruppe schätzt eine klare Aufgabenverteilung (bspw. der Reduktion des PEEP oder Sedierungsreduktion) innerhalb des stationseigenen Weaningprotokolls als obligatorischen Bestandteil einer solchen Maßnahme ein, um die Akzeptanz und patientengerechte Anwendung zu fördern.

7.3 Weaning-Prädiktoren

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, die Bestimmung des Verhältnis von Atemfrequenz zum Tidalvolumen, (f/VT) im Spontanatmungsversuch (spontaneous breathing trial) zu erwägen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach

Unveränderte Empfehlung: **Wir schlagen vor, den Peak Expiratory Flow vor Extubation/Dekanülierung vor allem bei neuromuskulärer Beeinträchtigung zu messen und bei Werten ≤ 60 l/min nach Extubation oder Dekanülierung ein intensives nicht-invasives Sekretmanagement durchzuführen.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Schwach**Wir schlagen vor, bei einem pathologischen Cuff-Leak-Test die Indikation zur Extubation zu reevaluieren.**

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 100%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[39] Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Fuchs H, Moerer O, Weber-Carstens S, et al. [Prolonged Weaning - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2019;73(12):723-814. Pubmed Journal

[41] Kuriyama A, Jackson JL, Kamei J. Performance of the cuff leak test in adults in predicting post-extubation airway complications: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England) 2020;24(1):640. Pubmed Journal

Evidenz zur Entscheidung**Nutzen und Schaden**

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Vorbestehende Evidenzbewertung aus Leitlinien

Die US-amerikanische Leitlinie (American Thoracic Society/American College of Chest Physicians) empfiehlt die Durchführung eines Cuff-Leak-Tests bei mechanisch beatmeten Erwachsenen, die die Extubationskriterien erfüllen und bei denen ein hohes Risiko für einen Postextubationsstridor besteht (bedingte Empfehlung, sehr geringe Sicherheit der Evidenz). Bei Erwachsenen, die einen Cuff-Leak-Test nicht bestanden haben, aber ansonsten bereit für die Extubation sind, empfehlen die Autoren die Verabreichung systemischer Steroide mindestens 4 Stunden vor der Extubation (bedingte Empfehlung, mäßige Sicherheit der Evidenz) [189].

Im Positionspapier der indischen Fachgesellschaften (ISCCM Committee on Weaning from Mechanical Ventilator) [190] wird die Durchführung eines Cuff-Leak-Test [CLT] bei mechanisch beatmeten Erwachsenen vorgeschlagen, die die Extubationskriterien erfüllen und ein hohes Risiko für einen Stridor nach der Extubation haben. Es wird weiterhin eine protokollierte Überwachung und Bewertung empfohlen. Die Autoren kommen allerdings auch zu dem Schluss, dass ein CLT nur bei Patienten mit hohem Risiko für PES, z.B. nach traumatischer Intubation, invasiver Beatmung >6 Tage, Verwendung eines großen Endotrachealtubus oder nach unbeplanter Extubation erfolgen sollte. Die Autoren sehen keine Notwendigkeit für eine Wiederholung einer CLT nach Verabreichung von systemischen Steroiden.

Die Autor:innen der **S2K-Leitlinie "Prolongiertes Weaning"** (AWMF-Register Nr. 020/015) empfehlen den Einsatz eines Cuff-Leak-Tests bei Patient:innen im prolongierten Weaning zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Post-Extubations-Stridors. [39].

Die Empfehlungen der indischen Leitlinie sind aufgrund der Einschränkungen in der Leitlinienmethodik (fehlende systematische Literaturanalyse und -bewertung) eher als Expertenkonsens zu bewerten, das gilt formal auch für die Empfehlung der S2k-Leitlinie. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der amerikanischen Leitlinie war die folgende Metaanalyse noch nicht publiziert. Aus diesen Gründen erfolgt keine direkte Übernahme der Empfehlungen der oben genannten Leitlinien.

Nutzen und Schaden

In einer Metaanalyse, in der 28 größtenteils prospektive Beobachtungsstudien analysiert wurden, zeigte sich in einem unselektierten, invasiv beatmeten Patient:innenkollektiv eine gepoolte Sensitivität bzw. Spezifität für das Auftreten von post extubationem auftretender Atemwegsobstruktion von 0.62 (95% CI 0.49–0.73) bzw. 0.87 (95% CI 0.82–0.90). Ein ähnliches Bild zeigt sich hinsichtlich der Reintubationsrate, hier wurde eine gepoolte Sensitivität von 0.66 (95% CI 0.46–0.81) bzw. Spezifität von 0.88 (95% CI 0.83–0.92) berechnet. Einen relevanten Nutzen sehen die Autor:innen folglich vor allem in dem Nachweis eines erhöhten Risikos für eine Atemwegsobstruktion bzw. eine Reintubation

bei pathologischem Cuff-Leak-Test und weniger in dem Ausschluss eines erhöhten Risikos vor der Extubation. [41]

Da die Leitliniengruppe in der vorliegenden Literaturrecherche keine randomisierten Interventionsstudien zum Cuff-Leak-Test identifizieren konnte, gibt es aktuell keine harte Evidenz für den Einfluss des Cuff-Leak-Tests auf patientenrelevante klinische Outcomes. Den theoretischen Vorteilen wie der Vermeidung einer Extubation mit nachfolgender Atemwegsobstruktion bzw. Reintubation zum Zwecke einer Optimierung der Extubationsbedingungen (bspw. durch Glukokortikoidgabe) stehen die wiederum theoretischen Nachteile einer verlängerten Beatmungsdauer mit den sich daraus ergebenden Komplikationen (im Falle eines falsch-negativen Tests) bzw. eine trügerische Sicherheit und Extubation bei nicht erkanntem hohem Risiko für eine Atemwegsobstruktion oder Reintubation (im Falle eines falsch-positiven Tests) gegenüber.

Besondere Patient:innengruppen

Theoretischen Überlegungen folgend ist die Validität des Cuff-Leak-Tests bei stark adipösen Patient:innen oder Patient:innen mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) fraglich. In diesen Kollektiven besteht die Gefahr, dass es bei der Durchführung des Tests bei noch sedierten Patient:innen zu einer erhöhten Rate an falsch-negativen Ergebnissen aufgrund des erhöhten Volumens der pharyngealen Weichteile und des in dieser Situation unter Umständen noch unzureichenden pharyngealen Muskeltonus kommt. Eine potentielle Folge wäre eine verlängerte Beatmungsdauer und gegebenenfalls Übertherapie mit Glukokortikoiden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Aufgrund des observationalen Studiendesigns der in der aktuellsten Metaanalyse von Kuriyama et al. [41] untersuchten Arbeiten ist die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz a priori als moderat anzusehen. Eine Reduktion erfolgt aufgrund von Inkonsistenz bei relevanter klinischer (unterschiedliche Kollektive, unterschiedliche Methoden zur Beurteilung des Cuff-Leak-Test sowie unterschiedliche Cut-off-Werte bei den quantitativen Beurteilungen) und daraus resultierender statistischer Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Eine weitere Herabstufung der Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz erfolgt bei hohem Bias-Risiko der untersuchten Endpunkte "oberer Atemwegsobstruktion" (Bewertung nach Maßgabe der Autor:innen der Originalstudien) und "Notwendigkeit der Reintubation" (Indikationsstellung durch subjektive Einschätzung Autor:innen der Originalstudien ohne einheitliche Kriterien).

Insgesamt schätzt die Leitliniengruppe die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz somit als sehr niedrig ein.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es ist anzunehmen, dass Patient:innen einem prädiktiven Test positiv gegenüberstehen, der Teil einer Strategie zur Vermeidung einer oberen Atemwegsverlegung und dadurch ausgelöster Atemnot nach einer Extubation ist. Gleiches gilt für die Vermeidung einer Reintubation.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Cuff-Leak-Test ist ein einfach und schnell durchzuführender Test, der im deutschsprachigen Raum uneingeschränkt durchführbar sein sollte.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist nicht anzunehmen, dass die Durchführung eines Cuff-Leak-Test spezielle Patient:innengruppen benachteiligt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Cuff-Leak-Test ist ein einfach und schnell durchführbares Verfahren, weshalb keine Probleme mit der Annehmbarkeit zu erwarten sind.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Cuff-Leak-Test ist ein einfach und schnell durchführbares Verfahren, weshalb keine Probleme mit der Implementierbarkeit anzunehmen sind.

Schwach

Wir schlagen vor, zur Beurteilung der Entwöhnbarkeit von der invasiven Beatmung den Einsatz von Ultraschall des Zwerchfells zu erwägen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: sehr niedrig

Konsensstärke: Delegierte 85%, Fachgesellschaften 100%

Literatur:

[39] Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Fuchs H, Moerer O, Weber-Carstens S, et al. [Prolonged Weaning - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2019;73(12):723-814. Pubmed Journal

[42] Le Neindre A, Philippart F, Luperto M, Wormser J, Morel-Sapene J, Aho SL, et al. Diagnostic accuracy of diaphragm ultrasound to predict weaning outcome: A systematic review and meta-analysis. International journal of nursing studies 2021;117:103890. Pubmed Journal

[43] Mahmoodpoor A, Fouladi S, Ramouz A, Shadvar K, Ostadi Z, Soleimanpour H. Diaphragm ultrasound to predict weaning outcome: systematic review and meta-analysis. Anaesthesiology intensive therapy 2022;54(2):164-174. Pubmed Journal

[44] Medrinal C, Combret Y, Hilfiker R, Prieur G, Aroichane N, Gravier F-E, et al. ICU outcomes can be predicted by noninvasive muscle evaluation: a meta-analysis. The European respiratory journal 2020;56(4). Pubmed Journal

[211] Parada-Gereda HM, Tibaduiza AL, Rico-Mendoza A, Molano-Franco D, Nieto VH, Arias-Ortiz WA, et al. Effectiveness of diaphragmatic ultrasound as a predictor of successful weaning from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England) 2023;27(1):174. Pubmed Journal **(nachträglich hinzugefügt)**

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Kleiner Netto-Nutzen oder wenig Unterschied zwischen den Alternativen

Vorbestehende Evidenzbewertung aus Leitlinien

Bislang gibt es keine Empfehlungen aus internationalen Leitlinien zum Einsatz von Ultraschall im Prozess der Entwöhnung von der invasiven Beatmung.

Im Positionspapier der indischen Fachgesellschaften (ISCCM Committee on Weaning from Mechanical Ventilator) [191] schätzen die Zwerchfellsonographie als vielversprechender Diagnosewerkzeug ein, schlagen allerdings die Entwicklung standardisierter Protokolle für die weitere Forschung und klinische Anwendung vor.

Die Autoren der S2K-Leitlinie "Prolongiertes Weaning" konnten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung 2019 ebenfalls keine eindeutige Empfehlung für oder gegen den Einsatz der Sonographie zur Prädiktion des Weaning-Erfolgs oder zur Überwachung des Weaning-Prozesses aussprechen, wenngleich sie von einem höheren zukünftigen Stellenwert dieses Verfahrens ausgehen. Begründet wird diese Einschätzung mit der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Primärdaten aufgrund einer ausgeprägten methodischen Heterogenität.[39]

Nutzen und Schaden

Eine große Herausforderung bei der Bewertung prognostischer Studien stellt die Interpretation der Outcomeparameter dar. Jene Studien, die lediglich die Testgenauigkeit ("test accuracy") untersuchen, liefern allenfalls einen Surrogatparameter für ein patientenrelevantes Outcome. Die Vor- und Nachteile einer auf das Ergebnis des untersuchten Tests basierenden Therapiestrategie zeigen sich erst in Interventionsstudien und hängen zudem noch von anderen Faktoren wie bspw. der Implementierbarkeit oder der Performance des bereits etablierten prognostischen Tests ab.

In der systematischen Literaturrecherche konnten keine solchen Interventionsstudien identifiziert werden. Deshalb bezieht sich dieses Kapitel nicht auf klinische Outcomeparameter, sondern beschreibt die diagnostische Aussagekraft der Sonographie des Zwerchfells im Weaningprozess.

Die neueste Metaanalyse von Le Neindre et al. (2021), die die Nützlichkeit des Zwerchfell-Ultraschalls für die Beurteilung der Entwöhnbarkeit von der mechanischen Beatmung bei kritisch kranken Patienten untersucht, zeigt eine gute Sensitivität und Spezifität [diaphragm thickening fraction (DTF): 70% (95% CI 57–80%) und 71% (95% CI 61–79%), diaphragm excursion (DE): 84% (95% CI 73–91%) und 80% (95% CI 73–86%)] für eine erfolgreiche Entwöhnung von der Beatmung.[42]

Eine weitere Metaanalyse von Mahmoodpoor et al. (2022) vergleicht den RSBI mit den Ultraschall-Indices DTF und DE, wobei DTF und DE eine etwas höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität aufweisen: DTF-Sensitivität 89.3% (95% CI 86.3-91.9%) und -Spezifität 81.3% (95% CI 76.1-85.7%), DE-Sensitivität 79.2% (95% CI 75.3-82.8%) und -Spezifität 69.4% (95% CI 63-75.3%) vs. RSBI-Sensitivität 74.3% (95% CI 69.4-78.8%) und -Spezifität 73.3% (95% CI 65.9-79.9%).[43]

In einer Metaanalyse von Medrinal et al. (2020), die den Stellenwert verschiedener Skelettmuskelschwäche-Indices hinsichtlich der Prädiktion des Weaning-Erfolgs evaluiert, weist die DTF die beste Aussagekraft auf [Sensitivität 76% (95% CI 67–83%), Spezifität 86% (95% CI 78-92%), AUC=0.86 (95% CI 0.83–0.89). [44]

Aus der vorliegenden Literatur ergaben sich keine Hinweise auf einen Schaden durch die Verwendung von Ultraschallindices im Weaningprozess.

Zusammenfassend sieht die Leitliniengruppe in der Verwendung des Zwerchfellultraschalls ein Verfahren zur Prädiktion des Weaning-Erfolgs, das, bei aktuell fehlenden Hinweisen auf negative Effekte, potentielle Vorteile bietet, zumindest verglichen mit anderen Einzelparametern. Die Etablierung und Evaluation von auf Ultraschalluntersuchungen basierenden Therapiestrategien im Weaning steht zum aktuellen Zeitpunkt noch aus. Deshalb und aufgrund der methodischen Limitationen der zitierten Studien (s.u.) wird die Empfehlung mit der schwächsten Formulierung ("schlagen vor, ... zu erwägen") in die Leitlinie aufgenommen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Da die Empfehlung zum Einsatz des Ultraschalls des Zwerchfells für die Beurteilung der Entwöhnbarkeit von der invasiven Beatmung weder eine therapeutische Intervention noch eine diagnostische Intervention mit direkter Handlungskonsequenz darstellt, sind einige Elemente der Evidenzbewertung nach GRADE nur in modifizierter Form anwendbar.

Kritikpunkte an den oben genannten Metaanalysen sind vor allem die hohe statistische und klinische Heterogenität bzgl. Patientenkollektiven, Weaning-Protokollen und -Definitionen, Beatmungsdauer, Untersuchungsprotokollen und Cut-off-Werten für Ultraschall-Indices. Als einen weiteren Grund für die Heterogenität konnten Parada-Gereda et al. in einem aktuellen, nach der Literaturrecherche erschienenen systematischen Review mit Metaanalyse die Positionierung der Patient:innen bei Bestimmung der DTF identifizieren.[211]

Weitere Einschränkungen der Qualität der Evidenz sind bedingt durch hohe bzw. unklare Risiken der Verzerrung (risk of bias) der eingeschlossenen Studien sowie ihr Design (prospektive Kohortenstudien). Zudem erfolgt eine Reduktion der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz aufgrund von Indirektheit, da eine mögliche Überlegenheit der Sonographie in den vorliegenden Studien nur hinsichtlich Testgenauigkeit im Vergleich zu etablierten Tests und nicht hinsichtlich direkt patientenrelevanter Outcomes gezeigt wurde.

Dies führt zur Schlussfolgerung, dass trotz eines hohen Potentials des Zwerchfell-Ultraschalls (DTF und DE) und Hinweisen auf eine bessere prädiktive Aussagekraft für die erfolgreiche Entwöhnung von der invasiven Beatmung verglichen mit einzelnen etablierten Prädiktoren, es noch an größeren randomisierten Studien mangelt, die das Verfahren in einem kontrollierten Setting in klar definierten Patientenkollektiven evaluieren und genauere Cut-off-Werte sowie Untersuchungsprotokolle definieren.

Die Vertrauenswürdigkeit in die Evidenz wird durch die Leitlinienautor:innen insgesamt als sehr niedrig eingeschätzt.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Die Autor:innen betrachten es als unwahrscheinlich, dass Patient:innen spezielle Untersuchungsmethoden im Falle einer gleichwertigen Aussagekraft bevorzugen.

Ressourcen

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Der Ultraschall des Zwerchfells ist eine kostengünstige und breit verfügbare Untersuchungsmethode und es ist anzunehmen, dass der Großteil der Kliniken, die invasiv beatmeten Patienten betreuen, mit Sonographie-Geräten ausgestattet ist.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Autor:innen erwarten bei dem Einsatz des Ultraschalls des Zwerchfells keine Probleme bezüglich einer Benachteiligung einzelner Patient:innengruppen. Wesentliche Unterschiede zwischen Geschlechtern oder Ethnien wurden bisher nicht festgestellt.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Es ist ein gewisser personeller und zeitlicher Aufwand erforderlich, um die Ultraschalldiagnostik im Kontext des Weanings von der Beatmung stabil zu etablieren. Aufgrund der breiten Verfügbarkeit der Sonographie im deutschsprachigen Raum, der kurzen Untersuchungsdauer sowie fehlender Invasivität des Verfahrens sehen die Autor:innen keine Probleme bezüglich der Akzeptanz der Untersuchungsmethode.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Für einen reproduzierbaren, validen und somit routinemäßigen Einsatz des Ultraschalls des Zwerchfells sind standardisierte Schulungen der Anwender:innen notwendig. Dies könnte ein Hindernis für eine zeitnahe, flächendeckende Implementierung dieses Verfahrens bedeuten.

VIII Spezifische Langzeitfolgen

8.1 Folgezustände und Einschränkungen

Stark

Wir empfehlen, die Angehörigen und Patienten vor Entlassung von der Intensivstation darüber aufzuklären, dass nach akuter respiratorischer Insuffizienz Langzeitfolgen auftreten können, wie chronischer Schmerz, kognitive Einschränkungen, Störungen der mentalen Gesundheit, Einschränkungen der funktionellen Unabhängigkeit und chronische Organdysfunktionen und auf die Behandlungsnotwendigkeiten und -möglichkeiten hinzuweisen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: Expertenskonsens

Konsensstärke: Delegierte 97%, Fachgesellschaften 100%

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Die möglichen Langzeitfolgen nach akuter respiratorischer Insuffizienz sind so vielfältig, dass sie von den Patient:innen und deren Angehörigen oft nicht erkannt werden. Dies kann dazu führen, dass potentiell behandelbare bzw. verbesserbare Symptome hingenommen werden und den weiterbehandelnden Ärzt:innen nicht mitgeteilt werden. Eine strukturierte Aufklärung bei Entlassung kann die Vigilanz schaffen, solche Probleme in der weiteren Behandlung anzusprechen. Insbesondere wichtig ist den Autor:innen, dass eben auch die Möglichkeit einer Behandlung explizit angesprochen wird. Diese Empfehlung soll einer Somatisierung im Rahmen eines Postintensivsyndroms bzw. einer Posttraumatischen Belastungsstörung entgegen wirken.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Es gibt keine Untersuchungen zu der Frage, ob eine Information der Patient:innen und Angehörigen zu einer Verbesserung der Lebenssituation führt. Es ist aber anzunehmen, dass Patient:innen und ihre Angehörigen nur dann die Probleme erkennen, richtig einordnen und sich professioneller Hilfe zuwenden können, wenn sie über diese Folgeerscheinungen informiert sind. Auch die aktuelle S3-Leitlinie Sepsis (2018) [183] schlägt eine frühzeitige Information - noch während des Akutaufenthalts - von Patient:innen und Angehörigen über im Langzeitverlauf auftretende Funktionsdefizite vor. Die Leitlinienautor:innen schließen sich mit dieser Empfehlung auch dem Expertenkonsens der aktuellen DAS-Leitlinie (2020) [8] zu den Langzeitfolgen in den Domänen Delir, Schmerz und kognitiver Einschränkungen an.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es ist davon auszugehen, dass von Patient:innen und Angehörigen eine ausführliche Aufklärung und Information über mögliche Langzeitfolgen nach akuter respiratorischer Insuffizienz und intensivstationärer Behandlung präferiert wird.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Solche aufklärenden Gespräche sollten strukturiert und am besten mit schriftlichen Informationen erfolgen. Zudem erachtet die Leitliniengruppe die Anwesenheit von beteiligten Intensivpflegekräften bei solchen Gesprächen als sehr vorteilhaft. Dies bedeutet allerdings einen zeitlichen und organisatorischen Mehraufwand für die Ärzt:innen und Intensivpflegekräfte, der entsprechend personell hinterlegt werden muss.

Gerechtigkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Es ist denkbar, dass solche aufklärenden Gespräche bei Patient:innen und Angehörigen, bei denen eine Sprachbarriere besteht, nur mit nochmals erhöhtem personellen und organisatorischen Aufwand möglich sind. In manchen Fällen kann davon ausgegangen werden, dass solche aufklärende Information sonst nur in Teilen übermittelt werden kann.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Diese Empfehlung kann nur umgesetzt werden, wenn die entsprechenden Ressourcen geschaffen werden. Die Autor:innen der Leitlinie sehen diese Empfehlung als wichtig an und sie soll helfen, diese Ressourcen zu schaffen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die Leitlinienautor:innen gehen davon aus, dass durch diese informativen Gespräche die weitere Behandlung der Patient:innen verbessert werden kann und eine zielgerichtete Inanspruchnahme von weiterführenden Behandlungsangeboten ermöglicht wird.

Der bereits diskutierte Mehraufwand für ärztliches und intensivpflegerisches Personal stellt jedoch eine Herausforderung für die Implementierung patientengerechter ausführlicher und strukturierter Gespräche dar.

Information

Keine eigene Empfehlung, Verweis auf DAS-Leitlinie

Zur Prävention von Langzeitfolgen werden die in Tabelle X zusammengefassten Empfehlungen aus den S3-Leitlinien DAS und Frühmobilisation und der S2E-Leitlinie PICS zur Prävention von Schmerz, Delirentwicklung, mentaler Beeinträchtigung wie Anpassungsstörungen mit Ängsten und Depressionen sowie funktioneller Abhängigkeit, wie ICU-AW, übernommen.

Leitlinie	Grad	Qualität der Evidenz	Empfehlung
S3-LL DAS	A	++++	3.1 Es soll auf folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) geachtet werden: Delir, Einsatz von Benzodiazepinen, Länge der Sedierung, Angst.
S3-LL DAS	A	EK	3.2 Bei intensivmedizinisch behandelten Patient:innen mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer posttraumatischen Belastungsstörung soll ein frühzeitiges Screening und eine Verlaufserfassung potentieller Stressoren und psychischer Symptome adaptiert an die Kommunikationsmöglichkeiten der Patient:innen erfolgen. Upgrading: klinische Relevanz, s. dazu: S2k LL: Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung (Registernummer 051-027)
S3-LL DAS	A	EK	3.3 Intensivmedizinisch behandelten Patient:innen mit persistierenden psychischen Symptomen (zum Beispiel im Rahmen eines PICS) soll eine qualifizierte Diagnostik und darauf basierende leitliniengerechte Behandlung auch durch qualifizierte Nachbehandlung angeboten werden. Siehe dazu: S3 Leitlinie: Posttraumatische Belastungsstörung (Register-nummer 155-001)
S3-LL DAS	B	+++	3.4 Während der intensivstationären Behandlung sollte auf folgende Risikofaktoren für die Entstehung kognitiver Langzeitschäden geachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> • anamnestische Basisfaktoren (vorbestehendes kognitives Defizit, bekannte genetische Disposition (z.B. ApolipoproteinE4), bekannte Depression) • Behandlungsassoziierte Faktoren: Delirfrequenz und Delirdauer, Hypoxie (paO₂ < 60mmHg, transfusionsbedürftige Anämie und Hypotension, Hyper- und Hypoperfusion (RR-Abfall > 30% des individuellen Normwertes), schwere Sepsis/septischer Schock, extreme Blutzuckerschwankungen (BZ-Fluktuationen mit Extremen < 60mg/dl und > 180mg/dl) • psychologische und soziale Faktoren, Umwelteinflüsse und iatrogene Faktoren (gestörter Schlaf/Lärm (> 80db))
S3-LL Mobilisation	1	++++	Wir empfehlen, die Mobilisation von Intensivpatient:innen innerhalb von 72h nach Aufnahme zu starten.
S2E-LL PICS	A	Hohe Qualität	Maßnahmen zur Delirprophylaxe sollen multimodal sensorische, kognitive und emotionale Stimulation enthalten (Mobilisation, gezielte Reizangebote, Orientierungshilfen, Angehörigenkontakt).
EK - Expert:innenkonsens			

Tabelle 1: Zusammengefasste Empfehlungen der S3-Leitlinien DAS und Frühmobilisation und der S2E-Leitlinie PICS.

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Nach Meinung der Leitlinienautor:innen sollen die Empfehlungen der S3-Leitlinien "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" und "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" auch für Patient:innen mit akutem respiratorischem Versagen übernommen werden, da diese Patient:innen eine Subgruppe der kritisch Erkrankten darstellen. Detaillierte Beschreibungen des potenziellen Nutzens und Schadens sind bei den entsprechenden Einzelempfehlungen der in der Tabelle aufgeführten Leitlinien hinterlegt. Eine explizite Abgrenzung des Nutzens in den Domänen Delir, Schmerz, mentale Gesundheit und funktionelle Unabhängigkeit zwischen kritisch Kranken und Patient:innen nach respiratorischer Insuffizienz ist in der Literatur nicht aufgeführt.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Die Leitlinienautor:innen schließen sich den Empfehlungen der S3-Leitlinien "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" und "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen" sowie der S2E-Leitlinie PICS für die oben genannten Domänen an. Die Evidenzgrade sind heterogen und reichen wie in Tabelle X abgebildet je nach Empfehlung von Expertenkonsens bis zu einer sehr guten systematisch erfassten Evidenz, die beispielsweise für die Frühmobilisation von Intensivpatient:innen besteht und auf einer Network-Metaanalyse und einem systematischen Review mit zehn eingeschlossenen RCTs beruht.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es ist davon auszugehen, dass auch im Hinblick auf das funktionelle Langzeitoutcome in den oben genannten Domänen die Implementierung der Maßnahmen aus den genannten Leitlinien von Patient:innen und Angehörigen begrüßt wird. Dies trifft insbesondere auf die frühzeitigen Präventionsmaßnahmen zu, die bereits zu Beginn der intensivmedizinischen Behandlung umgesetzt werden sollten mit dem Ziel, der Entwicklung von Störungen in den bereits genannten Domänen vorzubeugen und den späteren Genesungsprozess zu verbessern.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Die in der Tabelle aufgeführten Empfehlungen werden in den dort zitierten Leitlinien, mit Einschränkung der unterschiedlichen Evidenzgrade, bereits 2021 und 2023 publiziert und zur

Umsetzung empfohlen. Die Leitlinienautor:innen sind der Meinung, dass die Umsetzung der Präventionsmaßnahmen langfristig nicht nur das funktionelle Outcome der Patient:innen verbessern wird, sondern auch Folgekosten und im weiteren Verlauf Ressourcen, die für die Behandlung der Langzeitfolgen notwendig wären, eingespart werden könnten und daher durchgeführt werden sollten.

Den Leitlinienautor:innen ist bewusst, dass die Implementierung besonders der personalaufwändigen Maßnahmen längst nicht in allen Kliniken routinemäßig umgesetzt ist. Dies reflektiert sich auch darin, dass die dafür notwendigen Ressourcen, insbesondere Personal (u.a. Logo-, Physio-, Ergo-, Psychotherapie), nicht in entsprechendem Umfang zur Verfügung stehen. Die Umsetzung der Empfehlungen steht in direktem Zusammenhang mit den Personalressourcen der genannten Berufsgruppen - und aktuell sind diese definitiv als kritisch zu beschreiben. Gerade in dieser Situation sind Maßnahmen, deren Outcome-Relevanz eine heterogene Evidenz zugrunde liegt, am ehesten gefährdet, einer Priorisierung von Arbeitsaufgaben im Alltag zum Opfer zu fallen.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Autor:innen sehen kein Problem bezüglich der Gleichberechtigung einzelner Patient:innengruppen.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Für die Umsetzung einiger Leitlinienempfehlungen ist die Allokation von zeitlichen, finanziellen und personellen Ressourcen notwendig. Dazu gehört nicht nur die Bereitstellung der personellen Ressource, sondern auch gezielte Schulungsmaßnahmen und Sensibilisierung des pflegerischen, physio-, logo-, ergotherapeutischen und ärztlichen Personals für die einzelnen Maßnahmen. Die Annehmbarkeit der Empfehlungen ist dadurch erschwert, dass standardisierte Erfassungsinstrumente während der intensivstationären Behandlung für die Entwicklung von Langzeitfolgen in den o.g. Domänen teilweise nicht evidenzbasiert hinterlegt sind (daraus abgeleitet ist die formulierte offene Forschungsfrage von besonderer Bedeutung).

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Obwohl die beiden S3-Leitlinien "Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" und "Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten" und die S2E-Leitlinie PICS, auf die sich die oben genannte Empfehlung bezieht, bereits 2021 und 2023 publiziert wurde, können die Empfehlungen nur umgesetzt werden, wenn die entsprechenden Ressourcen geschaffen werden. Die Autor:innen der Leitlinie sehen diese Empfehlung als wichtig an und sie soll helfen, diese Ressourcen durch ein Bewusstsein und Sensibilisierung für die Problematik zu schaffen.

Bedeutung für die Forschung

Aus der Sichtung der Literatur zum Kapitel VIII hat sich ergeben, dass die Erfassung des klinischen Status der Patient:innen, die wegen einer akuten respiratorischen Insuffizienz invasiv beatmet werden mussten, zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstationen anhand standardisierter Scores zu den Domänen Schmerz, Kognition, mentale Gesundheit, funktionelle Unabhängigkeit und verbliebene Organdysfunktion derzeit nicht etabliert ist. In Studien wird der Entlassstatus hinsichtlich der genannten Domänen entweder gar nicht erwähnt oder anhand sehr heterogen angewandter Messparameter reportiert.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Erforschung eines Core-outcome Sets, das den klinischen Status zu den Domänen Schmerz, Kognition, mentale Gesundheit, funktionelle Unabhängigkeit und verbliebene Organdysfunktion bei Patient:innen, die wegen einer akuten respiratorischen Insuffizienz invasiv beatmet werden mussten, zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation valide erfasst.

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Die standardisierte Erfassung eines Entlassungsstatus über die Domänen Schmerz, Kognition, mentale Gesundheit, funktionelle Unabhängigkeit und verbliebene Organdysfunktion dient der Diagnostik von Defiziten und ermöglicht eine individuelle Anpassung von Folgetherapien und Rehabilitationsmaßnahmen. Dieser Status kann im weiteren Rehabilitationsverlauf als patientenspezifische Baseline dienen. Risiken sind bei diesen nicht-invasiven und durch geschultes Personal durchgeführten Tests nicht gegeben.

Allerdings wird aus der Meta-Analyse von Fazzini et al. klar, dass über 30 verschiedene Tests/Fragebögen zur Erfassung der oben genannten Core Outcome Domänen verwendet werden. Zudem beziehen sich die in dieser Meta-Analyse reportierten Tests/Fragebögen auf verschiedene Zeitpunkte nach der Entlassung von der Intensivstation, die Untersuchung der genannten Core Outcome Domänen beispielsweise zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation ist in aller Regel nicht beschrieben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Es konnte keine direkte Evidenz dafür gefunden werden, dass Patient:innen mit erfasstem Entlassungsstatus eine bessere Anschlussbehandlung erhalten haben oder ein besseres Langzeitoutcome hatten. Dies ist u.a. darauf zurückzuführen, dass in den wenigen Studien, die den Status einzelner Domänen zum Entlasszeitpunkt erfasst haben, es keine Kontrollgruppe gab, in der der Status zum Entlasszeitpunkt nicht erhoben und dokumentiert wurde.

Dennoch ist die Auffassung der Leitlinienautor:innen, dass Patient:innen von einem standardisiert erhobenen Entlassungsstatus profitieren können und das Behandlungsteam und die Angehörigen für die Defizite sensibilisiert werden. Auch die aktuelle S2e-Leitlinie zum Post Intensive Care Syndrome [159] schlägt für eine systematische Diagnostik und Verlaufserfassung die Verwendung diverser Scores vor.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Erfahrungen der Leitlinienautor:innen aus dem klinischen Alltag lassen den Schluss zu, dass eine Stuserhebung, solange sie einen adäquaten zeitlichen Rahmen und Aufwand nicht überschreitet, von den meisten Patient:innen und Angehörigen begrüßt wird.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Um die Forschungsfrage nach einem Core-Outcomeset zum Entlasszeitpunkt von der Intensivstation beantworten zu können, sollten systematische Untersuchungen mit einer vergleichenden Fragestellung durchgeführt werden. Dafür besteht die Notwendigkeit einer Forschungsförderung, die die entsprechenden personellen und finanziellen Ressourcen zur Verfügung stellt.

Falls eine Anwendung eines oder mehrerer Scores sich als Vorteil im Langzeitoutcome herausstellen sollte, wird die Implementierung im klinischen Alltag ebenfalls personelle Ressourcen benötigen. Die notwendigen Ressourcen könnten in den nächsten Jahren durch eine begleitende Entwicklung von teilautomatisiert erstellten Scores im Rahmen der aktuell angestrebten Digitalisierung im Gesundheitsbereich möglicherweise kompensiert werden.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Autor:innen sehen kein Problem bezüglich der Gleichberechtigung einzelner Patient:innengruppen.

Annehmbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Erhebung eines Entlassungsstatus bindet vor allem zeitliche Ressourcen des behandelnden Personals. Trotz der angespannten Personalsituation sind die Leitlinienautor:innen dennoch der Meinung, dass die Statuserfassung zur Entlassung einen wichtigen Stellenwert für den weiteren Therapieverlauf der Patient:innen einnimmt und daher durchgeführt werden sollte.

Umsetzbarkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Die Leitlinienautor:innen gehen davon aus, dass auch eine Entlassung ohne Statuserhebung möglich ist, dies aber zu einer suboptimalen Weiterversorgung führen kann.

8.2 Anschlusstherapie und Versorgungskonzepte

Schwach

Wir schlagen vor, dass Patient:innen nach akuter respiratorischer Insuffizienz nach Entlassung von der Intensivstation bei anhaltenden Symptomen der als Langzeitfolgen charakterisierten Domänen in einer auf diese Langzeitfolgen spezialisierten Nachfolgeeinrichtung weiter betreut werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz: *Expertenkonsens*

Konsensstärke: *Delegierte 97%, Fachgesellschaften 100%*

Literatur:

[158] Gloeckl R, Schneeberger T, Jarosch I, Kenn K. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115(8):117-123.

[160] Rahmel T, Schmitz S, Nowak H, Schepanek K, Bergmann L, Halberstadt P, et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. *PloS one* 2020;15(2):e0228952.

Evidenz zur Entscheidung

Nutzen und Schaden

Substantieller Netto-Nutzen der empfohlenen Alternative

Eine Betreuung in einer spezialisierten Nachfolgeeinrichtung bietet die Möglichkeit einer optimalen, individuellen Therapie nach akuter respiratorischer Insuffizienz bezüglich der Langzeitfolgen in allen genannten Domänen, nicht nur hinsichtlich einer pulmologischen Nachsorge.

Bei Patient:innen mit COPD wurde der Nutzen einer (stationären) Rehabilitation bereits in einem nicht-systematischen Review von Gloeckl et al. [158] beschrieben. So wurde nach einer akuten Exazerbation die Rehabilitation eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus signifikant seltener (OR 0,22 (95%CI 0,08-0,58), $p=0,002$), die physische Leistungsfähigkeit größer (6-Minuten-Gehtest: +62m (95%CI 38-86), $p<0,001$) und auch die Lebensqualität verbesserte sich (Saint George's Respiratory Questionnaire: -7,8 Punkte (95%CI -12,1 - -3,5), $p<0,001$).

In einer Beobachtungsstudie von Rahmel et. al [160] wurde auch bei Patient:innen mit Sepsis oder septischem Schock eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate nach Rehabilitation (HRadj 0.81, (95%CI 0,77-0,85), $P < 0.001$) beschrieben.

Nach Meinung der Leitlinienautor:innen ist ein vergleichbarer Effekt auch bei einem Patientenkollektiv nach invasiver Beatmung möglich, obwohl dieser noch nicht systematisch untersucht wurde. Zudem sollte eine Anschlussbehandlung mit keinen Risiken für Patient:innen und Angehörige verbunden sein, wohl aber mit Kosten für das Gesundheitssystem.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz Es konnte keine systematische Evidenz dafür gefunden werden, dass eine Behandlung von Patient:innen nach akuter respiratorischer Insuffizienz und invasiver Beatmung in einer spezialisierten Nachfolgeeinrichtung im Vergleich zu einer nicht-spezialisierten Nachfolgeeinrichtung überlegen ist. Nach Meinung der Leitlinienautor:innen ist ein vergleichbarer positiver Effekt, den Rahmel et al. bei Sepsispatient:innen und Gloeckl et al. bei Patient:innen mit aeCOPD beobachtet haben, auch bei einem Patientenkollektiv nach invasiver Beatmung zu erwarten, obwohl dieser noch nicht systematisch untersucht wurde.

Wertvorstellungen und Präferenzen

Keine wesentliche Variabilität erwartet

Es ist nach Meinung der Leitlinienautor:innen davon auszugehen, dass die Patient:innen und Angehörigen einer spezialisierten Nachfolgeeinrichtung gegenüber positiv eingestellt sind und diese präferieren würden.

Ressourcen

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Problematisch könnte eine geringe Verfügbarkeit von Behandlungsplätzen sein, die im Anschluss an eine Anschlussheilbehandlung eine weitere Betreuung der Patient:innen bezüglich der postintensivstationären Langzeitfolgen gewährleistet. Dies ist auch darin zu begründen, dass es derzeit keine Regelfinanzierung einer solchen ambulanten postintensivstationären Behandlung gibt. Aktuell ist die Finanzierung einer solchen spezialisierten Weiterversorgung nur über eine Anbindung der Patienten an Hochschulambulanzen möglich. In Zukunft wird es eine Aufgabe sein, überregionale Versorgungsstrukturen (z.B. telemedizinische Anbindung) für eine solche ambulante postintensivstationäre Behandlung zu schaffen. Dadurch könnten eine regionale Unterversorgung ausgeglichen und der Aufbau neuer Zentren unterstützt werden.

Gerechtigkeit

Keine wichtigen Probleme mit der empfohlenen Alternative

Diese Empfehlung bezieht sich auf alle Patient:innen nach akut respiratorischer Insuffizienz und soll gleichermaßen die weiterführenden Behandlungsmöglichkeiten für alle Betroffenen verbessern.

Annehmbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Diese Empfehlung kann nur umgesetzt werden, wenn die entsprechenden Ressourcen geschaffen werden. Die Autor:innen der Leitlinie sehen diese Empfehlung als wichtig an und sie soll helfen, diese Ressourcen zu schaffen.

Umsetzbarkeit

Wichtige Probleme oder potenzielle Probleme, die nicht untersucht wurden

Es gibt keine strukturierten Untersuchungen zu dieser Empfehlung. Die Leitlinienautor:innen gehen davon aus, dass sich durch eine spezialisierte Weiterbehandlung der Gesundheitszustand der Patient:innen verbessert. Durch eine Charakterisierung der spezifischen Defizite und eine Erhebung eines Entlassungsstatus kann eine geeignete Einrichtung besser ausgewählt werden.

Zur möglichst vollständigen Erfassung von Langzeitfolgen bzw. zur Vorbereitung von deren Folgeversorgung erachtet die Leitliniengruppe das systematische Einbinden der pflegerischen Befunde und Versorgungskonzepte in Epikrisen/Verlegungsberichte/Reha-Planungen als notwendig.

Aus der Betroffenenperspektive sind niederschwellige Angebote (z.B. auch telemedizinischer Natur) für eine Folgeversorgung wünschenswert, um den Aufwand der Inanspruchnahme entsprechender Angebote zu reduzieren. So könnten Hürden und Hemmnisse, die einer bedarfsgerechten Implementierung dieser Maßnahme entgegenstehen, abgebaut werden.

Referenzen

1. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2017;7(7):CD004104 [Pubmed Journal](#)
2. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. The New England journal of medicine 2019;380(21):1997-2008 [Pubmed Journal](#)
3. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 2010;363(12):1107-16 [Pubmed Journal](#)
4. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. Intensive care medicine 2023;49(7):727-759 [Pubmed Journal](#)
5. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. American journal of respiratory and critical care medicine 2024;209(1):24-36 [Pubmed Journal](#)
6. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive care medicine 2021;47(11):1181-1247 [Pubmed Journal](#)
7. Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, Yasuda H, Ichikado K, Tsushima K, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. Journal of intensive care 2022;10(1):32 [Pubmed Journal](#)
8. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020), AWMF-Registernummer 001 - 012, Stand 31.03.2021. [Webseite](#)
9. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2023;24(2):143-168 [Pubmed Journal](#)
10. Carsetti A, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, Pantanetti S, Falcetta S, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Annals of intensive care 2019;9(1):44 [Pubmed Journal](#)

11. Lim J, Litton E. Airway Pressure Release Ventilation in Adult Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2019;47(12):1794-1799 [Pubmed Journal](#)
12. Chen C, Zhen J, Gong S, Yan J, Li Li. Efficacy of airway pressure release ventilation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Annals of palliative medicine* 2021;10(10):10349-10359 [Pubmed Journal](#)
13. Othman F, Alsagami N, Alharbi R, Almuammer Y, Alshahrani S, Ismaeil T. The efficacy of airway pressure release ventilation in acute respiratory distress syndrome adult patients: A meta-analysis of clinical trials. *Annals of thoracic medicine* 2021;16(3):245-252 [Pubmed Journal](#)
14. AWMF. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, AWMF-Registernummer 001 - 021, Stand 20.11.2017. 2017. [Webseite](#)
15. van Haren F, Pham T, Brochard L, Bellani G, Laffey J, Dres M, et al. Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the Large Observational Study to UNderstand the Global Impact of Severe Acute Respiratory FailurE Study. *Critical care medicine* 2019;47(2):229-238 [Pubmed Journal](#)
16. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303(9):865-73 [Pubmed Journal](#)
17. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(6):646-55 [Pubmed Journal](#)
18. Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, Englesakis M, Del Sorbo L, Sud S, et al. Association of Positive End-Expiratory Pressure and Lung Recruitment Selection Strategies with Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2022;205(11):1300-1310 [Pubmed Journal](#)
19. Amato MB, Barbas CS, 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. *The New England journal of medicine* 1998;338(6):347-54 [Pubmed](#)
20. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(9):846-857 [Pubmed Journal](#)
21. Sahetya SK, Brower RG. The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care* 2016;22(1):7-13 [Pubmed Journal](#)
22. De Jong A, Cossic J, Verzilli D, Monet C, Carr J, Conseil M, et al. Impact of the driving pressure on mortality in obese and non-obese ARDS patients: a retrospective study of 362 cases. *Intensive care medicine* 2018;44(7):1106-1114 [Pubmed Journal](#)
23. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Critical care (London, England)* 2016;20(1):329 [Pubmed](#)
24. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2020;8(3):267-276 [Pubmed Journal](#)
25. Chaudhuri D, Nei AM, Rochweg B, Balk RA, Asehnoun K, Cadena R, et al. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia. *Critical care medicine* 2024. [Pubmed Journal](#)
26. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, Metzendorf M-I, Fischer A-L, Stegemann M, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of

COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. The Cochrane database of systematic reviews 2022;11(11):CD014963 [Pubmed Journal](#)

27. Dequin P-F, Meziani F, Quenot J-P, Kamel T, Ricard J-D, Badie J, et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. The New England journal of medicine 2023;388(21):1931-1941 [Pubmed Journal](#)

28. Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I, Garside T, Vlok R, Mahendran S, et al. Association Between Selective Decontamination of the Digestive Tract and In-Hospital Mortality in Intensive Care Unit Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2022;328(19):1922-1934 [Pubmed Journal](#)

29. Singer P. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2021. [Pubmed Journal](#)

30. Bo L, Jin F, Ma Z, Li C. Redox signaling and antioxidant therapies in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Expert review of respiratory medicine 2021;15(10):1355-1365 [Pubmed Journal](#)

31. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. JAMA 2019;322(13):1261-1270 [Pubmed Journal](#)

32. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I, Laake JH, Møller MH, Vandvik PO, et al. Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2016;60(6):697-709 [Pubmed Journal](#)

33. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine 2017;43(2):155-170 [Pubmed Journal](#)

34. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. 2020. [Webseite](#)

35. Béduneau G, Pham T, Schortgen F, Piquilloud L, Zogheib E, Jonas M, et al. Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. American journal of respiratory and critical care medicine 2017;195(6):772-783 [Pubmed Journal](#)

36. Jeong B-H, Lee KY, Nam J, Ko MG, Na SJ, Suh GY, et al. Validation of a new WIND classification compared to ICC classification for weaning outcome. Annals of intensive care 2018;8(1):115 [Pubmed Journal](#)

37. Lago AF, Gastaldi AC, Mazzoni AAS, Tanaka VB, Siansi VC, Reis IS, et al. Comparison of International Consensus Conference guidelines and WIND classification for weaning from mechanical ventilation in Brazilian critically ill patients: A retrospective cohort study. Medicine 2019;98(42):e17534 [Pubmed Journal](#)

38. Dorado JH, Navarro E, Plotnikow GA, Gogniat E, Accoce M. Epidemiology of Weaning From Invasive Mechanical Ventilation in Subjects With COVID-19. Respiratory care 2023;68(1):101-109 [Pubmed Journal](#)

39. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Fuchs H, Moerer O, Weber-Carstens S, et al. [Prolonged Weaning - S2k-Guideline Published by the German Respiratory Society]. Pneumologie (Stuttgart, Germany) 2019;73(12):723-814 [Pubmed Journal](#)

40. Bhalla A, Baudin F, Takeuchi M, Cruces P. Monitoring in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2023;24(12 Suppl 2):S112-S123 [Pubmed Journal](#)

41. Kuriyama A, Jackson JL, Kamei J. Performance of the cuff leak test in adults in predicting post-extubation airway complications: a systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England) 2020;24(1):640 [Pubmed Journal](#)

42. Le Neindre A, Philippart F, Luperto M, Wormser J, Morel-Sapene J, Aho SL, et al. Diagnostic accuracy of diaphragm ultrasound to

predict weaning outcome: A systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing studies* 2021;117:103890 [Pubmed Journal](#)

43. Mahmoodpoor A, Fouladi S, Ramouz A, Shadvar K, Ostadi Z, Soleimanpour H. Diaphragm ultrasound to predict weaning outcome: systematic review and meta-analysis. *Anaesthesiology intensive therapy* 2022;54(2):164-174 [Pubmed Journal](#)

44. Medrinal C, Combret Y, Hilfiker R, Prieur G, Aroichane N, Gravier F-E, et al. ICU outcomes can be predicted by noninvasive muscle evaluation: a meta-analysis. *The European respiratory journal* 2020;56(4) [Pubmed Journal](#)

45. Stuani 2017.

46. Braunschweig 2017.

47. Surv Seps Campaign 2021.

48. Alqahtani JS, Aldhahir AM, Al Ghamdi SS, AlBahrani S, AlDraiwiesh IA, Alqarni AA, et al. Inhaled Nitric Oxide for Clinical Management of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health* 2022;19(19) [Pubmed Journal](#)

49. Karam O, Gebistorf F, Wetterslev J, Afshari A. The effect of inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome in children and adults: a Cochrane Systematic Review with trial sequential analysis. *Anaesthesia* 2017;72(1):106-117 [Pubmed Journal](#)

50. Afshari A, Bastholm Bille A, Allingstrup M. Aerosolized prostacyclins for acute respiratory distress syndrome (ARDS). *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7(7):CD007733 [Pubmed Journal](#)

51. Buckley MS, Mendez A, Radosevich JJ, Agarwal SK, MacLaren R. Comparison of 2 different inhaled epoprostenol dosing strategies for acute respiratory distress syndrome in critically ill adults: Weight-based vs fixed-dose administration. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2023;80(Suppl 1):S11-S22 [Pubmed Journal](#)

52. Li J, Fink JB, Augustynovich AE, Mirza S, Kallet RH, Dhand R. Effects of Inhaled Epoprostenol and Prone Positioning in Intubated Coronavirus Disease 2019 Patients With Refractory Hypoxemia. *Critical care explorations* 2020;2(12):e0307 [Pubmed Journal](#)

53. Wang J, Cong X, Miao M, Yang Y, Zhang J. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Renal failure* 2021;43(1):281-290 [Pubmed Journal](#)

54. Davis SL, Crow JR, Fan JR, Mattare K, Whitman G, Brower RG, et al. Use and costs of inhaled nitric oxide and inhaled epoprostenol in adult critically ill patients: A quality improvement project. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 2019;76(18):1413-1419 [Pubmed Journal](#)

55. Faria DAS, da Silva EMK, Atallah ÁN, Vital FMR. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure following upper abdominal surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;2015(10):CD009134 [Pubmed Journal Webseite](#)

56. Pham T, Heunks L, Bellani G, Madotto F, Aragao I, Beduneau G, et al. Weaning from mechanical ventilation in intensive care units across 50 countries (WEAN SAFE): a multicentre, prospective, observational cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2023;11(5):465-476 [Pubmed Journal](#)

57. Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernández C, Anzueto A, Epstein SK, Apezteguía C, et al. Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184(4):430-7 [Pubmed Journal](#)

58. Tonnelier A, Tonnelier J-M, Nowak E, Gut-Gobert C, Prat G, Renault A, et al. Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. *Respiratory care* 2011;56(5):583-90 [Pubmed Journal](#)

59. Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Rashdan L, Gakhal I, Ismail E, et al. Effect of oxygenation modalities among patients with postoperative respiratory failure: a pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of intensive care* 2020;8:51 [Pubmed Journal](#)
60. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;7(7):CD004477 [Pubmed Journal](#)
61. Singh B, Tiwari AK, Singh K, Singh SK, Ahmed A, Erwin PJ, et al. β 2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory care* 2014;59(2):288-96 [Pubmed Journal](#)
62. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;4(4):CD005351 [Pubmed Journal](#)
63. Sanaie S, Rahnemayan S, Javan S, Shadvar K, Saghaleini S-H, Mahmoodpoor A. Comparison of Closed vs Open Suction in Prevention of Ventilator-associated Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2022;26(7):839-845 [Pubmed Journal](#)
64. Roquilly A, Marret E, Abraham E, Asehnoune K. Pneumonia prevention to decrease mortality in intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;60(1):64-75 [Pubmed Journal](#)
65. Saito M, Maruyama K, Mihara T, Hoshijima H, Hirabayashi GO, Andoh T. Comparison of polyurethane tracheal tube cuffs and conventional polyvinyl chloride tube cuff for prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review with meta-analysis. *Medicine* 2021;100(9):e24906 [Pubmed Journal](#)
66. Maertens B, Blot K, Blot S. Prevention of Ventilator-Associated and Early Postoperative Pneumonia Through Tapered Endotracheal Tube Cuffs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Critical care medicine* 2018;46(2):316-323 [Pubmed Journal](#)
67. Tincu RC, Cobilinschi C, Tincu IF, Macovei RA. Efficacy of Noble Metal-alloy Endotracheal Tubes in Ventilator-associated Pneumonia Prevention: a Randomized Clinical Trial. *Balkan medical journal* 2022;39(3):167-171 [Pubmed Journal](#)
68. Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MCA, Kwakman PHS, Schultz MJ, Zaat SAJ. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;2015(8):CD009201 [Pubmed Journal](#)
69. Sun Y-C, Wang C-Y, Wang H-L, Yuan Y, Lu J-H, Zhong L. Probiotic in the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: evidence from meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *BMC pulmonary medicine* 2022;22(1):168 [Pubmed Journal](#)
70. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Marshall J, Duan E, Dionne J, et al. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(11):1024-1033 [Pubmed Journal](#)
71. Pozuelo-Carrascosa DP, Herráiz-Adillo Á, Alvarez-Bueno C, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Cavero-Redondo I. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2020;29(155) [Pubmed Journal](#)
72. Mao Z, Gao L, Wang G, Liu C, Zhao Y, Gu W, et al. Subglottic secretion suction for preventing ventilator-associated pneumonia: an updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Critical care (London, England)* 2016;20(1):353 [Pubmed](#)
73. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Brickell K, Broadley T, Buhr H, et al. Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU. *The New England journal of medicine* 2022;387(19):1747-1758 [Pubmed Journal](#)

74. S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen, AWMF-Registernummer 001 - 015, Stand 25.07.2023. 2023. [Webseite](#)
75. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Dres M, Guervilly C, Richard JC, et al. Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe ARDS: The PRONECMO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330(24):2343-2353 [Pubmed Journal](#)
76. Feng Y. Efficacy of statin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome/acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences* 2018;22(10):3190-3198 [Pubmed Journal](#)
77. Meng S-S, Chang W, Lu Z-H, Xie J-F, Qiu H-B, Yang YI, et al. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pulmonary medicine* 2019;19(1):9 [Pubmed Journal](#)
78. Xing C-Y, Gong W-B, Yang Y-N, Qi X-J, Zhang S. ARDS Patients Exhibiting a "Hyperinflammatory Anasarca" Phenotype Could Benefit From a Conservative Fluid Management Strategy. *Frontiers in medicine* 2021;8:727910 [Pubmed Journal](#)
79. Hsu H-J, Chang H-T, Zhao Z, Wang P-H, Zhang J-H, Chen Y-S, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve: a randomized trial in moderate to severe ARDS. *Physiological measurement* 2021;42(1):014002 [Pubmed Journal](#)
80. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical care medicine* 2006;34(5):1311-8 [Pubmed](#)
81. 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(1):54-61 [Pubmed](#)
82. Pintado M-C, de Pablo R, Trascasa M, Milicua J-M, Rogero S, Daguerra M, et al. Individualized PEEP setting in subjects with ARDS: a randomized controlled pilot study. *Respiratory care* 2013;58(9):1416-23 [Pubmed Journal](#)
83. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, Adhikari NKJ, Pinto R, Fan E, et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;190(1):70-6 [Pubmed Journal](#)
84. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Critical care medicine* 2016;44(1):32-42 [Pubmed Journal](#)
85. Sarge T, Baedorf-Kassis E, Banner-Goodspeed V, Novack V, Loring SH, Gong MN, et al. Effect of Esophageal Pressure-guided Positive End-Expiratory Pressure on Survival from Acute Respiratory Distress Syndrome: A Risk-based and Mechanistic Reanalysis of the EPVent-2 Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2021;204(10):1153-1163 [Pubmed Journal](#)
86. Salem M.S., Eltawy H.S., Abdelhafez A.A., Alsharif S.E.. Lung ultrasound- versus FiO₂-guided PEEP in ARDS patients. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2020. [Journal Webseite](#)
87. He H, Chi YI, Yang Y, Yuan S, Long Y, Zhao P, et al. Early individualized positive end-expiratory pressure guided by electrical impedance tomography in acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Critical care (London, England)* 2021;25(1):230 [Pubmed Journal](#)
88. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)* 2009;13(2):R59 [Pubmed Journal](#)
89. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute

lung injury. *The New England journal of medicine* 2008;359(20):2095-104 [Pubmed Journal](#)

90. Li X-Y, Dai B, Hou H-J, Zhao H-W, Wang W, Kang J, et al. Conservative versus liberal oxygen therapy for intensive care unit patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of intensive care* 2024;14(1):68 [Pubmed Journal](#)

91. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;193(1):43-51 [Pubmed Journal](#)

92. Conklin KA, Ziadlou-Rad F. Buffering capacity of citrate antacids. *Anesthesiology* 1983;58(4):391-2 [Pubmed](#)

93. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *The New England journal of medicine* 2020;382(11):989-998 [Pubmed Journal](#)

94. Martin DS, McNeil M, Brew-Graves C, Filipe H, O'Driscoll R, Stevens JL, et al. A feasibility randomised controlled trial of targeted oxygen therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Journal of the Intensive Care Society* 2021;22(4):280-287 [Pubmed Journal](#)

95. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, et al. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine* 2020;382(11):999-1008 [Pubmed Journal](#)

96. Asfar P, Schortgen F, Boisramé-Helms J, Charpentier J, Guérot E, Megarbane B, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2017;5(3):180-190 [Pubmed Journal](#)

97. Gelissen H, de Grooth H-J, Smulders Y, Wils E-J, de Ruijter W, Vink R, et al. Effect of Low-Normal vs High-Normal Oxygenation Targets on Organ Dysfunction in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(10):940-948 [Pubmed Journal](#)

98. Semler MW, Casey JD, Lloyd BD, Hastings PG, Hays MA, Stollings JL, et al. Oxygen-Saturation Targets for Critically Ill Adults Receiving Mechanical Ventilation. *The New England journal of medicine* 2022;387(19):1759-1769 [Pubmed Journal](#)

99. van der Wal LI, Grim CCA, Del Prado MR, van Westerloo DJ, Boerma EC, Rijnhart-de Jong HG, et al. Conservative versus Liberal Oxygenation Targets in Intensive Care Unit Patients (ICONIC): A Randomized Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2023;208(7):770-779 [Pubmed Journal](#)

100. Nielsen FM, Klitgaard TL, Siegemund M, Laake JH, Thormar KM, Cole JM, et al. Lower vs Higher Oxygenation Target and Days Alive Without Life Support in COVID-19: The HOT-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;331(14):1185-1194 [Pubmed Journal](#)

101. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(15):1583-1589 [Pubmed Journal](#)

102. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, Wetterslev J, Lange T, Siegemund M, et al. Lower or Higher Oxygenation Targets for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *The New England journal of medicine* 2021;384(14):1301-1311 [Pubmed Journal](#)

103. Yang X, Shang Y, Yuan S. Low versus high pulse oxygen saturation directed oxygen therapy in critically ill patients: a randomized controlled pilot study. *Journal of thoracic disease* 2019;11(10):4234-4240 [Pubmed Journal](#)

104. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2020;21(2):e52-e106 [Pubmed Journal](#)

105. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, Fernández L, Ferrando C, Soler JA, et al. A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Critical care medicine* 2017;45(5):843-850 [Pubmed Journal](#)
106. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FiO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;176(8):795-804 [Pubmed](#)
107. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, Blanch L, Belda J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting--a prospective, multicenter validation study. *Intensive care medicine* 2013;39(4):583-92 [Pubmed Journal](#)
108. Villar J, Ambrós A, Soler JA, Martínez D, Ferrando C, Solano R, et al. Age, PaO₂/FiO₂, and Plateau Pressure Score: A Proposal for a Simple Outcome Score in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical care medicine* 2016;44(7):1361-9 [Pubmed Journal](#)
109. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195(9):1253-1263 [Pubmed Journal](#)
110. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS. *Intensive care medicine* 2016;42(8):1206-13 [Pubmed Journal](#)
111. Guérin C, Papazian L, Reignier J, Ayzac L, Loundou A, Forel J-M, et al. Effect of driving pressure on mortality in ARDS patients during lung protective mechanical ventilation in two randomized controlled trials. *Critical care (London, England)* 2016;20(1):384 [Pubmed](#)
112. Chiumello D, Carlesso E, Brioni M, Cressoni M. Airway driving pressure and lung stress in ARDS patients. *Critical care (London, England)* 2016;20:276 [Pubmed Journal](#)
113. Laffey JG, Bellani G, Pham T, Fan E, Madotto F, Bajwa EK, et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive care medicine* 2016;42(12):1865-1876 [Pubmed Journal](#)
114. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical care medicine* 1999;27(8):1492-8 [Pubmed](#)
115. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *The New England journal of medicine* 1998;338(6):355-61 [Pubmed](#)
116. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158(6):1831-8 [Pubmed](#)
117. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(6):637-45 [Pubmed Journal](#)
118. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2004;351(4):327-36 [Pubmed](#)
119. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2000;342(18):1301-8 [Pubmed](#)

120. Graham PL, Moran JL. ECMO, ARDS and meta-analyses: Bayes to the rescue?. *Journal of critical care* 2020;59:49-54 [Pubmed Journal](#)
121. Aoyama H, Pettenuzzo T, Aoyama K, Pinto R, Englesakis M, Fan E. Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2018;46(2):300-306 [Pubmed Journal](#)
122. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2015;372(8):747-55 [Pubmed Journal](#)
123. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, Paisani DDM, Damiani LP, Guimarães HP, 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(14):1335-1345 [Pubmed Journal](#)
124. Pileggi C, Mascaro V, Bianco A, Nobile CGA, Pavia M. Ventilator Bundle and Its Effects on Mortality Among ICU Patients: A Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2018;46(7):1167-1174 [Pubmed Journal](#)
125. Premraj L, Camarda C, White N, Godoy DA, Cuthbertson BH, Rocco PRM, et al. Tracheostomy timing and outcome in critically ill patients with stroke: a meta-analysis and meta-regression. *Critical care (London, England)* 2023;27(1):132 [Pubmed Journal](#)
126. Villemure-Poliquin N, Costerousse O, Lessard Bonaventure P, Audet N, Lauzier F, Moore L, et al. Tracheostomy versus prolonged intubation in moderate to severe traumatic brain injury: a multicentre retrospective cohort study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 2023;70(9):1516-1526 [Pubmed Journal](#)
127. Quinn L, Veenith T, Bion J, Hemming K, Whitehouse T, Lilford R. Bayesian analysis of a systematic review of early versus late tracheostomy in ICU patients. *British journal of anaesthesia* 2022;129(5):693-702 [Pubmed Journal](#)
128. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA* 2013;309(20):2121-9 [Pubmed Journal](#)
129. Bösel J, Niesen W-D, Salih F, Morris NA, Ragland JT, Gough B, et al. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327(19):1899-1909 [Pubmed Journal](#)
130. Stuani Franzosi O, Delfino von Frankenberg A, Loss SH, Silva Leite Nunes D, Rios Vieira SR. Underfeeding versus full enteral feeding in critically ill patients with acute respiratory failure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutricion hospitalaria* 2017;34(1):19-29 [Pubmed Journal](#)
131. Reignier J, Plantefeve G, Mira J-P, Argaud L, Asfar P, Aissaoui N, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3). *The Lancet. Respiratory medicine* 2023;11(7):602-612 [Pubmed Journal](#)
132. Schneeweiss M, Wewalka M, Zauner C. Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill. *The New England journal of medicine* 2019;380(5):498 [Pubmed Journal](#)
133. Dushianthan A, Cusack R, Burgess VA, Grocott MP, Calder PC. Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;1(1):CD012041 [Pubmed Journal](#)
134. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195(1):67-77 [Pubmed Journal](#)
135. Pitre T, Zeraatkar D, Kachkovski GV, Leung G, Shligold E, Dowhanik S, et al. Noninvasive Oxygenation Strategies in Adult Patients With

Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Chest* 2023;164(4):913-928 [Pubmed Journal](#)

136. Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, et al. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PLoS one* 2022;17(1):e0262315 [Pubmed Journal](#)

137. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, et al. High-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):157 [Pubmed Journal](#)

138. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Acute respiratory failure in patients with hematological malignancies: outcomes according to initial ventilation strategy. A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH) study. *Annals of intensive care* 2015;5(1):28 [Pubmed Journal](#)

139. Coudroy R, Frat J-P, Ehrmann S, Pène F, Decavèle M, Terzi N, et al. High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022;10(7):641-649 [Pubmed Journal](#)

140. Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19 AWMF Reg. Nr. 113-001. 2024. [Webseite](#)

141. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(21):2161-2171 [Pubmed Journal](#)

142. Crimi C, Noto A, Madotto F, Ippolito M, Nolasco S, Campisi R, et al. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax* 2023;78(4):354-361 [Pubmed Journal](#)

143. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327(6):546-558 [Pubmed Journal](#)

144. Arabi YM, Aldekhyl S, Al Qahtani S, Al-Dorzi HM, Abdukahil SA, Al Harbi MK, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs Usual Respiratory Support on Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19: The HELMET-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328(11):1063-1072 [Pubmed Journal](#)

145. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(17):1731-1743 [Pubmed Journal](#)

146. Leone M, Einav S, Chiumello D, Constantin J-M, De Robertis E, De Abreu MG, et al. Noninvasive respiratory support in the hypoxaemic peri-operative/periprocedural patient: a joint ESA/ESICM guideline. *Intensive care medicine* 2020;46(4):697-713 [Pubmed Journal](#)

147. Stéphan F, Barrucand B, Petit P, Rézaiguia-Delclaux S, Médard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;313(23):2331-9 [Pubmed Journal](#)

148. Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz: herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 2023/10/13;78 [Journal](#)

149. Michels G, John S, Janssens , Raake P, Katharina , Schütt A, et al. Positionspapier Palliativmedizinische Aspekte in der klinischen Akut- und Notfallmedizin sowie Intensivmedizin Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGP, DGHO, DGfN, DGNI, DGG, DGAI, DGINA und DG Palliativmedizin. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2023/04/13. [Journal](#)

150. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, AWMF-Registernummer 128 - 001OL, Stand 27.08.2019. [Webseite](#)
151. Luo J, Duke T, Chisti MJ, Kepreotes E, Kalinowski V, Li J. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula vs Standard Oxygen Therapy or Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Children with Respiratory Distress: A Meta-Analysis. *The Journal of pediatrics* 2019;215:199-208.e8 [Pubmed Journal](#)
152. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, et al. Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019;200(11):1363-1372 [Pubmed Journal](#)
153. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)* 2011;15(3):R133 [Pubmed Journal](#)
154. S2e-Leitlinie Multimodale Neurorehabilitationskonzepte für das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS). 2022. [Webseite](#)
155. Khan NA, Saleem M, Ashfaq A, Yusuf M. Is the lung recruitment and titrated positive end expiratory pressure a better strategy as compare to low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Med Forum Mon.* 2018;29(4):92-96 [Pubmed Journal](#) [Webseite](#)
156. Kung S-C, Hung Y-L, Chen W-L, Wang C-M, Chang H-C, Liu W-L. Effects of Stepwise Lung Recruitment Maneuvers in Patients with Early Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Journal of clinical medicine* 2019;8(2) [Pubmed Journal](#)
157. Fazzini B, Battaglini D, Carenzo L, Pelosi P, Cecconi M, Puthuchery Z. Physical and psychological impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *British journal of anaesthesia* 2022;129(5):801-814 [Pubmed Journal](#)
158. Gloeckl R, Schneeberger T, Jarosch I, Kenn K. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115(8):117-123 [Pubmed Journal](#)
159. Chung F-T, Lee C-S, Lin S-M, Kuo C-H, Wang T-Y, Fang Y-F, et al. Alveolar recruitment maneuver attenuates extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome. *Medicine* 2017;96(30):e7627 [Pubmed Journal](#)
160. Rahmel T, Schmitz S, Nowak H, Schepanek K, Bergmann L, Halberstadt P, et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. *PloS one* 2020;15(2):e0228952 [Pubmed Journal](#)
161. Constantin J-M, Futier E, Cherprenet A-L, Chanques G, Guerin R, Cayot-Constantin S, et al. A recruitment maneuver increases oxygenation after intubation of hypoxemic intensive care unit patients: a randomized controlled study. *Critical care (London, England)* 2010;14(2):R76 [Pubmed Journal](#)
162. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care (London, England)* 2009;13(1):R22 [Pubmed Journal](#)
163. Xi X-M, Jiang LI, Zhu BO, . Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chinese medical journal* 2010;123(21):3100-5 [Pubmed](#)
164. Ball L, Serpa Neto A, Trifiletti V, Mandelli M, Firpo I, Robba C, et al. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: a systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive care medicine experimental* 2020;8(Suppl 1):39 [Pubmed Journal](#)

165. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S. Recruitment maneuver does not provide any mortality benefit over lung protective strategy ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis and systematic review of the randomized controlled trials. *Journal of intensive care* 2018;6:35 [Pubmed Journal](#)
166. Pensier J, de Jong A, Hajje Z, Molinari N, Carr J, Belafia F, et al. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2019;45(12):1691-1702 [Pubmed Journal](#)
167. Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, et al. Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society* 2017;14(Supplement_4):S304-S311 [Pubmed Journal](#)
168. Zheng XI, Jiang Y, Jia H, Ma W, Han Y, Li W. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) versus low PEEP on patients with moderate-severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic advances in respiratory disease* 2019;13:1753466619858228 [Pubmed Journal](#)
169. Cui YU, Cao R, Wang YU, Li G. Lung Recruitment Maneuvers for ARDS Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2020;99(3):264-276 [Pubmed Journal](#)
170. Sheng YU, Tian-Xiao HU, jin J, Zhang S. Effect of protective lung ventilation strategy combined with lung recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Journal of Acute Disease* 2017;6(4):163-168 [Pubmed Journal Webseite](#)
171. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016;315(8):788-800 [Pubmed Journal](#)
172. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, Janssens U, Karagiannidis C, Kluge S, et al. German S3 Guideline: Oxygen Therapy in the Acute Care of Adult Patients. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2022;101(2):214-252 [Pubmed Journal](#)
173. AWMF S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen. [Webseite](#)
174. Barbateskovic M, Schjørring OL, Russo Krauss S, Jakobsen JC, Meyhoff CS, Dahl RM, et al. Higher versus lower fraction of inspired oxygen or targets of arterial oxygenation for adults admitted to the intensive care unit. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;2019(11) [Pubmed Journal](#)
175. Cumpstey AF, Oldman AH, Martin DS, Smith A, Grocott MPW. Oxygen Targets During Mechanical Ventilation in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care explorations* 2022;4(4):e0652 [Pubmed Journal](#)
176. Hirase T, Ruff ES, Ratnani I, Surani SR. Impact of Conservative Versus Conventional Oxygenation on Outcomes of Patients in Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus* 2019;11(9):e5662 [Pubmed Journal](#)
177. Dong W-H, Yan W-Q, Chen Z. Effect of liberal or conservative oxygen therapy on the prognosis for mechanically ventilated intensive care unit patients: a meta-analysis. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2022;140(3):463-473 [Pubmed Journal](#)
178. Liu LU, Tian Y. Liberal or conservative oxygen therapy for ventilated patients in the ICU: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of cardiothoracic surgery* 2021;16(1):261 [Pubmed Journal](#)
179. Nafae RM, Shouman W, Abdelmoneam SH, Shehata SM. Conservative versus conventional oxygen therapy in type I acute respiratory failure patients in respiratory intensive care unit, Zagazig University. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace* 2023;94(1) [Pubmed Journal](#)
180. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;2013(2):CD003844 [Pubmed Journal](#)

181. 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 respiratory research* 2019;6(1):e000420 [Pubmed Journal](#)
182. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer 079 - 001. 2018. [Webseite](#)
183. Zhao Z, Chang M-Y, Chang M-Y, Gow C-H, Zhang J-H, Hsu Y-L, et al. Positive end-expiratory pressure titration with electrical impedance tomography and pressure-volume curve in severe acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 2019;9(1):7 [Pubmed Journal](#)
184. Papazian L, Aubron C, Brochard L, Chiche J-D, Combes A, Dreyfuss D, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 2019;9(1):69 [Pubmed Journal](#)
185. Wenzel D, Bleazard L, Pepper CJ, Wilson E, Faull C. Non-invasive advanced respiratory support in end-of-life care and symptom management: systematic review. *BMJ supportive & palliative care* 2024;13(e3):e547-e553 [Pubmed Journal](#)
186. Wilson ME, Mittal A, Dobler CC, Curtis JR, Majzoub AM, Soleimani J, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Patients with Acute Respiratory Failure and Do-Not-Intubate or Do-Not-Resuscitate Orders: A Systematic Review. *Journal of hospital medicine* 2020;15(2):101-106 [Pubmed Journal](#)
187. Wilson ME, Majzoub AM, Dobler CC, Curtis JR, Nayfeh T, Thorsteinsdottir B, et al. Noninvasive Ventilation in Patients With Do-Not-Intubate and Comfort-Measures-Only Orders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2018;46(8):1209-1216 [Pubmed Journal](#)
188. Robert R, Frasca D, Badin J, Girault C, Guitton C, Djibre M, et al. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy and non-invasive ventilation in ICU patients with acute respiratory failure and a do-not-intubate orders: a multicentre prospective study OXYPAL. *BMJ open* 2021;11(2):e045659 [Pubmed Journal](#)
189. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, Ouellette DR, Schmidt GA, Truwit JD, et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. *Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195(1):120-133 [Pubmed Journal](#)
190. Clerk AM, Shah RJ, Kothari J, Sodhi K, Vadi S, Bhattacharya PK, et al. Position Statement of ISCCM Committee on Weaning from Mechanical Ventilator. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2024;28(Suppl 2):S233-S248 [Pubmed Journal](#)
191. Boles J-M, Bion J, Connors A, Herridge M, Marsh B, Melot C, et al. Weaning from mechanical ventilation. *The European respiratory journal* 2007;29(5):1033-56 [Pubmed](#)
192. Spieth PM, Güldner A, Huhle R, Beda A, Bluth T, Schreiter D, et al. Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Critical care (London, England)* 2013;17(5):R261 [Pubmed Journal](#)
193. Ball L, Sutherasan Y, Fiorito M, Dall'Orto A, Maiello L, Vargas M, et al. Effects of Different Levels of Variability and Pressure Support Ventilation on Lung Function in Patients With Mild-Moderate Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in physiology* 2021;12:725738 [Pubmed Journal](#)
194. Kacmarek RM, Villar J, Parrilla D, Alba F, Solano R, Liu S, et al. Neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2020;46(12):2327-2337 [Pubmed Journal](#)
195. Wu M, Yuan X, Liu L, Yang YI. Neurally Adjusted Ventilatory Assist vs. Conventional Mechanical Ventilation in Adults and Children With Acute Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine* 2022;9:814245 [Pubmed Journal](#)

196. Pinto CB, Leite D, Brandão M, Nedel W. Clinical outcomes in patients undergoing invasive mechanical ventilation using NAVA and other ventilation modes - A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* 2023;76:154287 [Pubmed Journal](#)
197. Demoule A, Clavel M, Rolland-Debord C, Perbet S, Terzi N, Kouatchet A, et al. Neurally adjusted ventilatory assist as an alternative to pressure support ventilation in adults: a French multicentre randomized trial. *Intensive care medicine* 2016;42(11):1723-1732 [Pubmed](#)
198. Kampolis CF, Mermiri M, Mavrovounis G, Koutsoukou A, Loukeri AA, Pantazopoulos I. Comparison of advanced closed-loop ventilation modes with pressure support ventilation for weaning from mechanical ventilation in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* 2022;68:1-9 [Pubmed Journal](#)
199. Hadfield DJ, Rose L, Reid F, Cornelius V, Hart N, Finney C, et al. Neurally adjusted ventilatory assist versus pressure support ventilation: a randomized controlled feasibility trial performed in patients at risk of prolonged mechanical ventilation. *Critical care (London, England)* 2020;24(1):220 [Pubmed Journal](#)
200. Delgado M, Subirá C, Hermosa C, Gordo F, Riera J, Fernández R. Proportional assist ventilation feasibility in the early stage of respiratory failure: a prospective randomized multicenter trial. *Minerva anesthesiologica* 2019;85(8):862-870 [Pubmed Journal](#)
201. Delgado M, Zavala E, Tomás R, Fernandez R. Clinical factors associated with success of proportional assist ventilation in the acute phase of critical illness: pilot study. *Medicina intensiva* 2014;38(2):65-72 [Pubmed Journal](#)
202. Carreaux G, Mancebo J, Mercat A, Dellamonica J, Richard J-CM, Aguirre-Bermeo H, et al. Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. *Critical care medicine* 2013;41(9):2125-32 [Pubmed Journal](#)
203. Yañez LJ, Yunge M, Emilfork M, Lapadula M, Alcántara A, Fernández C, et al. A prospective, randomized, controlled trial of noninvasive ventilation in pediatric acute respiratory failure. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2008;9(5):484-9 [Pubmed Journal](#)
204. Franklin D, Babl FE, George S, Oakley ED, Borland ML, Neutze J, et al. Effect of Early High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Length of Hospital Stay in Hospitalized Children With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The PARIS-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;329(3):224-234 [Pubmed Journal](#)
205. Kano T, Sakai M, Muramatsu M. Structure and expression of a human class pi glutathione S-transferase messenger RNA. *Cancer research* 1987;47(21):5626-30 [Pubmed](#)
206. Cesar RG, Bispo BRP, Felix PHCA, Modolo MCC, Souza AAF, Horigoshi NK, et al. High-Flow Nasal Cannula versus Continuous Positive Airway Pressure in Critical Bronchiolitis: A Randomized Controlled Pilot. *Journal of pediatric intensive care* 2020;9(4):248-255 [Pubmed Journal](#)
207. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017;389(10072):930-939 [Pubmed Journal](#)
208. Eşki A, Öztürk GK, Turan C, Özgül S, Gülen F, Demir E. High-flow nasal cannula oxygen in children with bronchiolitis: A randomized controlled trial. *Pediatric pulmonology* 2022;57(6):1527-1534 [Pubmed Journal](#)
209. Peters MJ, Agbeko R, Davis P, Klein N, Zenasni Z, Jones A, et al. Randomized Study of Early Continuous Positive Airways Pressure in Acute Respiratory Failure in Children With Impaired Immunity (SCARF) ISRCTN82853500. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2018;19(10):939-948 [Pubmed Journal](#)
210. Heimberg E, Pratsch A, Neunhoeffler F, Olivieri M, Hoffmann F. [Deficient care structures particularly affect large pediatric intensive care units-a longitudinal analysis]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2024;119(2):105-107 [Pubmed Journal](#)

211. Parada-Gereda HM, Tibaduiza AL, Rico-Mendoza A, Molano-Franco D, Nieto VH, Arias-Ortiz WA, et al. Effectiveness of diaphragmatic ultrasound as a predictor of successful weaning from mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2023;27(1):174 [Pubmed Journal](#)
212. Riera J, Barbeta E, Tormos A, Mellado-Artigas R, Ceccato A, Motos A, et al. Effects of intubation timing in patients with COVID-19 throughout the four waves of the pandemic: a matched analysis. *The European respiratory journal* 2023;61(3) [Pubmed Journal](#)
213. Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, et al. [Non-invasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure. Clinical Practice Guidelines - on behalf of the German Society of Pneumology and Ventilatory Medicine]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2024;78(7):e3 [Pubmed Journal](#)
214. Elagamy AE, Taha SS, Elfawy DM. High flow nasal cannula versus non- invasive ventilation in prevention of intubation in immunocompromised patient with acute hypoxemic respiratory failure. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2021;37(1):432-439 [Journal Webseite](#)
215. Renner C, Albert M, Brinkmann S, Diserens K, Dzialowski I, Heidler M-D, et al. S2e-LL- multimodale Neurorehabilitationskonzepte für das Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS). DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROREHABILITATION E.V. (DGNR) (Hrsgb.), Leitlinien für die Neurorehabilitation 2023. [Webseite](#)
216. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, Merdji H, Poissy J, Dupuis C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2022;182(9):906-916 [Pubmed Journal](#)
217. Frat J-P, Quenot J-P, Badie J, Coudroy R, Guitton C, Ehrmann S, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen vs Standard Oxygen Therapy on Mortality in Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19: The SOHO-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;328(12):1212-1222 [Pubmed Journal](#)
218. Bundesärztekammer(BÄK), Kassensärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021. Teilpublikation der Langfassung 2021. [Journal](#)
219. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *The European respiratory journal* 2023;61(4) [Pubmed Journal](#)
220. Ovtcharenko N, Ho E, Alhazzani W, Cortegiani A, Ergon B, Scala R, et al. High-flow nasal cannula versus non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical care (London, England)* 2022;26(1):348 [Pubmed Journal](#)
221. Lommatzsch M, Criée C-P, de Jong CCM, Gappa M, Geßner C, Gerstlauer M, et al. [Diagnosis and treatment of asthma: a guideline for respiratory specialists 2023 - published by the German Respiratory Society (DGP) e. V.]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2023;77(8):461-543 [Pubmed Journal](#)
222. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2015;191(8):894-901 [Pubmed Journal](#)
223. Eeg-Olofsson M, Pauli N, Hafsten L, Jacobsson J, Lundborg C, Brink M, et al. TICOV19: timing of tracheotomy in SARS-CoV-2-infected patients: a multicentre, single-blinded, randomized, controlled trial. *Critical care (London, England)* 2022;26(1):142 [Pubmed Journal](#)
224. Diaz-Prieto A, Mateu A, Gorriz M, Ortiga B, Truchero C, Sampietro N, et al. A randomized clinical trial for the timing of tracheotomy in critically ill patients: factors precluding inclusion in a single center study. *Critical care (London, England)* 2014;18(5):585 [Pubmed Journal](#)
225. Curry SD, Rowan PJ. Laryngotracheal Stenosis in Early vs Late Tracheostomy: A Systematic Review. *Otolaryngology--head and neck*

surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2020;162(2):160-167 [Pubmed Journal](#)

226. Abdelaal Ahmed Mahmoud M Alkhatip A, Younis M, Jamshidi N, Hussein HA, Farag E, Hamza MK, et al. Timing of Tracheostomy in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical care medicine* 2020;48(2):233-240 [Pubmed Journal](#)
227. McLaughlin C, Darcy D, Park C, Lane CJ, Mack WJ, Bliss DW, et al. Timing of tracheostomy placement among children with severe traumatic brain injury: A propensity-matched analysis. *The journal of trauma and acute care surgery* 2019;87(4):818-826 [Pubmed Journal](#)
228. Percul C, Lerendegui L, Lobos P, Liberto D, Moldes J, Urquizo MM. Association between subglottic stenosis and endotracheal intubation in tracheostomized pediatric patients. *Cirugia pediatrica : organo oficial de la Sociedad Espanola de Cirugia Pediatrica* 2023;36(3):110-115 [Pubmed Journal](#)
229. Salik I, Das A, Naftchi AF, Vazquez S, Spirollari E, Dominguez JF, et al. Effect of tracheostomy timing in pediatric patients with traumatic brain injury. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2023;164:111414 [Pubmed Journal](#)
230. Klemm E, Nowak AK. Tracheotomy-Related Deaths. *Deutsches Arzteblatt international* 2017;114(16):273-279 [Pubmed Journal](#)
231. Saritas A, Saritas PU, Kurnaz MM, Beyaz SG, Ergonenc T. The role of fiberoptic bronchoscopy monitoring during percutaneous dilatational tracheostomy and its routine use into tracheotomy practice. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* 2016;66(1):83-9 [Pubmed](#)
232. Shen G, Yin H, Cao Y, Zhang M, Wu J, Jiang X, et al. Percutaneous dilatational tracheostomy versus fibre optic bronchoscopy-guided percutaneous dilatational tracheostomy in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Irish journal of medical science* 2019;188(2):675-681 [Pubmed Journal](#)
233. Batçık Ş, Süren M, Çömlekçi M, Özdamar M, Özdemir H, Fadilloğlu S, et al. Comparison of patients undergoing tracheostomy with and without fiberoptic bronchoscopy. *Annals of Clinical and Analytical Medicine* 2021. [Journal](#)
234. Gobatto ALN, Besen BAMP, Tierno PFGMM, Mendes PV, Cadamuro F, Joelsons D, et al. Ultrasound-guided percutaneous dilational tracheostomy versus bronchoscopy-guided percutaneous dilational tracheostomy in critically ill patients (TRACHUS): a randomized noninferiority controlled trial. *Intensive care medicine* 2016;42(3):342-351 [Pubmed Journal](#)
235. Dugg K, Kathuria S, Gupta S, Gautam PL, Singh T, Bansal H. Comparison of landmark guided and ultrasound guided percutaneous dilatational tracheostomy: Efficiency, efficacy and accuracy in critically ill patients. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2022;38(2):281-287 [Pubmed Journal](#)
236. Kumar P, Kumar S, Hussain M, Singh R, Ahmed W, Anand R. Comparison of percutaneous tracheostomy methods in ICU patients: Conventional anatomical landmark method versus ultrasonography method - A randomised controlled trial. *Indian journal of anaesthesia* 2022;66(Suppl 4):S207-S212 [Pubmed Journal](#)
237. Yasuda H, Sanui M, Nishimura T, Kamo T, Nango E, Abe T, et al. Optimal Upper Limits of Plateau Pressure for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome During the First Seven Days: A Meta-Regression Analysis. *Journal of clinical medicine research* 2021;13(1):48-63 [Pubmed Journal](#)
238. Patel BK, Wolfe KS, Patel SB, Dugan KC, Esbrook CL, Pawlik AJ, et al. Effect of early mobilisation on long-term cognitive impairment in critical illness in the USA: a randomised controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2023;11(6):563-572 [Pubmed Journal](#)
239. Paton M, Chan S, Tipping CJ, Stratton A, Serpa Neto A, Lane R, et al. The Effect of Mobilization at 6 Months after Critical Illness - Meta-Analysis. *NEJM evidence* 2023;2(2):EVIDoa2200234 [Pubmed Journal](#)
240. Paton M, Chan S, Serpa Neto A, Tipping CJ, Stratton A, Lane R, et al. Association of active mobilisation variables with adverse events and mortality in patients requiring mechanical ventilation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*.

Respiratory medicine 2024;12(5):386-398 [Pubmed Journal](#)

241. Sud S, Fan E, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Ferguson ND, Combes A, et al. Comparison of venovenous extracorporeal membrane oxygenation, prone position and supine mechanical ventilation for severely hypoxemic acute respiratory distress syndrome: a network meta-analysis. *Intensive care medicine* 2024;50(7):1021-1034 [Pubmed Journal](#)

242. Moran JL, Graham PL. Multivariate Meta-Analysis of the Mortality Effect of Prone Positioning in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of intensive care medicine* 2021;36(11):1323-1330 [Pubmed Journal](#)

243. Poole D, Pisa A, Fumagalli R. Prone position for acute respiratory distress syndrome and the hazards of meta-analysis. *Pulmonology* 2024;30(6):529-536 [Pubmed Journal](#)

244. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2013;368(23):2159-68 [Pubmed Journal](#)

245. Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O, et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022;10(6):573-583 [Pubmed Journal](#)

246. González-Seguel F, Pinto-Concha JJ, Aranís N, Leppe J. Adverse Events of Prone Positioning in Mechanically Ventilated Adults With ARDS. *Respiratory care* 2021;66(12):1898-1911 [Pubmed Journal](#)

247. Cao Z, Yang Z, Liang Z, Cen Q, Zhang Z, Liang H, et al. Prone versus Supine Position Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Emergency medicine international* 2020;2020:4973878 [Pubmed Journal](#)

248. Wilson ME, Mittal A, Karki B, Dobler CC, Wahab A, Curtis JR, et al. Do-not-intubate orders in patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2020;46(1):36-45 [Pubmed Journal](#)

249. Tong H, Pan F, Zhang X, Jia S, Vashisht R, Chen K, et al. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a prospective multicenter randomized controlled study. *Journal of thoracic disease* 2024;16(2):1368-1377 [Pubmed Journal](#)

250. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018;378(21):1965-1975 [Pubmed Journal](#)

251. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;374(9698):1351-63 [Pubmed Journal](#)

252. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Respiratory medicine* 2019;7(2):163-172 [Pubmed Journal](#)

253. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive care medicine* 2020;46(11):2048-2057 [Pubmed Journal](#)

254. Burrell A, Kim J, Alliegro P, Romero L, Serpa Neto A, Mariajoseph F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2023;9(9):CD010381 [Pubmed Journal](#)

255. Bender R, Friede T, Koch A, Kuss O, Schlattmann P, Schwarzer G, et al. Methods for evidence synthesis in the case of very few studies. *Research synthesis methods* 2018;9(3):382-392 [Pubmed Journal](#)

256. Gattinoni L, Vasques F, Quintel M. Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help?. *Critical care (London, England)* 2018;22(1):171 [Pubmed Journal](#)
257. Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, Agerstrand C, Ohshimo S, Pellegrino V, et al. Mechanical Ventilation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. An International Multicenter Prospective Cohort. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019;200(8):1002-1012 [Pubmed Journal](#)
258. Tonna JE, Boonstra PS, MacLaren G, Paden M, Brodie D, Anders M, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2022: 100,000 Survivors. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2024;70(2):131-143 [Pubmed Journal](#)
259. Jia D, Yang IX, Ling RR, Syn N, Poon WH, Murughan K, et al. Vascular Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Critical care medicine* 2020;48(12):e1269-e1277 [Pubmed Journal](#)
260. Nunez JI, Gosling AF, O'Gara B, Kennedy KF, Rycus P, Abrams D, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive care medicine* 2022;48(2):213-224 [Pubmed Journal](#)
261. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine* 2021;9(8):851-862 [Pubmed Journal](#)
262. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Di Mauro M, Barili F, Geskes G, et al. Neurologic Injury in Adults Supported With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database. *Critical care medicine* 2017;45(8):1389-1397 [Pubmed Journal](#)
263. Hunsicker O, Beck L, Krannich A, Finger T, Prinz V, Spies C, et al. Timing, Outcome, and Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical care medicine* 2021;49(2):e120-e129 [Pubmed Journal](#)
264. Wiest C, Müller T, Lubnow M, Fisser C, Philipp A, Foltan M, et al. Intracranial hemorrhage in a large cohort of patients supported with veno-venous ECMO. A retrospective single-center analysis. *Perfusion* 2024;39(8):1667-1675 [Pubmed Journal](#)
265. Cavayas YA, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E. The Early Change in PaCO₂ after Extracorporeal Membrane Oxygenation Initiation Is Associated with Neurological Complications. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020;201(12):1525-1535 [Pubmed Journal](#)
266. Cooper E, Burns J, Retter A, Salt G, Camporota L, Meadows CIS, et al. Prevalence of Venous Thrombosis Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe Respiratory Failure. *Critical care medicine* 2015;43(12):e581-4 [Pubmed Journal](#)
267. Papazian L, Schmidt M, Hajage D, Combes A, Petit M, Lebreton G, et al. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2022;48(3):270-280 [Pubmed Journal](#)
268. Trudzinski FC, Minko P, Rapp D, Fährndrich S, Haake H, Haab M, et al. Runtime and aPTT predict venous thrombosis and thromboembolism in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis. *Annals of intensive care* 2016;6(1):66 [Pubmed Journal](#)
269. Parzy G, Daviet F, Persico N, Rambaud R, Scemama U, Adda M, et al. Prevalence and Risk Factors for Thrombotic Complications Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A CT Scan Study. *Critical care medicine* 2020;48(2):192-199 [Pubmed Journal](#)
270. Fisser C, Reichenbächer C, Müller T, Schneckenpointner R, Malferteiner MV, Philipp A, et al. Incidence and Risk Factors for Cannula-

Related Venous Thrombosis After Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure. *Critical care medicine* 2019;47(4):e332-e339 [Pubmed Journal](#)

271. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, Fina D, Matteucci M, Mastroroberto P, et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2020;46(6):1154-1169 [Pubmed Journal](#)

272. Materne LA, Hunsicker O, Menk M, Graw JA. Hemolysis in patients with Extracorporeal Membrane Oxygenation therapy for severe Acute Respiratory Distress Syndrome - a systematic review of the literature. *International journal of medical sciences* 2021;18(8):1730-1738 [Pubmed Journal](#)

273. Jäckel M, Kaier K, Rilinger J, Bemtgen X, Zotzmann V, Zehender M, et al. Annual hospital procedural volume and outcome in extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. *Artificial organs* 2022;46(12):2469-2477 [Pubmed Journal](#)

274. Ng PY, Ip A, Fang S, Lin JCR, Ling L, Chan KM, et al. Effect of hospital case volume on clinical outcomes of patients requiring extracorporeal membrane oxygenation: a territory-wide longitudinal observational study. *Journal of thoracic disease* 2022;14(6):1802-1814 [Pubmed Journal](#)

275. Verma A, Hadaya J, Williamson C, Kronen E, Sakowitz S, Bakhtiyar SS, et al. A contemporary analysis of the volume-outcome relationship for extracorporeal membrane oxygenation in the United States. *Surgery* 2023;173(6):1405-1410 [Pubmed Journal](#)

276. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;149(2 Pt 1):295-305 [Pubmed](#)

277. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive care medicine* 2013;39(5):847-56 [Pubmed Journal](#)

278. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, et al. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;326(11):1013-1023 [Pubmed Journal](#)

279. Millar JE, Boyle AJ, Drake TM, Adams CE, Glass AW, Blackwood B, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal in acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review, Bayesian meta-analysis and trial sequential analysis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2022;31(166) [Pubmed Journal](#)

280. Kuo N-Y, Tu M-L, Hung T-Y, Liu S-F, Chung Y-H, Lin M-C, et al. A randomized clinical trial of neurally adjusted ventilatory assist versus conventional weaning mode in patients with COPD and prolonged mechanical ventilation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2016;11:945-51 [Pubmed Journal](#)

281. Liu L, Xu X, Sun Q, Yu Y, Xia F, Xie J, et al. Neurally Adjusted Ventilatory Assist versus Pressure Support Ventilation in Difficult Weaning: A Randomized Trial. *Anesthesiology* 2020;132(6):1482-1493 [Pubmed Journal](#)

282. Kesecioglu J, Rusinova K, Alampi D, Arabi YM, Benbenishty J, Benoit D, et al. European Society of Intensive Care Medicine guidelines on end of life and palliative care in the intensive care unit. *Intensive care medicine* 2024;50(11):1740-1766 [PubmedJournal](#)

283. Michalsen A, Neitzke G, Dutzmann J, Rogge A, Seidlein A-H, Jöbges S, et al. [Overtreatment in intensive care medicine-recognition, designation, and avoidance : Position paper of the Ethics Section of the DIVI and the Ethics section of the DGIIN]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2021;116(4):281-294 [Pubmed Journal](#)

284. Boghi D, Kim KW, Kim JH, Lee S-I, Kim JY, Kim K-T, et al. Noninvasive Ventilation for Acute Respiratory Failure in Pediatric Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):123-132 [Pubmed Journal](#)

285. Armarego M, Forde H, Wills K, Beggs SA. High-flow nasal cannula therapy for infants with bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2024;3(3):CD009609 [Pubmed Journal](#)
286. Korang SK, Baker M, Feinberg J, Newth CJ, Khemani RG, Jakobsen JC. Non-invasive positive pressure ventilation for acute asthma in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2024;10(10):CD012067 [Pubmed Journal](#)
287. Spinazzola G, Costa R, De Luca D, Chidini G, Ferrone G, Piastra M, et al. Pressure Support Ventilation (PSV) versus Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) in difficult to wean pediatric ARDS patients: a physiologic crossover study. *BMC pediatrics* 2020;20(1):334 [Pubmed Journal](#)
288. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Asynchrony index in pressure support ventilation (PSV) versus neurally adjusted ventilator assist (NAVA) during non-invasive ventilation (NIV) for respiratory failure: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2016;42(11):1813-1815 [Pubmed](#)
289. Diniz-Silva F, Moriya HT, Alencar AM, Amato MBP, Carvalho CRR, Ferreira JC. Neurally adjusted ventilatory assist vs. pressure support to deliver protective mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized crossover trial. *Annals of intensive care* 2020;10(1):18 [Pubmed Journal](#)
290. Schmidt M, Kindler F, Cecchini J, Poitou T, Morawiec E, Persichini R, et al. Neurally adjusted ventilatory assist and proportional assist ventilation both improve patient-ventilator interaction. *Critical care (London, England)* 2015;19(1):56 [Pubmed Journal](#)
291. Gutiérrez Moreno M, Del Villar Guerra P, Medina A, Modesto I Alapont V, Castro Bournissen L, Mirás Veiga A, et al. High-Flow Oxygen and Other Noninvasive Respiratory Support Therapies in Bronchiolitis: Systematic Review and Network Meta-Analyses. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2023;24(2):133-142 [Pubmed Journal](#)
292. Karagiannidis C, Lubnow M, Philipp A, Riegger GAJ, Schmid C, Pfeifer M, et al. Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support. *Intensive care medicine* 2010;36(12):2038-44 [Pubmed Journal](#)
293. Mauri T, Bellani G, Grasselli G, Confalonieri A, Rona R, Patroniti N, et al. Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: a novel approach based on diaphragm electrical activity. *Intensive care medicine* 2013;39(2):282-91 [Pubmed Journal](#)
294. Lee J, Kim H-S, Sohn JA, Lee JA, Choi CW, Kim E-K, et al. Randomized crossover study of neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. *The Journal of pediatrics* 2012;161(5):808-13 [Pubmed Journal](#)
295. Piastra M, De Luca D, Costa R, Pizza A, De Sanctis R, Marzano L, et al. Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation in infants recovering from severe acute respiratory distress syndrome: nested study. *Journal of critical care* 2014;29(2):312.e1-5 [Pubmed Journal](#)
296. de la Oliva P, Schüffelmann C, Gómez-Zamora A, Villar J, Kacmarek RM. Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized cross-over trial. *Intensive care medicine* 2012;38(5):838-46 [Pubmed Journal](#)
297. Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L, Bochaton N, Karam O, Levy-Jamet Y, et al. Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and children. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013;14(8):e357-64 [Pubmed Journal](#)
298. Ducharme-Crevier L, Beck J, Essouri S, Jouvét P, Emeriaud G. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: a crossover physiological study. *Critical care (London, England)* 2015;19(1):44 [Pubmed Journal](#)

299. Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S, Juvet P, Beck J. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. *Pediatric research* 2012;72(2):194-202 [Pubmed](#)
300. Beck J, Reilly M, Grasselli G, Mirabella L, Slutsky AS, Dunn MS, et al. Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. *Pediatric research* 2009;65(6):663-8 [Pubmed Journal](#)
301. Celli P, Privato E, Ianni S, Babetto C, D'Arena C, Guglielmo N, et al. Adaptive support ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support in weaning patients after orthotopic liver transplantation. *Transplantation proceedings* 2014;46(7):2272-8 [Pubmed Journal](#)
302. Sulzer CF, Chioleró R, Chassot PG, Mueller XM, Revely JP. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Anesthesiology* 2001;95(6):1339-45 [Pubmed](#)
303. Chen C-W, Wu C-P, Dai Y-L, Perng W-C, Chian C-F, Su W-L, et al. Effects of implementing adaptive support ventilation in a medical intensive care unit. *Respiratory care* 2011;56(7):976-83 [Pubmed Journal](#)
304. Kirakli C, Naz I, Ediboglu O, Tatar D, Budak A, Tellioglu E. A randomized controlled trial comparing the ventilation duration between adaptive support ventilation and pressure assist/control ventilation in medical patients in the ICU. *Chest* 2015;147(6):1503-1509 [Pubmed Journal](#)
305. Bialais E, Wittebole X, Vignaux L, Roeseler J, Wysocki M, Meyer J, et al. Closed-loop ventilation mode (IntelliVent®-ASV) in intensive care unit: a randomized trial. *Minerva anesthesiologica* 2016;82(6):657-68 [Pubmed](#)
306. Arnal J-M, Garnero A, Novotni D, Corno G, Donati S-Y, Demory D, et al. Closed loop ventilation mode in Intensive Care Unit: a randomized controlled clinical trial comparing the numbers of manual ventilator setting changes. *Minerva anesthesiologica* 2018;84(1):58-67 [Pubmed Journal](#)
307. Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, Cimen P, Kepil S, Ozkan SA. Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial. *The European respiratory journal* 2011;38(4):774-80 [Pubmed Journal](#)
308. Zhu F, Gomersall CD, Ng SK, Underwood MJ, Lee A. A randomized controlled trial of adaptive support ventilation mode to wean patients after fast-track cardiac valvular surgery. *Anesthesiology* 2015;122(4):832-40 [Pubmed Journal](#)
309. Varelmann D, Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Hering R, Putensen C. Proportional assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand. *Critical care medicine* 2005;33(9):1968-75 [Pubmed](#)
310. Kondili E, Xirouchaki N, Vaporidi K, Klimathianaki M, Georgopoulos D. Short-term cardiorespiratory effects of proportional assist and pressure-support ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2006;105(4):703-8 [Pubmed](#)
311. Elganady A. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation in the weaning of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2014;63(3):643-650 [Journal Webseite](#)
312. Cook D, Deane A, Lauzier F, Zytaruk N, Guyatt G, Saunders L, et al. Stress Ulcer Prophylaxis during Invasive Mechanical Ventilation. *The New England journal of medicine* 2024;391(1):9-20 [Pubmed Journal](#)
313. Gama de Abreu M, Spieth PM, Pelosi P, Carvalho AR, Walter C, Schreiber-Ferstl A, et al. Noisy pressure support ventilation: a pilot study on a new assisted ventilation mode in experimental lung injury. *Critical care medicine* 2008;36(3):818-27 [Pubmed Journal](#)
314. Brunner JX, Iotti GA. Adaptive Support Ventilation (ASV). *Minerva anesthesiologica* 2002;68(5):365-8 [Pubmed](#)

315. Arnal J-M, Wysocki M, Novotni D, Demory D, Lopez R, Donati S, et al. Safety and efficacy of a fully closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV®) in sedated ICU patients with acute respiratory failure: a prospective randomized crossover study. *Intensive care medicine* 2012;38(5):781-7 [Pubmed Journal](#)
316. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nature medicine* 1999;5(12):1433-6 [Pubmed](#)
317. Dojat M, Brochard L, Lemaire F, Harf A. A knowledge-based system for assisted ventilation of patients in intensive care units. *International journal of clinical monitoring and computing* 1992;9(4):239-50 [Pubmed](#)
318. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Theory. The American review of respiratory disease* 1992;145(1):114-20 [Pubmed](#)
319. Younes M, Kun J, Masiowski B, Webster K, Roberts D. A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163(4):829-39 [Pubmed](#)
320. Younes M, Webster K, Kun J, Roberts D, Masiowski B. A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;164(1):50-60 [Pubmed](#)
321. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, Aliberti S, Antonelli M, Bassetti M, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* 2023;49(6):615-632 [Pubmed Journal](#)
322. Meduri GU, Shih M-C, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Intensive care medicine* 2022;48(8):1009-1023 [Pubmed Journal](#)