S3-Leitlinie
Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz

AWMF Leitlinien-Register Nr. 001/021	Entwicklungsstufe 3

Federführung:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin

Unter Mitwirkung von:

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)
Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI)
Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI)
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (DGNPI)
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. (DGF)
Deutscher Verband für Physiotherapie -Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)
Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik (DGfK)
Deutsche Sepsis-Hilfe
Bundesverband der Organtransplantierten

Methodische Begleitung und Beratung durch:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

1. Auflage, Stand 04.12.2017

Impressum

Autoren:

Adamzik, Michael
Bauer, Andreas
Bein, Thomas
Benk,Christoph
Bock, Enrico
Boeken, Udo
Brückner, Uta
Buchwald, Dirk
Chaberny, Iris
Deja, Maria
Delis, Sandra
Dembinski, Rolf
Dubb, Rolf
Ellger, Björn
Fantl, Ron
Fichtner, Falk
Frohnhofen, Helmut
Gama de Abreu, Marcelo
Haberthür, Christoph
Hennersdorf, Marcus
Hoeper, Marius
Hofmann, Christiane*
Janssens, Uwe
Kaisers, Udo
Karagiannidis, Christian
Klotz, Stefan
Kluge, Stefan
Laudi, Sven
Markstaller, Klaus
Mattner, Frauke
Mayer, Konstantin
Mörer, Onnen
Muellenbach, Ralf
Müller, Anika*
Müller, Thomas
Müllges, Wolfgang
Neumann, Peter
Neumann, Jan-Oliver
Ney, Ludwig
Nicolai, Thomas
Pfeifer, Michael
Putensen, Christian
Quintel, Michael
Ragaller, Maximillian
Rossaint, Rolf
Rosseau, Simone
Schädler, Dirk
Schaible, Thomas
Schönhofer, Bernd
Schreiter, Dierk
Seeber, Christian*
Tholen, Reina
Stanić, Dorothea
Ullrich, Roman
Veit, Wolfgang
Veit, Monika
Weber-Carstens, Steffen
Weiler, Norbert
Weiß, Björn*
Werdan, Karl
Wrigge, Hermann

(*) – mitwirkende Autoren ohne Mandatsträgerstatus

Kontakt:

Leitlinienkoordinationszentrum S3-Leitlinie Invasive Beatmung:
Universitätsklinikum Leipzig AöR
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
Tel. +49-(0)341-97-17704
Fax +49-(0)341-97-17709
e-mail: anaesthesie@medizin.uni-leipzig.de
www.intensivmedizin-leipzig.de

Federführende Fachgesellschaft:
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
Roritzerstraße 27
90419 Nürnberg
e-mail: dgai@dgai-ev.de

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass nur die unter http://www.awmf.org/leitlinien/ enthaltenen Dokumente gültig sind.

Federführende Fachgesellschaft (Mandatsträger)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

M. Adamzik, A. Bauer, Th. Bein, M. Deja, R. Dembinski, B. Ellger, F. Fichtner, M. Gama de Abreu, U. Kaisers, S. Laudi, O. Mörer, R. Muellenbach, P. Neumann, L. Ney, C. Putensen, M. Quintel, M. Ragaller, R. Rossaint, D. Schädler, S. Weber-Carstens, N. Weiler, H. Wrigge

Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen (Mandatsträger):

Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI): B. Schönhofer

Schweizerische Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI): C. Haberthür

Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI): K. Markstaller, R. Ullrich

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM): M. Pfeifer

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP): C. Karagiannidis, Th. Müller, M. Hoeper, R. Fantl

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK): K. Werdan, U. Janssens, M. Hennersdorf

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN): S. Kluge, K. Mayer, S. Rosseau

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH): D. Schreiter

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG): S. Klotz, U. Boeken

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie*

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC): J.-O. Neumann

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): W. Müllges

Deutsche Gesellschaft für Neurointensiv- und Notfallmedizin (DGNI) W. Müllges

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ): Th. Nicolai, Th. Schaible

Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (DGNPI): Th. Nicolai, Th. Schaible

Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG): H. Frohnhofen

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP): S. Delis

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): I. Chaberny, F. Mattner

Deutsche Gesellschaft für Fachkrankenpflege und Funktionsdienste e.V. (DGF): R. Dubb, E. Bock

Deutscher Verband für Physiotherapie -Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK): U. Brückner, R. Tholen

Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik (DGfK): D. Buchwald, C. Benk

Deutsche Sepsis-Hilfe: D. Stanic

Bundesverband der Organtransplantierten: M. und W. Veit

Methodische Beratung und Moderation

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF):

Methodische Beratung und Begleitung Gesamtprojekt: Dr. med. Monika Nothacker

Durchführung und Moderation 3. Konsensuskonferenz: PD Dr. rer. nat. Helmuth Sitter

(*) Prüfung und Bestätigung der Leitlinie durch Präsidium der DGT

Inhalt

1 Einleitung 7
1.1 Hintergrund und Ziele der Leitlinie 7
1.2 Zur Methodik der Leitlinie: Qualität der Evidenz, Stärke der Empfehlung und Konsensfindung 9
1.3 Zur Definition der akuten respiratorischen Insuffizienz 11
2 Indikationen für die invasive Beatmung 13
2.1 Akute respiratorische Insuffizienz 14
2.1.1 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz und ARDS 14
2.1.2 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz bei kardiogenem Lungenödem 18
2.1.3 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz postoperativ 20
2.1.4 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz bei immunsupprimierten Patienten 23
2.1.5 Akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz 25
2.2 Polytrauma 26
2.3 Akute respiratorische Insuffizienz bei Patienten mit nicht heilbaren Erkrankungen 32
2.3.1 Sauerstofftherapie in der Palliativmedizin 33
2.3.2 Nicht- Invasive Beatmung in der Palliativmedizin 35
3 Wahl des Beatmungsverfahrens 39
3.1 Kontrollierte Beatmung vs. Spontanatmung 42
3.1.1 Kontrollierte Beatmung vs. Spontanatmung bei schwerem ARDS 42
3.1.2 Kontrollierte Beatmung vs. Spontanatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz 46
3.2 Kontrollierte Beatmungsverfahren 50
3.3 Tidalvolumenunterstützende Beatmungsverfahren 53
3.4 Atemminutenvolumenunterstützende Beatmungsverfahren 56
3.5 Adaptive Beatmungsverfahren 62
3.6 Hybride Beatmungsverfahren 69
3.7 High Frequency Oscillation Ventilation 70
3.8 Wichtige Forschungsfragen 73
4 Einstellung der Beatmungsparameter 75
4.1 PEEP 75
4.1.1 PEEP beim invasiv beatmeten Patienten mit und ohne ARDS 75
4.1.2 PEEP beim akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen 82
4.2 Inspiratorische Sauerstoffkonzentration – FiO_2 86
4.3 Tidalvolumen 88
4.3.1 Tidalvolumen bei beatmeten ARDS Patienten 88
4.3.2 Tidalvolumen bei beatmeten Patienten ohne ARDS 92
4.4 Inspiratorischer Beatmungsdruck 94
4.5 I:E Verhältnis 98
4.5.1 I:E Verhältnis beim akuten hypoxämischen respiratorischen Versagen 98
4.5.2 I:E Verhältnis beim akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen 101
4.6 Permissive Hypoxämie und permissive Hyperkapnie 103
4.6.1 Permissive Hypoxämie 103
4.6.2 Permissive Hyperkapnie 103

4.7 Beatmungsfrequenz 105
4.8 Monitoring 106
4.8.1 Basismonitoring 107
4.8.2 Kapnometrie und Kapnografie 109
4.8.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring 110
4.8.4 Sonstiges Monitoring 112
4.9 Wichtige Forschungsfragen 113
5 Begleitende Therapien 115
5.1 Sedierung, Analgesie, Delirmanagement, neuromuskuläre Blockade 115
5.2 Frühmobilisation 121
5.3 Ernährung 124
5.4 Prävention der ventilator-assoziierten Pneumonie 129
5.5 Tracheotomie 150
5.5.1 Indikation 150
5.5.2 Zeitpunkt der Tracheotomie 152
5.5.3 Methoden der Tracheotomie 155
5.6 Medikamentöse Therapien 159
5.6.1 Beta-2-Mimetika 159
5.6.2 Surfactant 161
5.6.3 Restriktive Volumentherapie 165
5.6.4 Transfusion von Erythrozyten - Konzentraten 168
5.7 Wichtige Forschungsfragen 176
6 Maßnahmen bei schwerer oder therapierefraktärer Gasaustauschstörung 178
6.1 Rekrutierungsmanöver 178
6.1.1 Rekrutierungsmanöver bei ARDS - Patienten 178
6.1.2 Rekrutierungsmanöver nach akutem Abfall des Atemwegsdruckes 180
6.2 Bauchlagerung 181
6.3 Inhalative pulmonale Vasodilatatoren 187
6.4 Extrakorporale Gasaustauschverfahren 192
6.4.1 Indikationen zur vvECMO – Therapie 192
6.4.2 Durchführung der vvECMO-Therapie 196
6.4.3 Extrakorporale arterio-venöse und veno-venöse „low-flow“-Systeme 201
6.5 Partielle Flüssigkeitsbeatmung 204
6.6 Wichtige Forschungsfragen 206
7 Entwöhnung von der invasiven Beatmung 208
7.1 Definition von Weaning - Kategorien 208
7.2 Weaning - Protokolle 212
7.3 Prädiktion für die Entwöhnbarkeit vom Beatmungsgerät 221
7.4 Beatmungsverfahren 228
7.5 Beatmungszugang 229
7.6 Überleitung bei fortbestehender Beatmung 229
7.7 Terminales Weaning/Deeskalation 230

7.8 Wichtige Forschungsfragen 231
8 Spezifische Langzeitfolgen 233
8.1 Kognitive Dysfunktion 234
8.2 Depression, Angst und posttraumatische Belastungsstörung 237
8.3 Neuromuskuläre Organdysfunktion 239
8.4 Sklerosierende Cholangitis 241
8.5 Prävention von Langzeitfolgen 242
9 Literaturverzeichnis 245
10 Abkürzungsverzeichnis 293
11 Danksagung 295

1 Einleitung

1.1 Hintergrund und Ziele der Leitlinie

Autoren: Udo Kaisers, Sven Laudi, Falk Fichtner

Auf Intensivstationen ist seit mehr als fünfzig Jahren die invasive Beatmung von Patienten eine regelmäßig durchgeführte Intervention. Störungen des Bewusstseins oder des pulmonalen Gasaustauschs sind dafür die führenden Indikationen. Hypoxämie, Hyperkapnie, oder eine Kombination von beidem bedrohen den Patienten vital und können nach Etablierung eines sicheren Atemweges mittels invasiver Beatmung therapiert werden. Die moderne Intensivmedizin, wie wir sie heute kennen, ist geprägt von der technologischen und medizinischen Beherrschung der potentiell lebenserhaltenden Therapieoption Beatmung; dabei haben entsprechend qualifizierte Ärzte und Pflegekräfte immenses know-how erworben. Obwohl die Prognose des invasiv beatmeten, kritisch kranken Patienten entscheidend durch die zugrundeliegende Erkrankung oder Verletzung bestimmt wird, kann die Beatmung selbst schädigende oder sogar letale Effekte erzeugen. Mittels großer, kontrollierter klinischer Studien ist klar nachgewiesen worden, dass bestimmte, früher verbreitet angewendete Beatmungseinstellungen Ursache eines beatmungsassoziierten Lungenschadens sein können und zu einer erhöhten Sterblichkeit von Patienten auf der Intensivstation führen. Der für die invasive Beatmung erforderliche mittels Endotrachealtubus oder Trachealkanüle gesicherte Atemweg kann überdies schwerwiegende, auch letal verlaufende Infektionen begünstigen. Obwohl viele Erkenntnisse zum Einsatz der invasiven Beatmung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz (z.B. der Einsatz niedriger Tidalvolumina) lange in der Intensivmedizin bekannt sind und mittlerweile eine große Anzahl wissenschaftlicher Studien dazu vorliegen, ist die diesbezügliche Versorgungsrealität in Deutschland, Österreich und der Schweiz, aber auch in anderen Industrienationen heterogen. So werden selbst Maßnahmen wie die Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina, welche nachweislich einen Überlebensvorteil für Patienten mit akutem Lungenversagen bedeuten, nur unzureichend in der klinischen Praxis umgesetzt [50]. Die Heterogenität der klinischen Versorgung betrifft insbesondere auch die in Fällen besonders ausgeprägter Hypoxämie zusätzlich zur Anwendung kommenden extrakorporalen Verfahren, wie die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Hier haben in jüngster Zeit technische Fortschritte und Erleichterungen im Handling zu einer erheblichen, teilweise unkritischen Verbreitung dieser Verfahren geführt, ohne dass in jedem Fall ein konkreter zusätzlicher Nutzen für den individuellen Patienten zu erwarten wäre [343].

Es ist daher das Ziel dieser, unter Beteiligung deutscher, österreichischer und schweizerischer wissenschaftlicher Fachgesellschaften entwickelten S3-Leitlinie, eine evidenzbasierte Informationsquelle und Entscheidungshilfe für die Versorgung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz sowie zu den mit invasiver Beatmung und extrakorporalen Verfahren assoziierten klinischen Fragestellungen zu bieten.

Die zugrundeliegende Methodik der Literaturrecherche und - bewertung dieser S3-Leitlinie sowie der Ansatz zur Ableitung und Graduierung der Empfehlungen orientieren sich an der Methodik der internationalen

GRADE-Arbeitsgruppe (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).* Dabei erfolgt die Bewertung einer therapeutischen Intervention bzw. Maßnahme mit Blick auf die für unsere Patienten relevanten Effekte (Outcome-Parameter); daraus werden Handlungsempfehlungen für die klinische Entscheidungssituation hergeleitet.

Wir adressieren dabei das gesamte intensivmedizinische Behandlungsteam, unsere Patienten und ihre Angehörigen sowie andere Stakeholder der Intensivmedizin und möchten auf Basis der bis in das Jahr 2016 vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz und unter Beachtung individueller Risiko-Nutzen-Abwägungen helfen, den größtmöglichen Patientennutzen zu erzielen.

Wir wollen mit den Empfehlungen der Leitlinie in Verbindung mit den parallel entwickelten Hilfsmitteln und Konzepten zur Implementierung die umfassende konsequente Anwendung protektiver Beatmungsverfahren auf den Intensivstationen befördern und rationale Kriterien für den Einsatz von Rescue-Verfahren im Falle therapierefraktärer Gasaustauschstörungen bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz beschreiben. Die Einzelkapitel fokussieren dabei auf die konkrete Behandlungssituation auf der Intensivstation, den Beginn der invasiven Beatmung, die Einstellung des Beatmungsgerätes, zusätzlich erforderliche begleitende Therapie- und Präventionsmaßnahmen, mögliche Verfahren bei therapierefraktärer Gasaustauschstörung, das Vorgehen bei der Entwöhnung von der Beatmung und die Folgeversorgung unserer Patienten. Mit den Schlussabsätzen der einzelnen Kapitel beschreiben wir darüber hinaus den konkreten weiteren Forschungsbedarf zu den jeweiligen Fragestellungen.

Durch die themenbezogene Darstellung individueller Patientensichtweisen, konkrete Risiko-Nutzen-Bewertungen, Prüfung von Aspekten der Patientensicherheit und die Betrachtung von Langzeitfolgen möchten wir die Perspektive unserer Patienten im Bezug auf die in der Leitlinie dargestellten Therapien besonders hervorheben. Als intensivmedizinisches Behandlungsteam müssen wir uns diese in der täglichen Routine immer wieder aufs Neue vergegenwärtigen.

1.2 Zur Methodik der Leitlinie: Qualität der Evidenz, Stärke der Empfehlung und Konsensfindung

Die Methodik der Erstellung dieser Leitlinie orientiert sich an der internationalen GRADE-Arbeitsgruppe (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) [378]. Eine detaillierte Darstellung der Methodik erfolgt im Leitlinienreport dieser S3-Leitlinie.

Im Rahmen der ersten Konsensuskonferenz wurden durch die Leitliniengruppe für jedes Unterkapitel Schlüsselfragen nach dem PICO (Patient-Intervention-Control-Outcome)- Format erarbeitet, auf welche eine systematische Literaturrecherche unter Einschluss internationaler Leitliniendatenbanken aufbaute.

Die primären Suchergebnisse wurden themenbezogen durch je 2 Mitglieder der Leitliniengruppe, welche nachfolgend nicht an der Evidenzbewertung und Texterstellung im jeweiligen Kapitel beteiligt waren, nach einheitlichen Kriterien selektiert. Die ausgewählten Studien wurden nach Studientyp (Leitlinie, Meta-Analyse, Randomisiert-kontrollierte Studie, Fall-Kontroll-Studie, Kohortenstudie, andere observationale Studien) sortiert und den für das jeweilige Unterkapitel verantwortlichen Autoren im Volltext zu Verfügung gestellt.

Durch die Autoren erfolgte zunächst eine Sichtung und qualitative Prüfung vorhandener nationaler und internationaler Leitlinien. Gegebenenfalls erfolgte die Übernahme relevanter Inhalte bestehender Leitlinien. Nachfolgend wurden zunächst aktuelle, qualitativ hochwertige Meta-Analysen zur Evidenzbewertung verwendet. Die Bewertung der methodischen Qualität der Meta-Analysen erfolgte durch ein externes Team von Experten für Biometrie anhand der Kriterien des SIGN-Netzwerks (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). Nur wenn keine verwertbaren aktuellen Meta-Analysen vorlagen, erfolgte die Analyse und Bewertung von Randomisiert-kontrollierten Studien und/oder Studien niedrigerer Evidenzqualität in Evidenztabellen. Die Evidenzprofile und Tabellen sind als Anhang zum Leitlinienreport einsehbar.

Zum Abschluss der Evidenzanalyse wurde in Form eines Evidenzprofils die Bewertung zusammengefasst.

Dabei wurden 5 Bewertungskategorien verwendet:

Symbol	Bewertung
++++	hohe Qualität der Evidenz
+++	moderate Qualität der Evidenz
++	niedrige Qualität der Evidenz
+	sehr niedrige Qualität der Evidenz
Expertenkonsens	kein relevante Evidenz vorhanden

Tabelle 1.1: Evidenzgrade

Für die Formulierung einer Empfehlung und die Festlegung der Empfehlungsstärke wurde auf Grundlage des jeweiligen Evidenzprofils eine Abwägung des Vertrauens der Leitliniengruppe in das Verhältnis von

erwünschten und unerwünschten Effekten bzw. von Nutzen und Risiko einer bestimmten Therapiemaßnahme getroffen. In dieses Vertrauen gingen neben den bewerteten Studien auch die klinische Erfahrung der Autoren, das Wissen um Patientenpräferenzen sowie eine kritische Einschätzung benötigter Ressourcen ein. Die Kategorie der Stärke der Empfehlung ist somit nicht zwangsläufig an die vorangehend eingeschätzte Qualität der Gesamtevidenz gekoppelt.

Es wurden 3 Empfehlungsgrade vergeben:

Starkes Vertrauen in das Verhältnis erwünschter vs. unerwünschter Effekte, und deutliches Überwiegen der erwünschten bzw. unerwünschten Effekte	
starke Empfehlung dafür/dagegen	**Formulierung:** **„Wir empfehlen…/Wir empfehlen: Keine ...“**
Weniger Vertrauen in das Verhältnis erwünschter vs. unerwünschter Effekte oder weniger deutliches Überwiegen von erwünschten bzw. unerwünschten Effekten	
schwache Empfehlung dafür/dagegen	**Formulierung:** **„Wir schlagen vor…/Wir schlagen vor: Keine...“**
Fehlendes Vertrauen in das Verhältnis erwünschter vs. unerwünschter Effekte o. kein Überwiegen von erwünschten bzw. unerwünschten Effekten	
Keine Empfehlung	**Formulierung:** **„Wir können keine Empfehlung für oder gegen ... abgeben.“**

Tabelle 1.2: Empfehlungsgrade

Die Rationale zur Empfehlungsstärke wird für jede Empfehlung im jeweiligen Abschnitt „Begründung des Empfehlungsgrades“ erläutert. Nachfolgend werden Ausnahmen bzw. besondere Patientengruppen, insbesondere Kinder jenseits der Neugeborenenperiode adressiert.

Über die Empfehlungen wurde innerhalb der Leitliniengruppe im Rahmen einer Konsenskonferenz und einer nachfolgenden schriftlichen Schlussabstimmung abgestimmt. In Rahmen dieser Abstimmungen hatte jedes Mitglied der Leitliniengruppe eine individuelle Stimme. Zur Balancierung der Stimmgewichte der beteiligten Fachgesellschaften wurde durch die Mandatträger der Fachgesellschaften jeweils ein Mitglied bestimmt, welches dann eine Zweitstimme – Fachgesellschaftsstimme – hatte. Für die Annahme einer Empfehlung in der Schlussabstimmung war ein Konsensgrad von ≥75% in beiden Abstimmungsgängen (Mandatsträger und Fachgesellschaft) notwendig.

1.3 Zur Definition der akuten respiratorischen Insuffizienz

Die Leitlinie wurde für die Behandlung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz jenseits der Neugeborenenperiode erstellt (ICD-10: ARDS Erwachsene J80._; Lungenödem J81; akutes hyperkapnisches Versagen im Zusammenhang mit COPD: J44._).

Eine einheitliche, international etablierte Definition für die akute respiratorische Insuffizienz (gleichbedeutend: akutes respiratorisches Versagen) existiert jedoch nicht. Allgemein klagen wache Patienten über Luftnot als führendes Symptom. Weitere wichtige klinische Zeichen sind v.a. quantitative (Koma), aber auch qualitative (Delir) Bewusstseinsstörungen.

Zur näheren Charakterisierung der respiratorischen Insuffizienz bildet die Blutgasanalyse zur Messung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks im Blut die Grundlage. Prinzipiell zu unterscheiden sind Hypoxämie (Verminderung des p_aO_2), Hyperkapnie (Erhöhung des p_aCO_2) sowie Mischformen aus beiden Zuständen.

Auch für die Grenzwerte, ab denen eine Hypoxämie bzw. Hyperkapnie vorliegt, gibt es in der Literatur keine einheitlichen, international konsentierten Festlegungen.

Der Normalwert des p_aO_2 – Wertes ist aufgrund der sich im Lauf des Lebens verändernden Ventilations-Perfusions-Verhältnisse in der Lunge altersabhängig. Letztlich kann kein allgemein gültiger Grenzwert für das Vorliegen einer Hypoxämie festgelegt werden. In einem frühen Review der Studien zu physiologischen p_aO_2-Werten des Menschen wurde aus den kumulativen Daten für den erwachsenen Patienten ein physiologischer Referenzbereich zwischen 94 mmHg (95%CI: 84-104 mmHg) für 20-29- Jährige und 74 mmHg (95%CI: 64-84 mmHg) für 80-89-Jährige abgeleitet [413, 398]. Als Hypoxämie ist damit der Nachweis eines p_aO_2 unterhalb des altersabhängigen Referenzbereiches anzusehen.

Als Hyperkapnie wird allgemein der Nachweis eines p_aCO_2 > 6.5kPa (>46mmHg) bezeichnet [398, 151].

Man mag zwar an diesen Grenzwerten eine „Hypoxämie“ oder „Hyperkapnie“ definieren können, jedoch kann daraus nicht die Diagnose „akute hypoxämische“ oder „akute hyperkapnische“ respiratorische Insuffizienz und nachfolgend ggf. die Indikation zur invasiven Beatmung abgeleitet werden. Isolierte Werte Werte für einen Partialdruck können keine sichere Aussage darüber ermöglichen, ob bei dem individuellen Patienten in der konkreten klinischen Situation eine akute, die Funktion einzelner Organe kritisch einschränkende Minderversorgung mit Sauerstoff bzw. Intoxikation mit Kohlendioxid vorliegt.

Im klinischen Alltag werden Patienten aufgrund der subjektiven Annahme der Behandelnden, dass eine letztlich unscharf definierte, akute hypoxämsche/hyperkapnische respiratorische Insuffizienz vorliege, invasiv beatmet.

Vor dem Hintergrund, dass sich die „akute hypoxämische/hyperkapnische respiratorische Insuffizienz“ klinisch nicht eindeutig und vor allem nicht operationalisierbar definieren läßt, schlagen wir vor, die Leitlinie mit ihren Inhalten und Empfehlungen immer dann anzuwenden, wenn das Behandlungsteam annimmt, einen Patienten auf Grund einer akuten hypoxämischen/hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz invasiv beatmen oder ein Extrakorporalverfahren anwenden zu müssen.

Für das Krankheitsbild des ARDS (acute respiratory distress syndrome) hingegen existiert eine im Rahmen mehrerer Konsensuskonferenzen überarbeitete und international etablierte Definition (s.Tab. 1.1) [540]. Diese Definition wurde von der Leitliniengruppe auch den Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit ARDS in dieser Leitlinie zugrunde gelegt.

Definition ARDS („Berlin Definition“) (2012)	
Zeitpunkt	Innerhalb einer Woche nach einem bekannten klinischen Ereignis oder neu aufgetretene oder sich verschlechternde respiratorische Symptome
Bildgebung (Röntgen-Thorax o. CT-Thorax)	Bilaterale Verdichtung/Trübung, die sich nicht allein durch Pleuraergüsse, Kollaps von Lunge bzw. Lungenlappen o. Rundherde erklären lassen
Ursache des Ödems	Lungenversagen ist nicht allein durch akute Herzinsuffizienz o. Hypervolämie erklärbar (objektive Beurteilung zum Auschluss des hydrostatischen Ödems notwendig (z.B. Echokardiografie) , wenn keine ARDS-Risikofaktoren vorhanden)
Oxygenierungs-störung Oberhalb 1000m üNN: P_aO_2/FiO_2 x Luftdruck(in mmHg)/760 ,* PEEP/CPAP bei mildem ARDS auch als noninasive Beatmung	mild: 200 < P_aO_2/F_IO_2 ≤ 300 mmHg und PEEP/CPAP ≥ 5 cm H_2O*
	moderat: 100 < PaO_2/F_IO_2 ≤ 200 mmHg und PEEP ≥ 5 cm H_2O
	schwer: P_aO_2/F_IO_2 ≤ 100 mmHg und PEEP ≥ 5 cm H_2O

Tabelle 1.3: Definition des ARDS [540]

2 Indikationen für die invasive Beatmung

Einleitung

Autor: Rolf Dembinski

Standardtherapie bei schwerer respiratorischer Insuffizienz ist im klinischen Alltag die Intubation und invasive Beatmung. Sie ist eine lebensrettende Maßnahme und gewährleistet im Regelfall einen sicheren Atemweg und eine suffiziente Oxygenierung und Kohlendioxidelimination. Allerdings kann die invasive Beatmung zu Komplikationen, wie z. B. der Ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP), führen. Alternative Behandlungsoptionen bei akuter respiratorischer Insuffizienz stellen die nicht-invasive Beatmung sowie die High-Flow-Sauerstofftherapie dar.

Die nicht-invasive Beatmung (non-invasive ventilation, NIV) beschreibt die Applikation eines positiven Atemwegsdruckes ohne das Einführen eines Endotrachealtubus. Detaillierte Informationen und Therapieempfehlungen zur nichtinvasiven Beatmung sind in der S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ (Registernummer 020 – 004) enthalten [178].

NIV beinhaltet die Atmungsunterstützung durch Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden, kontinuierlichen, positiven Atemwegsdruckes (CPAP, continuous positive airway pressure) sowie andere Formen, die einen positiven exspiratorischen Atemwegsdruck (PEEP, positive end-expiratory pressure) mit einer zusätzlichen, inspiratorischen Druckunterstützung kombinieren. Besonders vorteilhaft ist die NIV bei Erkrankungen, die zum Versagen der Atempumpe führen wie z.B. die COPD, da hier die Atemarbeit durch NIV effektiv übernommen wird. Grundsätzlich kann die NIV auch prähospital im Notarztdienst oder auch in der Notaufnahme durchgeführt werden. Voraussetzungen dafür sind aber entsprechend geschultes Personal und ein engmaschiges Monitoring. Allerdings bietet die NIV keine Sicherung des Atemweges, sodass bei Aspirationsgefahr die invasive Beatmung zu verwenden ist [178].

Weitere absolute Kontraindikationen für NIV sind entsprechend der S3-Leitlinie NIV [178]:

- Fehlende Spontanatmung, Schnappatmung
- Fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege
- Gastrointestinale Blutung oder Ileus
- Nicht-hyperkapnisches Koma

In den letzten Jahren wird auf Intensivstationen zunehmend die “High-Flow-Sauerstofftherapie“ (high flow nasal cannula, HFNC) eingesetzt. Dabei wird erwärmter und befeuchteter Sauerstoff mit hohen Flussraten über eine spezielle Nasenkanüle appliziert. Mit Flussraten von bis zu 60 l/Minute kann so eine bessere Oxygenierung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz erreicht werden. Diese Therapieform ist einfach anwendbar und erscheint komfortabel für den Patienten [568].

Aktuell sind in der klinischen und präklinischen Praxis für die Anwendung einer invasiven Beatmung prinzipiell drei wesentliche Indikationsgebiete abgrenzbar.

1. Akute respiratorische Insuffizienz aufgrund von Gasaustauschstörungen bei Versagen von NIV oder Kontraindikationen für NIV
2. Akute oder drohende Atemwegsverlegung
3. Tiefe Bewusstlosigkeit

Die Leitliniengruppe hat als erste zentrale Fragestellung dieser Leitlinie die Indikationsstellung für die invasive Beatmung im Falle einer Gasaustauschstörung (akute hypoxämische, akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz) unter Beachtung der Anwendungsmöglichkeiten für die obengenannten alternativen Verfahren formuliert.
Weiterhin wurden durch die Leitliniengruppe zwei besondere Patientengruppen (Patienten nach Polytrauma und Patienten mit nicht-heilbaren Erkrankungen) ausgewählt, bei denen die Indikationsstellung zur invasiven Beatmung eine besondere Beachtung erfordert. Diese werden daher nachfolgend in separaten Unterkapiteln behandelt.

2.1 Akute respiratorische Insuffizienz

Autor: Stefan Kluge

2.1.1 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz und ARDS

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

NIV

Da die Fragestellung in der S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ detailliert bearbeitet und beantwortet wurde, sind nachfolgend nur einige exemplarische Studien aufgeführt. Schwierig für die Beurteilung der Evidenz ist die ausgeprägte Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive bzgl. der Ätiologie der respiratorischen Insuffizienz.
So verglichen Antonelli et al. in einer prospektiven, randomisierten Studie NIV mit konventioneller invasiver Beatmung bei 64 Patienten mit akutem hypoxämischem respiratorischen Versagen verschiedener Ätiologien. Dabei war NIV genauso effektiv wie die konventionelle Beatmung im Hinblick auf die Verbesserung des Gasaustausches und war assoziiert mit weniger schweren Komplikationen und einem kürzeren Intensivaufenthalt [21].
Der Stellenwert von NIV beim definierten ARDS ist dagegen unklar, randomisierte kontrollierte Studien fehlen, dies insbesondere, wenn eine Immunsuppression vorliegt. In einer kleinen Studie (n = 40) wurde NIV mit einer Sauerstofftherapie bei Patienten mit mildem ARDS randomisiert verglichen [767]. NIV führte zu einer Absenkung der Atemfrequenz und zu einer besseren Oxygenierung, zudem war die Rate der notwendigen Intubationen in der NIV-Gruppe signifikant geringer. In einer Kohortenstudie wurde der Einsatz von NIV bei 147 Patienten mit ARDS beschrieben [20]. NIV verbesserte den Gasaustausch und vermied eine Intubation bei 79 Patienten (54%). Dabei war die Intubationsvermeidung mit weniger VAP und einer

erniedrigten Intensiv-Sterblichkeit (6% vs. 53%; p < 0,001) assoziiert. Eine hohe Krankheitsschwere (SAPS II >34) und das Vorliegen einer schwereren Oxygenierungsstörung (PaO2/FiO2 ≤ 175 mmHg) waren unabhängig mit einem NIV-Versagen und Notwendigkeit einer Intubation assoziiert.
In der S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ wird ausgeführt, dass für Patientenkollektive gemischter Ätiologie bzgl. der akuten respiratorischen Insuffizienz mehrfach positive Effekte (Intubationshäufigkeit, Sterblichkeit, VAP-Rate) nachgewiesen wurden, diese aber aufgrund der Heterogenität der Ätiologie nur beschränkt zu verallgemeinern sind. Daher wird keine allgemeine Empfehlung zu NIV bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz abgegeben.
Zu Patienten mit mildem ARDS vergibt die Leitliniengruppe der S3-Leitlinie NIV folgende Empfehlung: „[...] In spezialisierten Zentren, unter strengem Monitoring und bevorzugt bei mildem ARDS [141] kann ein Therapieversuch mit NIV unternommen werden ([Oxford Center of Evidence Based Medicine] Level Ib).[...]“

HFNC

In der initialen systematischen Literaturrecherche (Ende 2014) konnten keine qualitativ hochwertigen Studien zur Anwendung von HFNC bei Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz identifiziert werden. Im Jahr 2015 und 2016 wurden jedoch 2 hochwertige RCTs publiziert, welche für die Empfehlung berücksichtigt wurden.
Der Stellenwert der High-Flow-Sauerstofftherapie“ (HFNC) für die Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz wurde im Rahmen einer französischen Multicenterstudie untersucht [235][234]. Hierbei wurden Patienten mit akuter hypoxämischer Insuffizienz (Oxygenierungsindex von ≤ 300 mmHg, keine Hyperkapnie) mit Standard-Sauerstofftherapie, High-Flow-Sauerstofftherapie oder nichtinvasiver Beatmung behandelt. Insgesamt wurden 310 Patienten eingeschlossen, davon hatten 85% eine Pneumonie als Ursache der akuten respiratorischen Insuffizienz (ARI) und 79% bilaterale Infiltrate. Der Mittelwert für die PaO_2/FiO_2-Ratio lag für alle 3 Behandlungsgruppen um 150 mmHg. Die Intubationsrate an Tag 28 (primärer Endpunkt) war 38% in der HFNC-Gruppe, 47% in der Standard-Sauerstofftherapie-Gruppe und 50% in der NIV-Gruppe (p = 0.18). Dabei war bei Patienten mit PaO_2/FiO_2 ≤ 200 mmHg die Intubationsrate signifikant niedriger als in den beiden anderen Behandlungsgruppen. Die Rate der Ventilator-freien Tage war signifikant höher in der HFNC-Gruppe, im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Die hazard ratio für Versterben an Tag 90 war 2,01 (95% Konfidenzintervall, 1,01 – 3,99) mit Standard-Sauerstoff versus High-Flow-Sauerstoff (p = 0.046) und 2,50 (95% Konfidenzintervall 1,31 - 4,78) mit NIV versus High-Flow-Sauerstoff (p = 0.006). Aufgrund des gemischten Patientenkollektivs könnten die Ergebnisse der Studie auf viele Patienten mit akuter hypoxämischer Insuffizienz übertragbar sein. Stärken der Studie sind das multizentrische Design, klar definierte Intubationskriterien und ein Follow-up der Patienten bis zum Tag 90. Als qualitativ nachteilig ist die unzureichende statistische Power in Bezug auf den primären Endpunkt, die Intubationsrate zu beschreiben. Unerklärt bleibt in der Studie, warum in der NIV-Gruppe insgesamt auch im Vergleich zur Standard-O_2-Therapie die Intubationsrate und die Sterblichkeit höher waren, wenngleich entsprechend des Protokolls zwischen den NIV- Phasen mit High-Flow O_2-Therapie behandelt wurde.
Eine weitere multizentrische, randomisierte Studie untersuchte den Effekt von HFNC im Vergleich zu konventioneller Sauerstofftherapie bei 527 Patienten mit geplanter Extubation und niedrigem Risiko einer Reintubation (Oxygenierungsindex 227 mmHg, $PaCO_2$ 39 mmHg in der HFNC-Gruppe) [568]. Der primäre

Endpunkt (Re-Intubation innerhalb der ersten 72 Stunden) wurde dabei häufiger in der konventionellen Gruppe (12,2%) im Vergleich zur HFNC-Gruppe 4,9%) erreicht (p = 0,004). Eine respiratorische Insuffizienz nach Extubation trat zudem in der HFNC-Gruppe signifikant seltener auf (8,3% vs. 14,4%, p = 0,03). In dieser Studie wurden internistische, aber auch viele neurologische und chirurgische Patienten eingeschlossen. Ein hoher Prozentsatz der Re-Intubationen erfolgte aufgrund von nicht-respiratorischen Problemen. Die Qualität der Studie ist durch die fehlende Möglichkeit der Verblindung der Therapiemaßnahme gegenüber den behandelnden Ärzten eingeschränkt.

1	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, Patienten mit schwerem ARDS (PaO_2/FiO_2 ≤ 100 mm Hg) primär invasiv zu beatmen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: Zhan Q et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: A multicenter randomized controlled trial* Crit Care Med. 2012;40(2):455. [767] Antonelli M et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome* Crit Care Med. 2007 Jan;35(1):18-25 [20]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	
2	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, **nur** bei Patienten mit mildem ARDS (PaO_2/FiO_2=201-300 mmHg) in spezialisierten Zentren und unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit NIV zu erwägen	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015 [725] Zhan Q et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: A multicenter randomized controlled trial* Crit Care Med. 2012;40(2):455. [767] Antonelli M et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome* Crit Care Med. 2007 Jan;35(1):18-25 [20] Antonelli et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure N Engl J Med 1998;339:429-35 [21]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

3	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei Patienten mit mildem o. moderatem ARDS (PaO_2/FiO_2=100-300 mmHg) unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur Frat JP et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-96. [235] Hernández G et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Apr 5;315(13):1354-61. doi: 10.1001/jama.2016.2711[304]. Lemiale V et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Oct 27;314(16):1711-9. doi: [382] Stephan F et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial.JAMA. 2015 Jun 16;313(23):2331-9. doi: 10.1001/jama.2015.5213. [646]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

NIV

Die Datenlage zur Anwendung von CPAP bzw. NIV bei der hypoxämischen ARI ist insgesamt schwierig zu bewerten, da Hypoxämie bei einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen als gemeinsames Symptom resultieren kann und nur wenige Studien prospektiv CPAP bzw. NIV an homogenen Kollektiven mit der gleichen Grunderkrankung (z. B. ambulant erworbene Pneumonie oder sekundäres ARDS bei Sepsis) untersucht haben [725]. Aufgrund der unzureichenden und heterogenen Daten kann die Leitliniengruppe keine allgemeine Empfehlung für Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz aussprechen, sondern muss sich auf einzelne Empfehlungen für spezifische Erkrankungssituationen (schweres ARDS, mildes ARDS, immunsupprimierte Patienten, kardiogenes Lungenödem, postoperative Patienten) beschränken.
Die Leitliniengruppe schließt sich hier der S3-Leitlinie NIV mit einer schwachen Empfehlung für die Therapie mit CPAP/NIV bei mildem ARDS an. Die Empfehlung für eine invasive Beatmung bei Vorliegen einer schweren Oxygenierungsstörung basiert aufgrund fehlender Studiendaten auf einem Expertenkonsens. Wichtigste Rationale ist hierbei die nur unter invasiver Beatmung mögliche Anwendung von höheren Atemwegsdrücken, insbesondere von höherem PEEP, welcher eine wichtige Säule der Therapie von schweren Oxygenierungsstörungen darstellt (s. Kapitel 4.1).
Für die Anwendung von NIV im moderaten ARDS existieren keine hochwertigen Untersuchungen, daher wurde keine gesonderte Empfehlung dazu abgegeben. Zu beachten ist das potentielle Risiko bei einer verzögerten Intubation. In einer neueren großen Observationsstudie war NIV assoziiert mit einer höheren Sterblichkeit bei ARDS-Patienten mit einem PaO_2/FiO_2 < 150 mm Hg [50], diese Arbeit wurde aufgrund

aufgrund des späten Veröffentlichungszeitpunktes nicht mehr in die systematische Literaturbewertung einbezogen.

HFNC

Zur High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) wurden für die gleiche Indikation in den letzten 2 Jahren größere randomisierte, kontrollierte Studien publiziert. Aufgrund des positiven Effekts auf das Patientenüberleben und vor dem Hintergrund der indirekten Evidenz der Nicht-Unterlegenheit von HFNC im Vergleich zu NIV/CPAP bei postoperativ kardiochirurgischen Patienten (s. UK 2.1.2) sowie des möglichen Nutzens eines besseren Patientenkomforts vergibt die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung für einen Therapieversuch mit HFNC bei Patienten mit mildem oder moderatem ARDS.

Nennung von Ausnahmen/besondere Patientengruppen

Zur NIV bei Kindern jenseits des Neugeborenenalters mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz oder ARDS schließt sich die Leitliniengruppe der allgemeinen Empfehlung zur Anwendung von NIV im Kindesalter aus der S3-Leitlinie NIV an, nach der die NIV „ [...] bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung der ARI eingesetzt werden [...]“ **kann** [725].

Zur Anwendung von HFNC bei Kindern mit akuter respiratorischer Insuffizienz kann aufgrund bisher fehlender hochwertiger Studiendaten keine Empfehlung abgegeben werden.

2.1.2 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz bei kardiogenem Lungenödem

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Für diese Indikation liegen qualitativ hochwertige Studien vor, die einen Behandlungsvorteil durch CPAP/NIV belegen.

Eine 2010 publizierte Meta-Analyse identifizierte 31 randomisierte Studien mit 2887 Patienten, die CPAP oder nichtinvasive Beatmung bei Patienten mit akutem kardiogenen Lungenödem mit Standardtherapie verglichen hatten [724]. Dabei reduzierte CPAP/NIV sowohl die Sterblichkeit als auch die Rate der Reintubationen. Eine weitere Meta-Analyse wurde 2013 publiziert. Hierbei wurden 32 Studien (2916 Patienten), von denen bereits 25 Studien bei der Meta-Analyse von Weng et al. Berücksichtigung fanden, analysiert. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Krankenhaussterblichkeit und der Rate an Reintubationen unter CPAP/NIV im Vergleich zur Standardtherapie bestehend aus Sauerstoffgabe über Gesichtsmaske, Diuretika, Nitrattherapie und anderen supportiven Maßnahmen [711]. Es zeigten sich keine Differenzen bei der Krankenhausverweildauer. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Evidenz hinsichtlich des Benefits allerdings nur auf kleinen Studien beruht und größere Studien erforderlich sind. Die Qualität der Studien, die in die Analyse der Sterblichkeit mit einbezogen wurden, war hoch. Obwohl einige Studien eine

gewisse Heterogenität aufwiesen, ergab sich keine Beeinflussung der Ergebnisse bei Exklusion von Studien mit geringerer Qualität.

CPAP bewirkt bei kardiogenem Lungenödem das Absenken der kardialen Vor- und Nachlast, die Reduktion der Atemarbeit und eine Verbesserung der Koronarperfusion. In der S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ wird ausgeführt, dass bei Patienten mit hypoxämischer ARI bei kardiogenem Lungenödem möglichst frühzeitig eine CPAP-Therapie begonnen werden sollte [725]. Weiterhin wird ausgeführt, dass bei Patienten mit Lungenödem und Hyperkapnie NIV als Beatmungsform sinnvoll sein kann. Diese Aussage beruht auf pathophysiologischen Überlegungen, im Schrifttum finden sich keine Vorteile einer NIV gegenüber einer CPAP-Behandlung.

Empfehlung

4	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz aufgrund eines kardiogenen Lungenödems einen Therapieversuch mit CPAP (bei zusätzlicher Hyperkapnie primär NIV) durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD005351. [711] Weng CL et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010 May 4;152(9):590-600. [724] Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015. [725] Werdan K et al. S3-Leitlinie Infarktbedingter Kardiogener Schock. 2010 [180]	
Konsensstärke	**Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%**	

Begründung des Empfehlungsgrades

Mehrere Meta-Analysen (s.o.) zeigten eine signifikante Reduktion der Krankenhaussterblichkeit und der Rate an Reintubationen unter CPAP/NIV im Vergleich zur Standardtherapie.

Die S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ empfiehlt eine frühzeitige CPAP-Therapie bei Patienten mit hypoxämischer ARI bei kardiogenem Lungenödem [725].

Aufgrund des sicher nachgewiesenen positiven Effektes von CPAP/NIV in Bezug auf den kritischen Outcome-Parameter Überleben schließt sich die Leitliniengruppe der Aussage der S3-Leitlinie NIV an und vergibt eine starke Empfehlung für die Anwendung von CPAP/NIV bei Patienten mit kardiogenem Lungenödem.

Nennung von Ausnahmen

Die S3 -Leitlinie „Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“ wird aktuell überarbeitet und definierte in ihrer Fassung von 2010 den kardiogenen Schock beim Patienten mit akutem Myokardinfarkt als Kontraindikation für die nichtinvasive Beatmung [180]: **„Beim Infarktpatienten mit kardiogenem Schock sollte der Intubation und invasiven Beatmung der Vorzug vor der nichtinvasiven Beatmung gegeben werden.“** Dieser Empfehlung schließt sich die Leitliniengruppe als Ausnahme von der Empfehlung 2.1. an.

2.1.3 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz postoperativ

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

NIV

Eine 2016 publizierte französische Multicenterstudie randomisierte 293 Patienten mit hypoxämischer ARI nach abdominalchirurgischen Eingriffen zu einer Standard-Sauerstofftherapie oder NIV (Inspirationsdruck 5-15 cm H_2O; PEEP 5-10 cm H_2O) [325]. Eine Reintubation (primärer Endpunkt) war bei 33,1% der Patienten in der NIV Gruppe und bei 45,5% in der Standard-Sauerstofftherapie innerhalb der ersten 7 Tage erforderlich ($p = 0,03$). NIV war assoziiert mit signifikant mehr Tagen ohne invasive Beatmung ($p = 0,04$), derweil weniger Patienten nosokomiale Infektionen in der NIV Gruppe entwickelten ($p = 0,003$). Es gab keine signifikanten Sterblichkeitsdifferenzen. Die Studie war methodisch von hoher Qualität.

Ein systematisches Review der Cochrane Gruppe identifizierte 2015 zwei randomisierte Studien mit insgesamt 269 Teilnehmern, die eine ARI nach abdominalchirurgischen Eingriffen aufwiesen [220]. Die NIV reduzierte im Vergleich zur Standard-Sauerstofftherapie die Rate der Reintubationen, sowie die Intensivverweildauer. Es gab keine Differenzen zwischen beiden Gruppen in Bezug auf Sterblichkeit und Krankenhausverweildauer. Die beiden inkludierten Studien hatten ein hohes Bias-Risiko, die Qualität der Evidenz wurde als niedrig bewertet.

Im Gegensatz zu Patienten mit postoperativer manifester ARI scheint der Benefit von CPAP/NIV zur reinen Prophylaxe von Komplikationen bei stabilen Patienten nur in geringem Maße vorhanden zu sein. Ein weiteres systematisches Review der Cochrane Library aus dem Jahr 2015 untersuchte Studien, die in der unmittelbaren postoperativen Phase nach Lungenresektionen CPAP/NIV zur Prophylaxe von Komplikationen mit konventioneller Therapie verglichen [688]. Es wurden 6 randomisierte Studien (RCTs) und 1 quasi-randomisierte Studie mit insgesamt 436 Patienten identifiziert und ausgewertet. Dabei fand sich kein Vorteil durch die Therapie mit CPAP/NIV für die untersuchten Endpunkte pulmonale Komplikationen, Intubationsrate, Sterblichkeit, Antibiotikaverbrauch, Intensiv- und Krankenhausverweildauer. Vier der sieben inkludierten Studien hatten ein niedriges Bias-Risiko, drei ein hohes Bias-Risiko. Die Qualität der Evidenz wurde dabei als sehr niedrig bis moderat beschrieben.

Eine 2013 publizierte Meta-Analyse identifizierte 14 Studien mit 1211 Patienten, die CPAP/NIV mit Standardtherapie bei Patienten nach kardio- oder thoraxchirurgischen Eingriffen verglichen [471]. Dabei wurden sowohl Studien eingeschlossen, bei denen CPAP/NIV prophylaktisch angewendet wurde ($n = 12$), als auch Studien bei denen CPAP/NIV aufgrund einer ARI angewendet wurde ($n = 2$). CPAP/NIV war assoziiert mit einer signifikant reduzierten Intubationsrate, kürzeren Krankenhausverweildauer, reduzierten Sterblichkeit sowie mit einer verbesserten Oxygenierung. Dabei war die Qualität der inkludierten Studien

niedrig bis moderat, es ergab sich vor allem bei den gewählten Endpunkten eine deutliche Heterogenität. Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich vor allem bei den Studien, bei denen CPAP/NIV aufgrund einer ARI oder bei vorliegendem hohem Risiko für pulmonale Komplikationen eingesetzt worden war, ein Benefit im Gegensatz zu Studien, bei denen die Therapie mit CPAP/NIV rein prophylaktisch eingesetzt worden war.
Die S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ empfiehlt einen frühzeitigen Einsatz von CPAP bzw. NIV bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine postoperative hypoxämische ARI unmittelbar nach der Extubation [725].

HFNC (High flow nasal cannula – High-Flow- Sauerstofftherapie über nasale Kanüle)

Die **HFNC** wurde überwiegend bei kardiochirurgischen Patientengruppen untersucht. In der einzigen methodisch hochwertigen RCT (Nichtunterlegenheitsstudie) mit postoperativen Patienten wurden 830 Patienten mit akuter hypoxämischer Insuffizienz (Oxygenierungsindex 196 mmHg in der HFNC-Gruppe) nach kardiochirurgischem Eingriff randomisiert zu High-Flow-Sauerstofftherapie (50 L/min mit 50% Sauerstoff) oder nichtinvasiver Beatmung (pressure support 8 cm H2O + PEEP 4 cm H2O) für mindestens 4 Stunden pro Tag [646].
Bezüglich relevanter Endpunkte (Therapieversagen, Intensivstations-Sterblichkeit, Dyspnoe, PaO2/FiO2, Atemfrequenz) ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Lediglich Druckstellen traten seltener in der HFNC-Gruppe auf.
Als indirekte Evidenz zum Stellenwert der High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) werten wir die Daten, die im Rahmen einer französischen Multicenterstudie erhoben wurden [235]. Hierbei wurden Patienten mit akuter hypoxämischer Insuffizienz (Oxygenierungsindex von ≤ 300 mmHg, keine Hyperkapnie) mit Standard-Sauerstofftherapie, High-Flow-Sauerstofftherapie oder nichtinvasiver Beatmung behandelt. Für die Gruppe der HFNC- behandelten Patienten wurde im Vergleich zu Standard-O_2- und auch zur NIV – Therapie eine längere beatmungsfreie Behandlungszeit und ein verbessertes Überleben nach 90 Tagen beschrieben.

Empfehlung

5	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz nach chirurgischen Eingriffen (Herz-, Thorax-, Abdominalchirurgie) und fehlenden Kontraindikationen für NIV einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur Jaber S et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Apr 5;315(13):1345-53. [325] Faria D et al. Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure following upper abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 5;10:CD009134. [220]	

	Torres MF et al. Non-invasive positive pressure ventilation for prevention of complications after pulmonary resection in lung cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 25;(9):CD010355. [688] Olper L et al. Effects of non-invasive ventilation on reintubation rate: a systematic review and meta-analysis of randomised studies of patients undergoing cardiothoracic surgery. Crit Care Resusc. 2013 Sep;15(3):220-7. [471] Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015. [725]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 97% Fachgesellschaften: 100%	
6	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, alternativ zur NIV, bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz nach kardiochirurgischen Eingriffen einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur Stephan F et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial.JAMA. 2015 Jun 16;313(23):2331-9. doi: 10.1001/jama.2015.5213. [646] Frat JP et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-96 [235]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

NIV

Mehrere Meta-Analysen und eine große RCT zeigten eine signifikante Reduktion der Rate an Re-Intubationen unter NIV im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit postoperativer akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz. Dabei zeigte sich in einer Meta-Analyse bei kardiochirurgischen Patienten auch eine reduzierte Sterblichkeit in der NIV-Gruppe. Kein Vorteil zeigte sich, wenn CPAP/NIV in der unmittelbaren postoperativen Phase rein prophylaktisch angewendet wurde.

Aufgrund des belegten Nutzens der Vermeidung einer Re-Intubation vergibt die Leitliniengruppe trotz der insgesamt eingeschränkten Qualität der Evidenz in Abwägung von möglichem Nutzen und Risiko eine starke Empfehlung für die Anwendung der NIV bei postoperativer akuter respiratorischer Insuffizienz und schließt sich so der Einschätzung, wie sie in der S3-Leitlinie NIV formuliert ist, an.

HFNC

Zur Anwendung der HFNC bei postoperativer akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz wurde in der bisher einzigen hochwertigen RCT eine Nichtunterlegenheit der HFNC im Vergleich zur NIV nachgewiesen. Weiterhin ergeben sich aus der beschriebenen Studie im Sinne indirekte Evidenz Hinweise auf Vorteile einer HFNC-Anwendung bei Patienten mit akutem hypoxämischem respiratorischen Versagen. Aus Sicht der Patienten scheint die HFNC im Vergleich zu NIV einen höheren Komfort zu bieten. In der Abwägung des Nutzens (v.a. Patientenkomfort) gegenüber den fehlenden Hinweisen für Schaden (Nachweis

der Nichtunterlegenheit in Bezug auf die kritischen Endpunkte (Sterblichkeit, Therapieversagen u.a.) vergibt die Leitliniengruppe bei gleichzeitig noch geringer Qualität der Evidenz eine schwache Empfehlung für die Anwendung von HFNC bei kardiochirurgischen Patienten mit postoperativ auftretendem akuten hypoxämischem respiratorischen Versagen.

Nennung von Ausnahmen/besondere Patientengruppen

Zu beachten ist allerdings, dass eine gastrointestinale Blutung oder ein Ileus eine absolute Kontraindikation für NIV darstellt. Zur NIV bei Kindern jenseits des Neugeborenenalters mit postoperativer akuter respiratorischer Insuffizienz schließt sich die Leitliniengruppe der allgemeinen Empfehlung zur Anwendung von NIV im Kindesalter aus der S3-Leitlinie NIV an, nach der die NIV „[...] bei Kindern und Jugendlichen zur Behandlung der ARI eingesetzt werden [...]“ kann [725]. Zur Anwendung von HFNC bei Kindern mit postoperativer akuter respiratorischer Insuffizienz kann aufgrund fehlender hochwertiger Studiendaten keine Empfehlung abgegeben werden.

2.1.4 Akute hypoxämische respiratorische Insuffizienz bei immunsupprimierten Patienten

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

In mehreren kleineren prospektiven, randomisierten Studien bei immunsupprimierten Patienten mit ARI wurde NIV mit invasiver Beatmung oder Sauerstoff verglichen. Hierbei zeigte sich, dass NIV mit reduzierter Intensivstations-Sterblichkeit, Intubationsrate, und Intensivstations-Verweildauer assoziiert war [310, 19].
Im Gegensatz dazu konnte eine große 2015 publizierte französische Multicenterstudie keine Reduktion der 28-Tage Sterblichkeit gegenüber Sauerstofftherapie nachweisen [382]. Die Studie untersuchte den Nutzen der NIV bei immunsupprimierten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz. Es wurden 191 Patienten zur NIV-Gruppe und 183 zur Sauerstofftherapiegruppe randomisiert. Dabei erhielten 44% der Patienten in der Sauerstofftherapiegruppe High-Flow-Sauerstofftherapie. Der primäre Endpunkt, die 28-Tage Sterblichkeit, war zwischen beiden Gruppen nicht different. Es zeigten sich zudem keine signifikanten Differenzen im Hinblick auf nosokomiale Infektionen, Beatmungsdauer oder Intensiv- oder Krankenhausverweildauer.

In der S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ wird ausgeführt, dass bei (hämato-) onkologischen, immunsupprimierten Patienten und bei Patienten mit AIDS und Pneumocystis-Pneumonie mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz der Einsatz von CPAP/NIV zur Vermeidung der Intubation und Verbesserung der Oxygenierung unter Beachtung der Kontraindikationen und Abbruchkriterien erwogen werden kann [725].

Empfehlung

7	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei immunsupprimierten Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz einen Therapieversuch mit NIV durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur Hilbert G et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001 Feb 15;344(7):481-7 [310] Antonelli M et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA. 2000 Jan 12;283(2):235-41. [19] Lemiale V et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Oct 27;314(16):1711-9. doi: [382] Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015. [725]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	
8	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, alternativ zur NIV, bei immunsupprimierten Patienten mit akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz einen Therapieversuch mit High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur Lemiale V et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Oct 27;314(16):1711-9. doi: [382]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Für die Anwendung von NIV bei immunsupprimierten Patienten mit akutem respiratorischem Versagen konnte in früheren Studien eine relevante Beeinflussung von kritischen Outcome-Variablen (reduzierte Intensiv-Sterblichkeit, Intubationsrate und Intensivverweildauer) durch NIV gezeigt werden. Allerdings waren die Fallzahlen relativ klein und es handelte sich um monozentrische Studien. Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer qualitativ hochwertigeren, 2015 publizierten multizentrischen, randomisierten Studie, welche im Gegensatz keine Unterschiede bei entsprechenden Endpunkten nachwies.

Trotz der uneinheitlichen Studienergebnisse vergibt die Leitliniengruppe aufgrund des möglichen Nutzens der Vermeidung einer Intubation gegenüber der fehlenden Hinweise für einen Schaden eine schwache Empfehlung für die Anwendung von NIV bei immunsupprimierten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz.

Aufgrund der in der Multicenter-Studie enthaltenen Patienten mit HFNC vergibt die Leitliniengruppe trotz aktuell noch geringer direkter Evidenz eine schwache Empfehlung für die Anwendung von HFNC für diese Patienten. Diese begründet sich wiederum in möglichem Nutzen (verbesserter Komfort) und geringem Risiko (indirekte Evidenz aus Studien zur HFNC zu akuter respiratorischer Insuffizienz s.u.) für unsere Patienten.

Nennung von Ausnahmen/Patientengruppen

Zur NIV bei immunsupprimierten Kindern jenseits des Neugeborenenalters mit akuter respiratorischer Insuffizienz schließt sich die Leitliniengruppe der entsprechenden Empfehlung aus der S3-Leitlinie NIV an, nach der die „[...]Therapie der ARI mit NIV [...] versucht werden [...]“ kann [725]. Zur Anwendung von HFNC bei immunsupprimierten Kindern mit akuter respiratorischer Insuffizienz kann aufgrund bisher fehlender hochwertiger Studiendaten keine Empfehlung abgegeben werden.

2.1.5 Akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz

Hintergrundinformationen

Bei akut exazerbierter COPD mit Hyperkapnie sowie einer respiratorischen Azidose und einem pH < 7,35 stellt die NIV eine klinisch breit etablierte Therapiemaßnahme dar.

Beschreibung der Evidenz

Für diese Indikation liegen qualitativ hochwertige Studien vor, die einen Behandlungsvorteil durch NIV belegen. In einer Meta-Analyse mit 14 verschiedenen randomisierten Studien wurde eine Standardtherapie mit NIV plus Standardtherapie bei Patienten mit exazerbierter COPD und Hyperkapnie (pCO_2 > 45 mmHG) verglichen [536]. Unter NIV fand sich eine signifikant erniedrigte Intubationsrate und Sterblichkeit. Die in dieser Meta-Analyse eingeschlossenen Studien waren von guter Qualität, die Heterogenität war niedrig.

In der S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ wird ausgeführt, dass NIV bei der Indikation „leicht- bis mittelgradige AECOPD“ mit pH 7,30–7,35 frühzeitig eingesetzt werden sollte. Aber auch bei Patienten mit schwergradiger respiratorischer Azidose (pH <7,30) kann ein Therapieversuch mit NIV als Alternative zur invasiven Beatmung unternommen werden [725]. In gleicher Weise lautet auch die Empfehlung der unter Nutzung der GRADE- Methodik entwickelten interdisziplinären Leitlinie der British Thoracic Society zur Therapie des akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagens [151].

Empfehlung

9	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, beim akuten hyperkapnischen Versagen aufgrund einer COPD-Exazerbation mit arteriellen pH-Werten von unter 7.35 NIV anzuwenden.	
Qualität der Evidenz **++++**	Literatur: Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015. [725] Davidson AC, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults Thorax 2016;71:ii1–ii35. [151] Ram FS et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD004104. Review [536]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Für die nichtinvasive Beatmung bei akutem hyperkapnischem Versagen auf dem Boden einer COPD-Exazerbation konnten viele Studien von guter Qualität einen signifikanten Effekt auf eine Vielzahl von relevanten Endpunkten wie der Sterblichkeit zeigen. Daher schließt sich die Leitliniengruppe in Abwägung von Nutzen und Schaden der Aussage der NIV-Leitlinie sowie der Leitlinie der British Thoracic Society an und vergibt für die Anwendung von NIV bei Patienten mit akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen aufgrund einer COPD-Exazerbation eine starke Empfehlung.

Nennung von Ausnahmen

Zur nichtinvasiven Beatmung beim akut exazerbierten Asthma kann aufgrund der limitierten Daten keine Empfehlung abgegeben werden [390].

2.2 Polytrauma

Autoren: Rolf Dembinski, Maximilian Ragaller

Einleitung

Ein Polytrauma geht häufig mit einem Schädel-Hirn-Trauma und einem Thoraxtrauma einher, dabei kann das Schädel-Hirn-Trauma (SHT) zu einer zentral bedingten Hypoventilation bzw. Apnoe führen und durch eine Vigilanzstörung mit Einschränkung der Schutzfunktionen ein Aspirationsrisiko darstellen. Das Thoraxtrauma kann bei Rippen- und Sternumfrakturen die Atemmechanik beeinträchtigen, zudem

verursachen atemabhängige Schmerzen häufig ebenfalls eine Hypoventilation. Schließlich kann die direkte Schädigung von Pleura und Lungenparenchym Pneumothoraces, Hämatothoraces und Lungenkontusionen verursachen und damit zu einer erheblichen Reduktion der alveolären Gasaustauschfläche mit entsprechender Störung des pulmonalen Gasaustausches führen [179].

Die invasive Beatmung beim Polytrauma dient daher der Sicherstellung des Atemwegs, einer ausreichenden Ventilation mit suffizienter CO_2-Elimination und einer Stabilisierung der alveolären Gasaustauschfläche mit ausreichender Oxygenierung. Natürlich stellen auch anderweitige schwere Verletzungen sowie eine ausgeprägte hämodynamische Instabilität eine Indikation zur invasiven Beatmung dar. Hier ermöglicht die invasive Beatmung mit Analgosedierung eine Stressabschirmung sowie die Vorbereitung auf eine operative Versorgung. Diese Ziele müssen bereits am Unfallort außerhalb des Krankenhauses beachtet werden und gegenüber den möglichen Risiken der außerklinischen Einleitung einer invasiven Beatmung abgewogen werden. In der S1 Leitlinie *Prähospitale Notfallnarkose beim Erwachsenen* (AWMF-Register Nr. 001/030) aus dem Jahre 2015 sind die Ziele der prähospitalen Notfallnarkose zusammengefasst [174].

Die Indikation zur invasiven Beatmung beim Polytrauma kann auf Grundlage wiederholter Kontrollen von Vigilanz, Atemmechanik, pulmonalem Gasaustausch und Hämodynamik in Zusammenschau mit dem Verletzungsmuster gestellt werden. Neben der Aspirationsgefahr im Rahmen der Intubation müssen bei Einleitung einer invasiven Beatmung das Vorliegen von Pneumothoraces und Hypovolämie beachtet werden, um die Entwicklung eines Spannungspneumothorax bzw. einer Kreislaufdepression durch die invasive Beatmung zu vermeiden.

Für die klinische Praxis gilt es bei polytraumatisierten Patienten zu überlegen, ob mit dem Einsatz von NIV mögliche Komplikationen der invasiven Beatmung, wie zum Beispiel die Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie, vermieden werden können. Die Auswahl der Patienten sowie der richtige Zeitpunkt zum Abbruch der nicht-invasiven Beatmung sind ebenfalls vor allem von der Vigilanz und dem Vorhandensein von Schutzreflexen sowie vom Ausmaß der Verletzung, insbesondere eines Schädel-Hirntraumas abhängig.

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf den Einsatz einer invasiven Beatmung im Vergleich zur Sauerstoffgabe auf der einen und NIV auf der anderen Seite. In der Literaturanalyse wurden Arbeiten zum Einsatz von Atemwegshilfen wie Larynxmasken oder Larynxtuben explizit nicht berücksichtigt.

Grundlage der folgenden Empfehlungen ist unter anderem die S3 Leitlinie *Polytrauma und Schwerverletzten-Behandlung* [179] in ihrer aktualisierten Version 07/2016. Nicht berücksichtigt wurde die S2k Leitlinie *Schädelhirntrauma im Kindesalter* [260] aus dem Jahr 2011, da sie nur bis zum 13.02.2016 gültig war und keine relevanten zusätzlichen Informationen liefert.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Invasive Beatmung

Die Sicherung und Kontrolle von Atmung und Atemweg durch die Einleitung einer invasiven Beatmung nimmt beim Polytrauma mit instabiler kardiopulmonaler Situation und/oder eingeschränkter Vigilanz einen zentralen Stellenwert ein. So findet sich in den entsprechenden deutschsprachigen Leitlinien (S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung, S2e-Leitlinie Schädelhirntrauma, S1-Leitlinie Prähospitale Notfallnarkose) auf Grund pathophysiologischer Überlegungen ein hoher Empfehlungsgrad für den Einsatz invasiver Beatmung in den o.g. Situationen, obwohl dazu keine Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien vorliegen. Insbesondere die genannten Grenzwerte der kardiorespiratorischen und neurologischen Funktionen von Polytraumapatienten sind nicht entsprechend belegt [179, 176, 174].

Die Studienlage zur Fragestellung der Indikation und Durchführung der Intubation und invasiven Beatmung bei Patienten mit Polytrauma ist in den genannten Leitlinien umfassend analysiert.

Die im Folgenden diskutierten Studien stellen lediglich einen illustrierenden Auszug aus der Gesamtheit der in der S3-Leitlinie Polytrauma bearbeiteten Literatur zu diesem Thema dar, welcher keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, sie entstammen aber der eigenen systematischen Literaturrecherche. Ebenso wurde auf eine erneute ausführliche Qualitätsanalyse zur Vermeidung von Redundanz zur genannten Leitlinie verzichtet, gleichwohl belegen die angeführten Studien die hierzu insgesamt niedrige Qualität der Evidenz, da es sich meist um retrospektiv-observationale Studien (Fallserien, Fall-Kontroll-Studien) handelt.

Während der Nutzen einer invasiven Beatmung bei den genannten Indikationen generell nicht bestritten ist, sind der optimale Zeitpunkt sowie die Einleitung und Kontrolle der invasiven Beatmung durch nicht ärztliches Personal Gegenstand von Kontroversen.

Grundsätzlich lassen Studienergebnisse vermuten, dass die frühzeitige Kontrolle über Atmung und Atemwege von polytraumatisierten Patienten positive Effekte auf den Krankheitsverlauf haben kann: So identifizieren Bushby und Mitarbeiter in einer australischen retrospektiven Fallstudie mit Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit entsprechend der Trauma and Injury Severity Scores (TRISS) von 322 Patienten mit schwerem stumpfen Thoraxtrauma die Intubation neben der Thoraxdrainage als entscheidenden Faktor für das Überleben von Patienten mit niedriger Überlebenswahrscheinlichkeit [95]. In einer älteren Analyse von 1223 Traumapatienten in Deutschland findet sich ebenfalls ein Vorteil für die präklinische Intubation, insbesondere bei Thorax- und Abdomenverletzungen [549].

Auch Daten im Zusammenhang mit der Intubation von Patienten mit instabilen HWS Verletzungen lassen sich als Vorteil einer notärztlichen Intubation werten [739, 494]. Schließlich lässt eine ältere prospektiv observationale Fall-Kontrollstudie aus dem Jahr 1994 vermuten, dass sich der Krankheitsverlauf von Traumapatienten durch die zügige Einleitung einer invasiven Beatmung innerhalb von 2 Stunden nach dem Trauma verbessern lässt [694].

Einschränkend muss festgestellt werden, dass auch bei notärztlicher Versorgung von Polytraumapatienten ein relevant hoher Anteil der Patienten bei Ankunft in der Notaufnahme hyperventiliert ist. Eine entsprechende Beobachtung machten Helm und Mitarbeiter in einer deutschen prospektiv observationalen Studie, in der sie bei 43% der insgesamt 104 präklinisch notärztlich intubierten Traumapatienten bei Ankunft in der Notaufnahme des Krankenhauses eine Hypokapnie mit einem $PaCO_2 < 35$ mmHg fanden [294].

Entscheidende Risikofaktoren für negative Effekte von Intubation und invasiver Beatmung sind ein geringer Ausbildungs- und Erfahrungsstand des medizinischen Personals. In diesem Zusammenhang ist die Organisation des Rettungsdienstes in Deutschland, der eine notärztliche Versorgung am Unfallort vorsieht, im Vergleich zu anderen Ländern, in denen die präklinische Versorgung ausschließlich durch medizinisches Hilfspersonal (Paramedics) durchgeführt wird, für die Diskussion um eine präklinische Intubation entscheidend. So finden sich in zahlreichen Studien negative Effekte einer präklinischen Intubation durch Paramedics bzw. nicht-ärztliches Personal [718, 154, 201, 649]. Demgegenüber finden sich in klinischen Studien trotz eines schwierigen Atemweges in bis zu 18% der Fälle erfolgreiche Intubationen durch anästhesiologische Notärzte in mehr als 98% [179].

In der Zusammenschau legen die klinischen Studien nahe, dass die Einleitung einer invasiven Beatmung durch entsprechend qualifiziertes Personal bei Polytraumapatienten mit respiratorischer Insuffizienz grundsätzlich sinnvoll ist. Hierbei muss bedacht werden, dass sich eine respiratorische Insuffizienz auch sekundär im Rahmen einer Hyperventilation zur Kompensation einer metabolischen Azidose entwickeln kann und damit nicht immer direkt auf ein Thoraxtrauma zurückzuführen ist [149].

Nicht-invasive Beatmung bei Thoraxtrauma

Im Gegensatz zur Frage nach dem Stellenwert der präklinischen Intubation lässt sich die Indikation zur NIV beim Polytrauma immerhin anhand der Studienergebnisse dreier, wenn auch kleinerer, randomisierter kontrollierter Single-Center Studien diskutieren, die den Einsatz der NIV klinisch untersuchten.

Im Vergleich zur Gabe von Sauerstoff allein findet sich in der jüngsten dieser Studien an jeweils 25 Patienten mit Thoraxtrauma ein signifikanter Vorteil der NIV im Sinne einer niedrigeren Intubationsrate von 12% vs. 40%, der zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie vor Einschluss der geplanten 86 Patienten führte [302].

Im Vergleich zur primär invasiven Beatmung zeigt sich in der zweiten Studie von Gunduz und Mitarbeitern aus dem Jahr 2005 bei 21 nicht-invasiv beatmeten Patienten mit Thoraxtrauma im Vergleich zu 22 intubierten Patienten neben einer geringeren Pneumonierate sogar eine niedrigere Sterblichkeit von 9% vs. 33% [281]. Allerdings fehlt in dieser Studie der Vergleich des Verletzungsschweregrades der beiden Gruppen, zudem wurden 7 Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz mit einer Atemfrequenz > 25/min, einer Sauerstoffsättigung < 90% bzw. einem $PaO_2/F_iO_2 \leq 200$ mmHg und 2 Patienten mit hämodynamischer Instabilität sofort intubiert.

In der dritten randomisierten kontrollierten Studie von Bolliger und Mitarbeitern aus dem Jahr 1990 finden sich für die nicht-invasive im Vergleich zu invasiver Beatmung bei insgesamt 69 Patienten mit Thoraxtrauma ebenfalls Vorteile im Sinne einer Reduktion der Intensiv- und Krankenhausbehandlungsdauer sowie bei der Pneumonierate. Hier zeigt sich allerdings auch ein deutlicher Unterschied beim Verletzungsschweregrad, der in der invasiv beatmeten Gruppe deutlich höher war. Schließlich ist die Bedeutung der Ergebnisse aus

heutiger Sicht limitiert, weil in dieser Gruppe kein Weaning-Protokoll genutzt wurde und die Patienten so unter Umständen länger als notwendig invasiv beatmet blieben [69].

10	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei polytraumatisierten Patienten mit Apnoe oder Schnappatmung (Atemfrequenz < 6) präklinisch eine Notfallnarkose, eine endotracheale Intubation und eine invasive Beatmung durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur S3 Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung Version 07/2016, AWMF [179] S2e Leitlinie Schädelhirntrauma im Erwachsenenalter 2015, AWMF [176] S1 Leitlinie Prähospitale Notfallnarkose beim Erwachsenen 2015, AWMF [174]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	
11	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Bei polytraumatisierten Patienten schlagen wir bei folgenden Indikationen präklinisch eine Notfallnarkose, eine endotracheale Intubation und eine invasive Beatmung vor: • Hypoxie (SpO_2 < 90 %) trotz Sauerstoffgabe und nach Ausschluss eines Spannungspneumothorax • schweres SHT (GCS < 9) • traumaassoziierte hämodynamische Instabilität (Systol. Blutdruck < 90 mmHg, altersadaptiert bei Kindern) • schweres Thoraxtrauma mit respiratorischer Insuffizienz (Atemfrequenz ≥ 30/min, altersadaptiert bei Kindern)	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur S3 Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung Version 07/2016, AWMF [179] S2e Leitlinie Schädelhirntrauma im Erwachsenenalter 2015, AWMF [176] S1 Leitlinie Prähospitale Notfallnarkose beim Erwachsenen 2015, AWMF [174] Primärstudien (Auswahl): Bushby N, Fitzgerald M, Cameron P, Marasco S, Bystrzycki A, Rosenfeld JV, Bailey M: Prehospital intubation and chest decompression is associated with unexpected survival in major thoracic blunt trauma. Emerg Med Australas. 2005 17(5-6):443-9 [95] Regel G, Stalp M, Lehmann U, Seekamp A: Prehospital care, importance of early intervention on outcome. Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 1997;110:71-6 [549] Trupka A, Waydhas C, Nast-Kolb D, Schweiberer L: Early intubation in severely injured patients. Eur J Emerg Med. 1994 1(1):1-8 [694] Oswalt JL, Hedges JR, Soifer BE, Lowe DK: Analysis of trauma intubations. Am J Emerg Med. 1992 Nov;10(6):511-4 [477] Patterson H: Emergency department intubation of trauma patients with undiagnosed cervical spine injury. Emerg Med J 2004 21(3):302-5 [494]	

	Wright SW, Robinson GG 2nd, Wright MB: Cervical spine injuries in blunt trauma patients requiring emergent endotracheal intubation. Am J Emerg Med. 1992 10(2):104-9 [739]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	
12	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, bei polytraumatisierten Patienten mit Thoraxtrauma bei moderater Hypoxie (SpO2 ≥90%) trotz adäquater Analgesie und suffizienter O_2-Insufflation nach Ausschluss von Kontraindikationen auf der Intensivstation einen Therapieversuch mit nicht-invasiver Beatmung zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur S3 Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung Version 07/2016, AWMF [179] S1 Leitlinie Prähospitale Notfallnarkose beim Erwachsenen 2015, AWMF [174] Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P, Cuena R, Pedrosa A, Ortiz R, Hiradier P: Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. Chest 2010 137(1):74-80 [302] Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M, Inanoglu K, Akman H: A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. Emerg Med J 2005 22(5):325-9 [281] Bolliger CT, Van Eeden SF: Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. Chest 1990 97(4):943-8 [69] Gregoretti C, Beltrame F, Lucangelo U, Burbi L, Conti G, Turello M, Gregori D: Intensive Care Med. 1998 24(8):785-90. Physiologic evaluation of non-invasive pressure support ventilation in trauma patients with acute respiratory failure [274]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Invasive Beatmung

Die Leitliniengruppe schließt sich den Empfehlungen der S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung sowie der S1-Leitlinie Prähospitale Notfallnarkose an und vergibt aufgrund der hohen klinischen Relevanz einen starken Empfehlungsgrad für die Empfehlung zur Einleitung einer invasiven Beatmung bei Apnoe o. Schnappatmung im Sinne eines Expertenkonsens.

Für die anderen angegebenen Grenzwerte bzw. Indikationen (Empfehlung 2.2.2) wurde entsprechend der Datenlage ebenfalls anschließend an die genannten Leitlinien nur eine schwache Empfehlung auf Grundlage einer niedrigen Qualität der Evidenz für eine Intubation und invasive Beatmung ausgesprochen, da diese nach Ansicht der Expertengruppe im Vergleich zum Vorliegen von Schnappatmung oder Apnoe weniger zwingend und damit weniger eindeutig zur akuten Lebensrettung notwendig ist, bei gleichzeitig nachgewiesenem Risiko der Intervention (Fehlintubation, Zunahme der hämodynamischen Instabilität).

Nichtinvasive Beatmung bei Thoraxtrauma

Zusammenfassend ergibt sich aus den Studienergebnissen ein Anhalt dafür, dass ein Therapieversuch mit NIV auf der Intensivstation bei polytraumatisierten Patienten mit leichtem oder moderatem Thoraxtrauma gerechtfertigt ist. Der empfohlene Grenzwert einer Sauerstoffsättigung von >90% wurde in Abgrenzung zur o.g. Empfehlung, bei <90% eine invasive Beatmung einzuleiten, gewählt. Die NIV muss dabei unter engmaschiger Kontrolle der kardiorespiratorischen Funktion auf der Intensivstation erfolgen und von einer

adäquaten Schmerztherapie begleitet werden, sie darf jedoch eine indizierte invasive Beatmung nicht verzögern. Diese Empfehlung entspricht den Empfehlungen der S3 Leitlinie *Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz* gestützt [725].

Insbesondere beim Einsatz von NIV bei Thoraxtrauma müssen die allgemein anerkannten Kontraindikationen, wie sie in der S3 Leitlinie *Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz* [725] formuliert werden, beachtet werden.

Nennung von Ausnahmen

Mögliche Ausnahmen der Empfehlung beziehen sich auf präklinische Situationen, in denen die erfolgreiche Intubation zur Etablierung einer invasiven Beatmung nach individueller Beurteilung fraglich erscheint: Je geringer die Erfahrung und der Ausbildungsstand des medizinischen Personals, je schwieriger die Intubationsverhältnisse, je stabiler der Patient und je kürzer der zu erwartende Transport in die nächste Klinik sind, desto eher ist ein Verzicht auf eine präklinische Intubation gerechtfertigt [179].

Kinder jenseits des Neugeborenenalters

Hinsichtlich des Stellenwerts der invasiven Beatmung von polytraumatisierten Kindern liegen keine Ergebnisse kontrollierter Studien vor, so dass die Leitliniengruppe diesbezüglich keine Empfehlungen aussprechen kann. Es ist aber davon auszugehen, dass die Prinzipien der Indikationsstellung und Durchführung der invasiven Beatmung von Kindern mit denen Erwachsener grundsätzlich vergleichbar sind.

Unterschiede ergeben sich zum einen bei der Diagnostik und Beurteilung insbesondere neurologischer Defizite, weshalb hier spezielle Scores wie der pädiatrische GCS empfohlen werden [456]. Zum anderen muss die Entscheidung zur Intubation und Einleitung einer invasiven Beatmung noch kritischer als bei Erwachsenen geprüft werden, da die Erfahrungen in der Intubationstechnik meist geringer als bei Erwachsenen sind.

2.3 Akute respiratorische Insuffizienz bei Patienten mit nicht heilbaren Erkrankungen

Helmuth Frohnhofen, Falk Fichtner

Einleitung

Eine palliativmedizinische Behandlung ist bei weit fortgeschrittenen und nicht mehr heilbaren Erkrankungen indiziert. Das allgemeine Ziel der palliativmedizinischen Behandlung ist der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und Angehörigen durch Linderung und Prävention von Symptomen und

Leiden. Dabei muss bei jeder intendierten Maßnahme immer zwischen deren Nutzen und dem Risiko bzw. einer zusätzlichen Belastung für den Patienten abgewogen werden .

Das Ziel einer palliativmedizinischen Versorgung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ist die Symptomlinderung, insbesondere die Linderung von Luftnot [177], der Erhalt einer adäquaten Hirnleistung (Kognition) und der Kommunikationsfähigkeit [145].

Dabei hebt die S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ hervor, dass das Symptom Luftnot bzw. Atemnot eine subjektive Erfahrung ist und objektive Messverfahren gerade in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien unzureichend mit der vom Patienten oder dem betreuenden Personal bzw. den Angehörigen wahrgenommenen Symptomatik korrelieren. Daraus resultiert die Empfehlung, die Atemnot der Patienten durch die subjektive Beurteilung bzw. durch Fremdeinschätzung zu erfassen (Empfehlung 5.1 und 5.4: Empfehlungsgrad „soll“, Evidenzlevel: Expertenkonsens) (S3-Leitlinie Palliativmedizin 2015 [177]).

Einer durch den Patienten empfundenen Atemnot liegt nicht zwangsläufig eine akute respiratorische Insuffizienz zugrunde. Daher ist in jedem Fall zunächst eine Ursachensuche notwendig (Empfehlung 5.5, Empfehlungsgrad „soll“, Evidenzlevel: Expertenkonsens) (S3-Leitlinie Palliativmedizin [177]). Wie oben ausgeführt, sollen alle Maßnahmen zur ursächlichen und symptomatischen Behandlung einer Luftnot von Patienten mit nicht heilbaren Erkrankungen einer sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Belastung/Risiko für den individuellen Patienten unterzogen werden.

Symptomatische Maßnahmen, welche bei Atemnot aufgrund von akuter respiratorischer Insuffizienz neben der medikamentösen Therapie mit Opioiden und ggf. Benzodiazepinen angewendet werden können, sind die Sauerstoffgabe sowie die nicht-invasive und invasive Beatmung. In der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ betonen die Autoren die Bedeutung einer frühzeitigen vorbereitenden Kommunikation zu Klärung der Wünsche des Patienten bzgl. potentieller Maßnahmen zur Symptomkontrolle bei Atemnot (S3-Leitlinie Palliativmedizin 2015 [177]).

In den folgenden Abschnitten sollen die Therapieoptionen Sauerstofftherapie und nichtinvasive Beatmung bei Patienten mit nichtheilbaren Erkrankungen und akuter respiratorischer Insuffizienz diskutiert werden.

2.3.1 Sauerstofftherapie in der Palliativmedizin

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Der Effekt einer Sauerstoffgabe auf das Symptom Dyspnoe wurde in einer Meta-Analyse bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung untersucht. Hier war die Sauerstoffgabe bezüglich der Dyspnoe Symptomatik bei Patienten mit nicht-hypoxämischer Dyspnoe nicht wirksam [696]. Die Verabreichung von Sauerstoff zur Besserung des Symptoms Dyspnoe bei Palliativpatienten wird angesichts der aktuellen Studienlage mit wenigen kleinen Studien kontrovers diskutiert [696], die S3 Leitlinie „ Behandlung von Patienten mit einer nicht mehr heilbaren Krebserkrankung“ spricht sich gegen eine Sauerstoffgabe zur Linderung des Symptoms Dyspnoe bei nicht-hypoxämischen Patienten aus [1].

Empfehlung

13	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, die Sauerstoffgabe bei nicht-hypoxämischen Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und refraktärer, belastender Dyspnoe **nicht** als Palliativmaßnahme zur Symptomkontrolle einzusetzen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur: Uronis, H. E.; Currow, D. C.; McCrory, D. C.; Samsa, G. P.; Abernethy, A. P. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. British journal of cancer 2008; 98 (2), S. 294–299. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604161.[696] S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Stuttgart: Kohlhammer; 2015 [177]	
Konsensstärke	Delegierte: 98% Fachgesellschaften: 95%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Empfehlung wurde von der Leitliniengruppe der S3-Leitlinie „Behandlung von Patienten mit einer nicht mehr heilbaren Krebserkrankung“ übernommen. Dort wurde ein Empfehlungsgrad „sollte“ bei hoher zugrundeliegender Evidenzqualität (LoE 1+) festgelegt. Die Leitliniengruppe schließt sich daher diesem Votum an und formuliert eine schwache Empfehlung gegen die Sauerstoffgabe bei nicht hypoxämischen Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und refraktärer Luftnot.

Nennung von Ausnahmen

Hypoxämische Patienten sowie nicht- bzw. leicht-hypoxämische COPD sind von dieser Empfehlung ausgenommen (S3-Leitlinie Palliativmedizin 2015 [696]).

2.3.2 Nicht- Invasive Beatmung in der Palliativmedizin

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Bezüglich der Durchführung einer nicht-invasiven oder invasiven Beatmung wird der Wunsch des Patienten idealerweise frühzeitig im Krankheitsverlauf besprochen [177, 217]. Dabei beeinflusst das frühzeitige Besprechen und die Demonstration des Konzeptes einer nicht-invasiven Beatmung den Entscheidungsprozess von Patienten mit überwiegend palliativem Behandlungsbedarf [114, 458].

Die ärztliche Haltung zur Anwendung von NIV bei Patienten mit einer Verfügung, nicht beatmet oder wiederbelebt werden zu wollen (do-not-intubate/do-not-resuscitate: DNI/DNR), ist in der klinischen Situation einer akuten respiratorischen Verschlechterung unsicher. In einer Befragung wollten 60% der teilnehmenden Ärzte in einer solchen Situation die Indikation zur NIV diskutieren, während 85% der aktiv in eine NIV-Behandlung einbezogenen Ärzte diese Maßnahme zur Symptomlinderung für indiziert hielten [629].

Die Effekte einer Anwendung von NIV bei Patienten mit palliativmedizinischer Versorgung auf die Symptomkontrolle und das Überleben wurden für unterschiedliche Patientensubgruppen nur in wenigen Studien untersucht:

Bei Menschen mit weit fortgeschrittener und nicht mehr heilbarer Erkrankung finden sich Hinweise für eine Besserung des Symptoms Dyspnoe durch die Anwendung von NIV [151, 636]. In der vergleichenden Machbarkeitsstudie von Nava et al. führte die Anwendung von NIV bei Patienten mit Tumorerkrankungen im Endstadium zu einer schnelleren Reduktion von Luftnot und zu einem geringeren Morphinbedarf [151]. Für diese Patienten sind zudem der Erhalt der Kommunikationsfähigkeit, das Gefühl von Sicherheit und die Kontrolle über den Behandlungsverlauf im Unterschied zur Therapieoption invasive Beatmung wichtig [636]. In einer Beobachtungsstudie an einer Gruppe von 23 Palliativpatienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und akuter respiratorischer Insuffizienz besserte sich unter einer nicht invasiven

Beatmung bei 13 (57%) der Patienten die klinische Symptomatik, eine invasive Beatmung konnte vermieden werden [144].

Eine weitere Studie zeigte, dass 15% der Patienten mit einer „do-not-intubate“ (DNI) - Verfügung nach Einleitung einer NIV infolge einer akuten respiratorischen Insuffizienz bei exazerbierter COPD oder Herzinsuffizienz noch ein weiteres Jahr überlebten [86].

Ältere Menschen mit einer exazerbierten chronisch obstruktiven Ventilationsstörung und einer DNI-Verfügung profitieren symptomatisch und prognostisch von einer nicht invasiven Beatmung. Die Akutbehandlung mittels NIV war bei den im Mittel 81 Jahre alten Pateinten in 83% erfolgreich und die Überlebensrate nach 3 Jahren betrug in diesem Kollektiv betagter Patienten 54% [559].

Zusammenfassend zeigen somit mehrere Studien eine Verbesserung der Symptomkontrolle bei Dyspnoe durch die Anwendung von NIV bei Patienten mit nicht heilbaren Erkrankungen. Die Qualität der Evidenz (v.a. Beobachtungsstudien) ist insgesamt als gering einzuschätzen.

Die S3-Leitliniegruppe „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ vergibt eine „kann“-Empfehlung für die Anwendung von NIV „[...] als palliative Maßnahme zur Linderung der Dyspnoe und Besserung der Lebensqualität [...]“ (Empfehlung E27). Weiterhin schlägt diese Leitliniengruppe vor, NIV im Falle des Vorliegens einer Patientenverfügung, in der eine Intubation, nicht jedoch die Beatmung abgelehnt wird, nach entsprechender Aufklärung des Patienten mit der NIV zu beginnen (Empfehlungsgrad „sollte“, Empfehlung E28) [725]. Die Leitlinie der *British Thoracic Society* zur Behandlung der akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz stellt fest, dass die Anwendung von NIV in der palliativmedizinischen Versorgung eine Möglichkeit bietet, Zeit für Willensfindung des Patienten bzgl. der invasiven Beatmung zu gewinnen [151].

Empfehlungen

14	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen, bei Patienten mit palliativer Versorgung die Therapieoptionen einer nicht-invasiven und invasiven Beatmung frühzeitig zur Klärung des Patientenwillen mit dem Patienten und seinen Angehörigen zu besprechen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: Chakrabarti B, Sulaiman MI, Davies L et al. A study of patient attitudes in the United Kingdom toward ventilatory support in chronic obstructive pulmonary disease. Journal of palliative medicine 2009; 12(11): 1029–1035 [114] S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Stuttgart: Kohlhammer; 2015 [177] Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015. [725]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

15	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und refraktärer, belastender Dyspnoe trotz Ausschöpfung konservativer Therapiemaßnahmen eine nicht-invasive Beatmung als palliativmedizinische Maßnahme anzubieten.	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur: Nava S, Ferrer M, Esquinas A et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. The Lancet. Oncology 2013; 14(3): 219–227 [458] Bulow H, Thorsager B. Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients: five-year follow-up on a two-year prospective, consecutive cohort study. Acta anaesthesiologica Scandinavica 2009; 53(9): 1153–1157 [86] Smith TA, Davidson PM, Lam LT et al. The use of non-invasive ventilation for the relief of dyspnoea in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; a systematic review. Respirology (Carlton, Vic.) 2012; 17(2): 300–307 [636] Cuomo A, Delmastro M, Ceriana P et al. Noninvasive mechanical ventilation as a palliative eatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. Palliative medicine 2004; 18(7): 602–610 [144] Davidson AC, Banham S, Elliott M et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax 2016; 71 Suppl 2: ii1-35 [151] Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015. [725]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	
16	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, für Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, bei denen eine Verfügung gegen eine Intubation („do-not-intubate“/DNI) vorliegt, eine nicht-invasive Beatmung zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: *Riario-Sforza GG, Scarpazza P, Incorvaia C, Casali W.* Role of noninvasive ventilation in elderly patients with hypercapnic respiratory failure. La Clinica terapeutica 2012; 163(1): e47-52 [559] *Davidson AC, Banham S, Elliott M et al.* BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax 2016; 71 Suppl 2: ii1-35 [151] Westhoff M et al. S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung 2015. [725]	
Konsensstärke	Delegierte: 97% Fachgesellschaften: 94%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Für die Durchführung jeder medizinischen Maßnahme ist die Zustimmung des Patienten erforderlich. Insbesondere bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ist es im Einzelfall zum Zeitpunkt des Eintretens der Symptomatik nicht mehr möglich, mit dem Patienten ausführlich über dessen Präferenzen und Einstellungen bzgl. einer Beatmungstherapie zu sprechen. Daher sieht die Leitliniengruppe frühzeitig im Behandlungsverlauf begonnene Gespräche mit dem an einer nicht heilbaren Erkrankung leidenden

Patienten mit dem Ziel der Informationsweitergabe und Willensfindung in Bezug auf nicht-invasive und invasive Beatmung als sehr wichtig an und vergibt auf Grundlage eines Expertenkonsens eine starke Empfehlung.

Aufgrund der in der Literatur gefundenen Nachweise eines positiven Effektes von NIV bzgl. der Symptomkontrolle von Dyspnoe folgt die Leitliniengruppe der Empfehlung aus der S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ und vergibt unter Abwägung von Nutzen und möglicher Belastung des Patienten eine schwache Empfehlung für die Anwendung von NIV als palliativmedizinische Maßnahme zur Verminderung von Dyspnoe.

Zur Frage der Anwendung der NIV bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz bei gleichzeitigem Vorliegen einer Do-Not-Intubate – Verfügung folgt die Leitliniengruppe der Empfehlung aus der S3-Leitlinie „Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ und vergibt eine schwache Empfehlung für die Anwendung der NIV in dieser Situation auf Grundlage eines Expertenkonsens. Als möglichen Nutzen für die Patienten in der geschilderten Situation sieht die Leitliniengruppe neben der Linderung der Dyspnoe auch den Aspekt des „Zeitgewinnens“ für eine Willensfindung an, welcher in der Leitlinie der *British Thoracic Society* herausgestellt wird (s.o.).

Nennung von Ausnahmen

Die Leitliniengruppe benennt keine besonderen Situationen oder Gruppen von Patienten mit nicht heilbaren Erkrankungen, für die Ausnahmen von den Empfehlungen zur Anwendung der NIV zu formulieren sind. Selbstverständliche Voraussetzungen für die Anwendung von NIV bleiben das Einverständnis des Patienten oder seines bzw. ihres Vorsorgebevollmächtigten sowie das Nicht-Vorliegen von Kontraindikationen für das Verfahren (s. Kapitel 2.1).

Ist eine nicht-invasive Beatmung in einer palliativen Situation ohne klinischen Effekt, sollte diese Maßnahme nicht fortgeführt werden. Die Beendigung einer NIV sollte dabei zu keiner Mehrbelastung von Patienten und Angehörigen führen. Gerade eine solche Entscheidung muss mit dem Patienten, seinen Bezugspersonen und allen in die Behandlung Eingebundenen intensiv diskutiert werden, um starke emotionale Belastungen als Folge einer solchen Entscheidung zu vermeiden.

3 Wahl des Beatmungsverfahrens

Einleitung

Autoren: Peter Neumann, Christian Putensen, Onnen Mörer

Jede Ventilation ist zwangsläufig mit Arbeit zur Überwindung elastischer Widerstände des Lungengewebes und der Brustwand (Elastance), zur Überwindung resistiver Widerstände des Gasflusses (Resistance) und letzlich auch zur Überwindung der Massenträgheit der Atemluft und des Gewebes (Inertia) vergesellschaftet. Dabei wird die Inertia bei konventionellen Beatmungsverfahren im Unterschied zur Hochfrequenzbeatmung normalerweise vernachlässigt. Während **Spontanatmung** wird diese **Atemarbeit** vollständig durch das Zwerchfell, die Interkostalmuskulatur und ggf. die Atemhilfsmuskulatur erbracht. Sie beträgt bei einem gesunden Erwachsenen etwa 0,7 – 1,0 J/l [545]. Wird ein Teil der Atemarbeit maschinell oder durch eine weitere Person mit einem Handbeatmungsbeutel übernommen, spricht man von assistierender (meist: „assistierter“) Beatmung. Zur Betonung des wesentlichen physiologischen Unterschieds bzw. des therapeutischen Ziels einer Ermöglichung und Unterstützung von Spontanatmung bezeichnen die Autoren der Arbeitsgruppe diese Formen als **„Beatmungsverfahren zur Unterstützung der Spontanatmung“**. Demgegenüber liegt bei der kompletten Übernahme der Atemarbeit durch ein Beatmungsgerät oder eine beatmende Person **kontrolliertes Beatmungsverfahren** vor.

In der Vergangenheit wurden kontrollierte Beatmungsverfahren (Kapitel 3.2) und die Beatmungsverfahren zur Unterstützung der Spontanatmung als unabhängige Beatmungstechniken, die aufeinander folgen, angesehen. Tatsächlich werden Beatmungsverfahren zur Unterstützung der Spontanatmung in Abhängigkeit von der Grunderkrankung mittlerweile meist als primäre Beatmungsverfahren eingesetzt [527].

Nach der Art der Interaktion von spontaner und maschineller Ventilation können die derzeit verfügbaren die Spontanatmung unterstützenden Beatmungsverfahren eingeteilt werden [527]. Das Kapitel 3.3 behandelt **tidalvolumenunterstützende Beatmungsverfahren**, die jede spontane Inspirationsbemühung maschinell unterstützen. Im Vergleich zur Spontanatmung reduzieren diese Beatmungsverfahren die Atemarbeit, welche der Patient leisten muss und erhöhen im Regelfall dabei auch das Tidalvolumen (Atemzugvolumen). Der Zielwert zur primären Steuerung des Beatmungsgerätes ist dabei ein fest vorzugebender Beatmungsparameter z.B. das Atemzugvolumen oder der inspiratorische Beatmungsdruck.

Alternativ besteht die Möglichkeit, die Unterstützung des Tidalvolumens, welche das Beatmungsgerät liefert, variabel (adaptiv) an die Einatmungsbemühungen des Patienten anzupassen. **Diese adaptiven Beatmungsverfahren** werden im Unterkapitel 3.5 dargestellt. Obgleich die Art der maschinellen Unterstützung der spontanen Inspiration bei den verschiedenen Beatmungsverfahren unterschiedlich ist, kann der Patient über eine Änderung der Atemfrequenz den Grad der maschinellen Atemhilfe variieren. Für assistierende und adaptive Beatmungsverfahren ist eine stabile Spontanatmung bzw. ein adäquater Atemantrieb erforderlich.

Beatmungsverfahren, die durch intermittierende maschinelle Atemhübe das Atemminutenvolumen ohne Synchronisation der einzelnen Inspirationsbemühungen des Patienten unterstützen (z.B. IMV, APRV) sind im Unterkapitel 3.4 dargestellt. Diese **atemminutenvolumenunterstützenden Beatmungsverfahren**

garantieren ein minimales Atemminutenvolumen auch im Falle einer Apnoe, können aber die Atemarbeit der einzelnen Inspirationsbemühungen außer durch Adaptation des CPAP-Niveaus nicht reduzieren.

Moderne Beatmungsgeräte erlauben oft die Kombination von verschiedenen tidal – bzw. atemminutenvolumen-unterstützenden Verfahren zu sogenannten **hybriden Beatmungsverfahren** (Kapitel 3.6) mit dem Ziel, alle Vorteile der einzelnen Beatmungsverfahren für den Patienten zu nutzen. Eine Sonderform der invasiven Beatmung stellt die **High Frequency Oscillation Ventilation (HFOV**) dar, welche im Kapitel 3.7 diskutiert wird.

Tabelle 3.1. fasst die Beatmungsformen zusammen, die in der vorliegenden Leitlinie berücksichtigt wurden. Es existiert eine Vielzahl von Beatmungsformen, von denen allerdings nur eine begrenzte Zahl im klinischen Alltag regelhaft zum Einsatz kommt und in dieser Leitiline bewertet wird. Die verschiedenen Beatmungsformen werden von den Beatmungsgeräteherstellern teilweise unterschiedlich bezeichnet. Die Verwendung einer einheitlichen Nomenklatur, die die Beatmungsformen anhand ihrer Steuergrößen beschreibt, wurde wiederholt vorgeschlagen. So kann zum Beispiel zunächst definiert werden, ob der Beatmungsmodus komplett mandatorische Atemzüge, intermittierende mandatorische Beatmungszüge oder rein unterstützte Spontanatmung appliziert und im zweiten Schritt die Einteilung anhand der Art der primären Steuerung der Zielvariable. Chatburn hat hier eine Unterteilung in „Set-point“, „Servo“, „Dual“, „Adaptive“, „Optimal“ und „Intelligent“ vorgeschlagen [121, 120, 446]. Die von den Autoren des vorliegenden Kapitels vorgenommen Einteilung (Tabelle 3.1) weicht von dieser technischen Kategorisierung in Teilen ab und soll einen Kompromiss zwischen den objektiv technischen Kriterien und einer klinisch sinnvollen Einteilung der Beatmungsverfahren schaffen.

Nachfolgende Seite:

Tabelle 3.1 Tabellarische Übersicht der Beatmungsformen, die in dieser Leitlinie behandelt werden.
Für die verschiedenen Beatmungsformen gibt es häufig eine Reihe von Synonymen, die hier nicht alle aufgeführt wurden.

Verfahren			
Untergruppe	**Modus**	**Abkürzung**	**Steuerung**
Kontrollierte Beatmungsverfahren			
	Volumenkontrollierte Beatmung (*Volume controlled ventilation)*	VCV	„set-point targeting“: Applikation einer volumenkontrollierten Beatmung auf der Basis eingestellter Zielvariablen.
	Druckkontrolierte 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	Set-point / adaptiv: Volumenkontrollierte Beatmung mit adaptiver Druckanpassung.
Beatmungsverfahren zur Unterstützung der Spontanatmung			
tidalvolumen-unterstützend	Synchronisierte kontrollierte mandatorische Beatmung (Assist-Control Ventilation)	A/C VC-CMVs	„set-point targeting“: Applikation einer (patientengetriggerten) volumen-kontrollierten Beatmung auf der Basis eingestellter Zielvariablen.
	Druckunterstützte Beatmung (Pressure-Support Ventilation) Synonym: Assisted spontaneous breathing, ASB	PSV	„set-point targeting“: Spontanatmung wird durch eingestellte Druckunterstützung assistiert
	Variable druckunterstützte Beatmung (variable pressure support)	noisy PSV	„set-point targeting“: Automatische Variation der Höhe der Druckunterstützung
atemminuten-volumenunter-stützend	Volumenkontrollierte synchronisierte intermittierende mandatorische Beatmung (volume controlled synchronized intermittend Mandatory Ventilation)	VC-SIMV	Automatische Anpassung des inspiratorischen Beatmungsdrucks zur Erreichung eines Ziel VT
	Druckkontrollierte Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Expiration (z.B.:Biphasic Positive Airway Pressure (BIPAP), Airway Pressure Release Ventilation(APRV), **Synonym**: DuoPAP, BI-LEVEL BI-VENT etc.	APRV BIPAP	„Set-point targeting“: Zeitgesteuerte druckkontrollierte Beatmung mit der Möglichkeit der Spontanatmung
	Druckkontrollierte synchronisierte intermittierende mandatorische Beatmung (Pressure controlled synchronized Intermittend Mandatory Ventilation)	PC-SIMV	Automatische Anpassung des Tidalvolumens zur Erreichung eines Zielatemwegsdruckes
adaptiv	Adaptive Support Ventiliation	ASV	„Adaptive oder optimal targetting“: Variable druckkontrollierte, bzw. druckunterstützten Beatmung in Abhängigkeit Atemantrieb von Lungenmechanik und Atemarbeit
	Intellivent-ASV	Intellivent-ASV	„Adaptive oder intelligent targetting“: Kombination von ASV mit zusätzlichen Behandlungskorridoren
	Neural regulierte Beatmungshilfe (Neurally adjusted ventilatory assist)	NAVA	Adaptive oder servo-targetting: Proportional zur Atembemühung, ermittelt anhand der elektrischen Aktivierung des Zwerchfells, applizierter Beatmungsdruck
	SmartCare/PS	SmartCare/ PS	Automatische Anpassung der Druckunterstützung mit dem Ziel den Patienten im Zielkorridor einer Komfortzone zu halten.
	Proportional Assist Ventilation und Proportional Assist Ventilation plus **Synonym:** Proportional pressure support, PPS	PAV und PAV+	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 druckuntertützter 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, volumenkonstante, Aufrechterhaltung eines kontinuierlich hohen Atemwegsdruck

3.1 Kontrollierte Beatmung vs. Spontanatmung

Autor: Christian Putensen

Hintergrundinformation

Da sich bei Spontanatmung die posterioren, muskulären Anteile des Zwerchfells stärker als die anterior gelegene Sehnenplatte kontrahieren, sollte die Senkung des Pleuradruckes (P_{PL}) und der damit verbundene Anstieg des transpulmonalen Druckes (P_{TP}) in den abhängigen zwerchfellnahen Lungenregionen maximal sein. Dieser Anstieg des P_{TP} ist für die Rekrutierung der nicht belüfteten zwerchfellnahen Lungenareale unter Spontanatmung verantwortlich [293]. CT-Untersuchungen belegen, dass durch Spontanatmung ein großer Anteil des Tidalvolumens zu den abhängigen initial kollabierten Lungenarealen verteilt wird und dadurch die tidale Rekrutierung reduziert wird [738]. Andererseits kann ein hoher P_{TP} zur direkten Schädigung des Lungenparenchyms führen (z. B. Barotrauma), während ein moderat erhöhter P_{TP} die systemische Freisetzung von Mediatoren und die Translokation von Bakterien, die für eine Verschlechterung von Organversagen und eine Erhöhung der Letalität bei Patienten mit ARDS verantwortlich gemacht werden, induzieren kann [412].

Die periodische Reduktion des intrathorakalen Druckes infolge erhaltener Spontanatmung während maschineller Atemhilfe fördert den venösen Rückstrom zum Herzen und die rechts- und linksventrikuläre Füllung, wodurch das Herzzeitvolumen und die O_2 - Transportkapazität zunehmen kann [190]. Demgegenüber besteht die Ansicht, dass eine tiefe Analgosedierung und Muskelrelaxation durch die Blockade von Spontanatmung zur Senkung des O_2 - Verbrauchs bei Patienten mit ARDS in der Phase einer Hypoxie hilfreich sein könnten [135].

Ein Beatmungsverfahren, welches Spontanatmung zulässt, ermöglicht es, eine tiefe Analgosedierung und eine Muskelrelaxation zu vermeiden [34]. Selbst kurze Phasen der kontrollierten maschinellen Beatmung mit kompletter Zwerchfellinaktivität von 18 bis 69 h führen zu einer ausgeprägten Zwerchfellatrophie, die mit einer beatmungsassoziierten Zwerchfelldysfunktion und einer erschwerten Entwöhnung von der Beatmung assoziiert ist [385].

So besteht derzeit eine Kontroverse ob bzw. bei welchen Patienten mit ARDS eine initiale minimale Spontanatmung zugelassen werden soll bzw. ob Patienten mit schwerem ARDS initial zur Vermeidung von Spontanatmung relaxiert werden sollen.

3.1.1 Kontrollierte Beatmung vs. Spontanatmung bei schwerem ARDS

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit einem doppelt verblindeten Design verglich bei 340 Patienten mit ARDS und einer PaO_2/F_IO_2 < 150 den Effekt eine 48 h dauernden Gabe von Cisatracurium (n = 178) gegen Placebo (n = 162) [483]. In beiden Gruppen erfolgte die Beatmung mit einer Assist-Control (A/C) Ventilation und die Analgosedierung nach Wahl des Intensivmediziners, um einen RAMSAY-Sedation-Score von 6 (keine Reaktion auf Klopfen auf die Glabella oder laute Ansprache) zu erreichen. Die Cisatracurium-Gruppe erhielt initial einen Bolus von 15 mg, gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe von 37,5 mg/h Cisatracurium. In der Cisatracurium- und der Placebo-Gruppe war die offene Gabe von

20 mg Cisatracurium erlaubt, wenn der Plateaudruck über 32 cm H_2O anstieg. Die Hazard Ratio (HR) betrug für die 90-Tage-Letalität in der Cisatracurium-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe 0,68 (95% Confidence interval [CI], 0,48 bis 0,98; P = 0,04). Die 90-Tage-Letalität betrug in der Cisatracurium-Gruppe 31.6% (95% CI, 25,2 bis 38,8) verglichen mit der Placebo-Gruppe 40,7% (95% CI, 33,5 bis 48,4) (P = 0,08) und die 28-Tage-Letalität 23,7% (95% CI, 18,1 bis 30,5) vs. 33,3% (95% CI, 26,5 bis 40,9) (P = 0,05). Zudem war die Inzidenz eines Pneumothorax in der Cisatracurium-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (4,0%, vs. 11,7%). Die Anzahl der beatmungsfreien Tage und der Tage ohne Organversagen war in der Cisatracurium-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe ohne erhöhtes Risiko einer erworbenen Muskelschwäche. Eine Subgruppenanalyse zeigt allerdings, dass nur die Patienten mit einer PaO_2/F_IO_2 < 120 von einer Gabe von Cisatracurium über 48 h profitierten.

Eine Analyse von Horner und Cairns [317] weist auf profunde methodologische Probleme hin. Die vorliegende RCT [483] wurde konzipiert, um bei einer erwarteten 90-Tage-Letalität in der Placebo-Gruppe von 50% eine 15%ige absolute Risikoreduktion (ARR) durch Cisatracurium nachzuweisen. Tatsächlich betrug aber die 90-Tage-Letalität in der Placebo-Gruppe 40% und die beobachtete ARR 10%, so dass die RCT [483] eine zu niedrige Teststärke (Power) aufweist. Obwohl die RCT [483] behauptet, Patienten mit schwerem ARDS eingeschlossen zu haben, wurden ARDS Patienten mit einer PaO_2/F_IO_2 < 150 unter einer Beatmung mit einem positiven end-exspiratorischen Druck (PEEP) von 5 cm H_2O und einem V_T von 6 bis 8 ml/kg Standard KG eingeschlossen. Damit lag der PEEP deutlich niedriger als bei vergleichbaren RCTs [439, 426] und auch niedriger als vom ARDSnet [679] empfohlen. Ebenso ist die Inzidenz eines Pneumothorax in der Placebo-Gruppe mit 11,7% [483] unerklärlich höher als in vergleichbaren RCTs zur Anwendung von PEEP [439, 426], die eine Pneumothorax-Inzidenz zwischen 4 und 7% berichteten. Die Leitliniengruppe der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin bemängelt, dass eine hohe fixe Dosis von Cisatracurium ohne Train-of-Four-Überwachung verwendet wurde und die Hälfte der Patienten in der Placebogruppe wenigstens eine Dosis Cisatracurium im Verlauf der ersten 48 h des Intensivaufenthalts erhielten [34]. Zudem weist die Leitliniengruppe der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin darauf hin, dass Patienten beider Gruppen tief sediert waren und dieses Sedierungsregime nach heutigen Maßstäben nicht den gängigen, evidenzbasierten Standards entspricht [34, 35]. Durch diese Übersedierung waren beide Gruppen vollständig immobilisiert. Zudem erhielten die Patienten ein volumenkontrolliertes Beatmungsverfahren, das nur eine schlechte Interaktion von spontaner und maschineller Ventilation erlaubt. Auch könnte die deutliche Übersedierung die Letalität in beiden Behandlungsgruppen negativ beeinflusst haben [236, 532].

Untersuchungen bei Patienten mit schwerer Sepsis konnten keine Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität bzw. Reduktion des Sauerstoffverbrauches durch eine Muskelrelaxierung zeigen und die Autoren empfahlen daher, bei einer tiefen Analgosedierung die routinemäßige Anwendung von Muskelrelaxantien zu vermeiden [348].

Zwar wurde in der vorliegenden RCT anhand eines Scores keine erhöhte Inzidenz an Muskelschwäche der Cisatracurium-Gruppe beobachtet, aber histologische Studien konnten zeigen, dass eine kontrollierte maschinelle Beatmung mit kompletter Zwerchfellinaktivität von 18 bis 69 h zu einer ausgeprägten

Zwerchfellatrophie führt, die mit einer beatmungsassoziierten Zwerchfelldysfunktion und erschwerten Entwöhnung von der Beatmung assoziiert ist [385].

Basierend auf den vorliegenden Studien zur Spontanatmung mit APRV/BIPAP bei Patienten mit leichtem und moderatem ARDS ($PaO_2/F_IO_2 \geq 100$) [360, 361] kann derzeit keine Aussage zu einer frühzeitigen Spontanatmung bei Patienten mit schwerem ARDS ($PaO_2/F_IO_2 < 100$) getroffen werden. Da eine erhaltene Spontanatmung über eine Senkung des P_{PL} den P_{TP} erhöhen kann und potentiell auch Tidalvolumina (V_T) > 6 ml kg Standard Körpergewicht (KG) resultieren könnten, wird befürchtet, dass eine erhaltene Spontanatmung zur beatmungsassoziierten Lungenschädigung (Ventilator Associated Lung Injury; VALI) beitragen könnte. Hierzu liegen derzeit keine klinischen Studien vor. Während einige tierexperimentelle Untersuchungen histologisch keinen Hinweis auf ein VALI unter assistierter Spontanatmung zeigen [755, 389], beobachtete eine tierexperimentelle Studie bei initialem schwerem Lungenversagen mit Spontanatmungsaktivität ein VALI [528]

Eine retrospektive Beobachtungsstudie bei 50 Patienten mit schwerem und moderatem ARDS (PaO_2/F_IO_2 73 bis 137) beobachtete eine bessere arterielle Oxygenierung sowie eine Reduktion der Häufigkeit von Barotrauma und der ECMO-Notfalltherapie unter Spontanatmung mit APRV/BIPAP [315]. Diese Daten könnten ein Hinweis für das Potential einer erhaltenen Spontanatmung auch bei Patienten mit schwereren Verlaufsformen des ARDS sein, bedürfen aber erst der Validierung in RCTs und wurden daher hier nicht für die Evidenzbewertung herangezogen.

In der aktualisierten Version der Surviving Sepsis Campaign Leitlinie 2016 wird eine Anwendung der neuromuskulären Blockade bei Patienten mit sepsis-bedingtem ARDS und P/F-ratio <150mmHg als schwache Empfehlung vorgeschlagen (schwache Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz). In der Diskussion wird zwar die eingeschränkte Qualität der Evidenz für den Nutzen und die geringe Qualität des Nachweis fehlender Risiken beschrieben, der Aspekt der positiven Effekte von geringerer Sedierungstiefe und Spontanatmung bleibt jedoch unbetrachtet [558].

Empfehlung

17	Schlüsselempfehlung	2017
Empfehlungsgrad **-**	Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Ermöglichung der Spontanatmung bei Patienten in der Frühphase (≤ 48h) eines schweren ARDS abgeben.	
Qualität der Evidenz **++**	**Literatur:** Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 2010; 363:1107-1116 [483] Horner D, Cairns C. Early neuromuscular blockade in severe ARDS. Journal of the Intensive Care Society 2011; 12:153-154 [317] Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. N Engl J Med 2008; 358:1327-35 [385] DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L,	

	Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. Ger Med Sci. 2015 Nov 12;13:Doc19 [34] Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377 [558]
Konsensstärke	Delegierte: 97% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Obwohl ein RCT [483] eine Reduktion der Hazard Ratio (HR) für die 90-Tage-Letalität, der 28-Tage-Letalität, der Inzidenz eines Pneumothorax und eine Zunahme der Anzahl an beatmungsfreien und organversagensfreien Tage durch die Gabe von hochdosiertem Cisatracurium in den ersten 48 h zeigte, kann die Blockade von Spontanatmung durch die Gabe von Muskelrelaxantien in der Frühphase des schweren ARDS nicht generell empfohlen werden. Dies ist begründet durch die methodologischen Mängel, die insbesondere die Teststärke (Power) aber auch Einschlusskriterien, eine nicht leitliniengerechte tiefe Analgosedierung in beiden Behandlungsgruppen, eine hochdosierte fixe Muskelrelaxation mit Cisatracurium ohne Train-of-Four-Überwachung und die Gabe von Cisatracurium in der Hälfte der Patienten in der Placebogruppe sowie eine nicht nachvollziehbare überhöhte Inzidenz eines Pneumothorax in der Placebogruppe betreffen [317, 34]. Kritisch muss auch der Hinweis der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin [34] gewertet werden, dass die deutliche Übersedierung die Letalität in beiden Behandlungsgruppen negativ beeinflusst haben könnte [236, 532]. Im Gegensatz zur vorliegenden RCT [483] weist eine andere Studie nach kompletter Zwerchfellinaktivität von 18 bis 69 h eine ausgeprägten Zwerchfellatrophie mit nachfolgender Zwerchfelldysfunktion und erschwerten Entwöhnung von der Beatmung nach [385]. Andererseits erlauben Studien zur Spontanatmung mit APRV/BIPAP an Patienten mit leichtem und moderatem ARDS ($PaO_2/F_IO_2 \geq 100$) [360, 361] oder retrospektive Beobachtungsstudien keine Aussage, dass eine erhaltene Spontanatmung hinsichtlich des VALI unbedenklich bei schwerem ARDS ($PaO_2/F_IO_2 < 100$) ist.

Daher ist derzeit aus Sicht der LL-Gruppe unklar, ob die Ermöglichung von Spontanatmung oder eine hochdosierte Gabe von Muskelrelaxantien in den initialen 48 h für Patienten mit schwerem ARDS mehr Nutzen oder mehr Risiko bzw. Schaden bedeutet. Somit kann zu dieser Frage aktuell keine Empfehlung abgegeben werden.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Spontanatmung vermieden werden soll (z.B. erhöhter intrakranieller Druck, Rechtsherzversagen, etc.) ist daher Nutzen und Risiko der Blockade von Spontanatmung durch Einsatz einer Muskelrelaxation individuell zu bewerten. Die S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin [34] empfiehlt die Muskelrelaxation zurückhaltend zu indizieren, auf den kürzest möglichen Zeitraum zu beschränken und mit einem adäquaten Monitoring der

Relaxierungstiefe als auch des Sedierungs- und Analgesiegrades zu begleiten. Dazu wird nochmals im Unterkapitel 5.1 Stellung genommen.

Auch die Anwendung einer minimalen Spontanatmung bei schwerem ARDS zur Vermeidung von Rescue-Verfahren (z.B. ECMO-Therapie) [315] ist, bei entsprechender Erfahrung des Zentrums, einer individuellen Nutzen und Risiko Abwägung zu unterziehen.

Für Kinder liegen derzeit keine relevanten Daten vor, so dass Nutzen und Risiko der Anwendung einer Muskelrelaxation in der Frühphase eines schweren ARDS individuell zu bewerten ist.

3.1.2 Kontrollierte Beatmung vs. Spontanatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin [34] empfiehlt protokollbasierte Sedierungsregime, die **spontanatmende**, möglichst wache und kooperative Patienten, die die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut tolerieren (RASS 0/-1), anstreben, da eine zu tiefe Analgosedierung zu einer erhöhten Letalität beitragen kann und daher vermieden werden soll [236, 532].

In einer RCT, die 123 Traumapatienten (45% hatten ein ARDS) einschloss, wurde eine Spontanatmung unter APRV/BIPAP (n=61) mit einer volumenkontrollierten Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6 ml/kg standardisiertem KG (Low VT Ventilation; LOVT) (n=62) verglichen [421]. Es wurde keine Differenz zwischen APRV/BIPAP und LOVT-Gruppe für den initialen PaO_2/F_IO_2 (320± 61 vs. 350±81), die Beatmungs- (10,5± 7,2 vs. 8,0±4,0 Tage) und Intensivaufenthaltsdauer (16,5±12,8 vs. 14,2±13.3 Tage) sowie die Inzidenz von Pneumothorax (0% vs. 3.1%) und beatmungsassoziierter Pneumonie pro Patient (1,0±0,86 vs. 0,56±0.67) oder die Letalität (6.45% vs. 6.25%) gefunden.

Eine internationale Kohortenstudie mit Propensity Score basiertem Matchingalgorithmus verglich Patienten die wegen einer akuten respiratorischen Insuffizienz initial APRV (n = 263) oder A/C Ventilation (n = 263) erhalten hatten [270]. Bei niedrigeren Beatmungsdrücken wurde unter APRV eine vergleichbare Oxygenierung und CO_2-Elimination wie unter A/C Ventilation beobachtet. Die Letalität auf der Intensivstation betrug für die APRV-Gruppe 28%, verglichen mit der A/C Ventilation-Gruppe 33% (P=0,11). Die Krankenhaus-Sterblichkeit für die APRV-Gruppe 35%, verglichen mit der A/C Ventilation-Gruppe 38% (P=0,50). Eine Tracheotomie erfolgte häufiger in der APRV-Gruppe 20% als in der A/C Ventilation-Gruppe 11% (P=0,01). Beatmungs-, Intensivstations- und Krankenhausaufenthaltsdauer waren vergleichbar.

In einer randomisierten Studie an 30 Patienten mit leichtem und moderatem ARDS (PaO_2/F_IO_2 = 252±32) wurde eine initial erhaltene Spontanatmung unter APRV/BIPAP (n=15) mit einer drucklimitierten maschinellen Beatmung unter Muskelrelaxation (n=15) verglichen [532]. Die Einstellung der Beatmungsparameter war vergleichbar und resultierte in beiden Behandlungsgruppen in einem V_T von 7 ml/kg KG. Eine minimale erhaltene Spontanatmung (10% des gesamten Atemminutenvolumens) führte zu einer deutlichen Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts, einer Verbesserung der arteriellen Oxygenierung und des Herzzeitvolumens. Die bei erhaltener Spontanatmung beobachtete Zunahme der

Sauerstoffverfügbarkeit ging nicht mit einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches einher. Eine erhaltene Spontanatmung unter APRV/BIPAP ging mit einem geringeren Bedarf an Analgosedierung und Katecholamingabe sowie einer kürzeren Beatmungs- und Intensivaufenthaltsdauer einher.

In einer randomisierten Studie an 20 neutropenen Patienten mit moderatem ARDS (PaO_2/F_IO_2 = 141±320) wurde eine frühzeitige Spontanatmung unter APRV/BIPAP (n=10) mit einer volumenlimitierten maschinellen Beatmung unter Muskelrelaxation (n=10) verglichen [348]. Eine erhaltene Spontanatmung erlaubte eine Reduktion der Beatmungsdrücke und der F_IO_2 bei vergleichbarer arteriellen Oxygenierung und CO_2-Elimination.

Mehrere cross-over Studien, die eine erhaltene Spontanatmung unter APRV/BIPAP mit einer druck- [298, 315, 528, 342] oder volumenkontrollierten Beatmung [663] bei Patienten mit leichtem und moderatem ARDS verglichen, beobachten ebenfalls eine Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts und eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung sowie des Herzzeitvolumens.

Untersuchungen bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen, die zu unterschiedlichen Anteilen auch Patienten mit ARDS einschlossen, beobachteten bei erhaltener Spontanatmung abhängig vom Studiendesign eine Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts, eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung, des Herzzeitvolumens, eine Reduktion der Analgosedierung oder eine Reduktion der Beatmungsdrücke bei vergleichbarer Oxygenierung bzw. einer verbesserten CO_2-Elimination [645, 546].

Da eine erhaltene Spontanatmung über eine Senkung des P_{PL} den P_{TP} erhöhen kann und potentiell auch ein V_T > 6 ml kg standardisiertes KG resultieren könnte, wird befürchtet, dass eine erhaltene Spontanatmung zum VALI beitragen könnte. Obwohl keine großen RCTs den primären Endpunkt Letalität bzw. Inzidenz von VALI untersuchten, weisen die vorhandenen kleineren RCTs und eine internationale Kohortenstudie mit Propensity Score basiertem Matchingalgorithmus auf keine beatmungsassoziierten Komplikationen oder höhere Intensivstations- oder Krankenhausletalität infolge einer erhaltenen Spontanatmung bei Patienten mit mildem und moderatem ARDS oder akuter respiratorischer Insuffizienz hin [532, 348, 421, 270]. Dies setzt allerdings voraus, dass eine adäquate maschinelle Unterstützung der Spontanatmung und Kontrolle Analgosedierung erfolgt und die resultierenden V_T und Beatmungsdrücke strikt überwacht bzw. limitiert werden.

Eine erhaltene Spontanatmung kann durch Vermeidung einer kompletten Zwerchfellinaktivität einer Zwerchfellatrophie mit nachfolgender beatmungsassoziierter Zwerchfelldysfunktion, die die Entwöhnung von der Beatmung erschweren kann, entgegenwirken [385].

Zur Anwendung einer assistierten Beatmung bei Kindern mit ARDS jenseits der Neugeborenenperiode wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Empfehlung

18	Schlüsselempfehlung	2017
Empfehlungsgrad **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 mit Ausnahme des schweren ARDS einzusetzen.	
Qualität der Evidenz **+**	DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. Ger Med Sci. 2015 Nov 12;13:Doc19 [34] Maxwell RA, Green JM, Waldrop J, Dart BW, Smith PW, Brooks D, Lewis PL, Barker DE. A randomized prospective trial of airway pressure release ventilation and low tidal volume ventilation in adult trauma patients with acute respiratory failure. J Trauma 2010; 69:501-510 [421] González M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F, Raymondos K, Esteban A, Putensen C, Apezteguía C, Hurtado J, Desmery P, Tomicic V, Elizalde J, Abroug F, Arabi Y, Moreno R, Anzueto A, Ferguson ND.Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study.Intensive Care Med 2010; 36:817-827 [270] Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Longterm effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164:43-49 [532] Kiehl M, Schiele C, Stenzinger W, Kienast J. Volume-controlled versus biphasis positive airway pressure in leukopenic patients with severe respiratory failure. Crit Care Med 1996; 24:780-784 [348] Putensen C, Mutz NJ, Putenses-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159:1241-1248 [528] Hörmann C, Baum M, Putensen C, Kleinsasser A, Benzer H. Effects of spontaneous breathing with BIPAP on pulmonary gas exchange in patients with ARDS. Acta Anesth Scand Suppl 1997;111:152–155 [315] Hering R, Peters D, Zinserling J, et al. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. Intensive Care Med 2002; 28:1426–1433 [298] Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V. Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. Crit Care 2001;5:221-226 [342] Sydow M, Burchadi H, Ephraim E, Zielmann S, Crozier T. Longterm effects of two different ventilatory modes on Oxygenierung in acute lung injury: comparison of APRV and VC-IRV. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1550-1556 [663] Staudinger T, Kordova H, Roggla M, et al. Comparison of oxygen cost of breathing with pressure support ventilation and biphasic intermittent positive airway pressure ventilation. Crit Care Med 1998; 26:1518-1522 [645] Rathgeber J, Schorn B, Falk V, Kazmaier S, Spiegel T, Burchardi H. The influence of controlled mandatory ventilation (CMV), intermittent mandatory ventilation (IMV) and biphasic intermittent positive airway pressure (BIPAP) on duration of intubation and consumption of analgesics and sedatives. A prospective analysis in 596 patients following adult cardiac surgery. Eur J Anaesth 1997;14:576-582 [546] Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powers SK, Shrager JB. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. N Engl J Med 2008; 358:1327-1335 [385]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

In kleineren RCTs mit Patienten mit mildem und moderatem ARDS [348, 532] als auch bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen [298, 342] wurde mit assistierter Spontanatmung im Vergleich zu einer kontrollierten Beatmung eine Reduktion des intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts, eine Verbesserung der arteriellen Oxygenierung und des Herzzeitvolumens, eine Reduktion der Analgosedierung oder eine Reduktion der Beatmungsdrücke bei vergleichbarer Oxygenierung bzw. einer verbesserten CO_2-Elimination beobachtet. Diese kleineren RCTs und eine internationale Kohortenstudie mit Propensity Score basiertem Matchingalgorithmus [270] weisen bei Patienten mit mildem und moderatem ARDS oder akuter respiratorischer Insuffizienz auf keine höhere Rate von beatmungsassoziierten Komplikationen oder höhere Intensivstations- oder Krankenhausletalität infolge einer erhaltenen Spontanatmung hin. Dennoch liegen keine multizentrischen RCTs mit adäquater Patientenzahl vor, die den primären Endpunkt Letalität bzw. die Inzidenz von VALI untersuchten und damit den Vorteil einer frühzeitigen assistierten Beatmung belegen.

Allerdings empfiehlt auch die S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin [34] ein protokollbasiertes Sedierungsregime, das spontan atmende, möglichst wache und kooperative Patienten, die die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut tolerieren (RASS 0/-1), anstrebt. Dies ist nur durch eine frühzeitige unterstützende Beatmung möglich. Eine zu tiefe Analgosedierung kann zu einer erhöhten Sterblichkeit beitragen und soll daher vermieden werden [34].

Aufgrund der aktuellen Datenlage, welche Nachweise für eine Verbesserung wichtiger, aber nicht kritischer Endpunkte (Verbesserung Oxygenierung, Reduktion der Beatmungsdrücke und verminderter Sedierungsbedarf) bei gleichzeitig fehlenden relevanten Risiken liefert und unter Berücksichtigung der Empfehlungen der S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement schlägt die Leitliniengruppe daher frühzeitig eine unterstützende Beatmung zur Ermöglichung von Spontanatmung bei respiratorischer Insuffizienz mit Ausnahme des schweren ARDS vor (Empfehlungsgrad:schwach).

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Spontanatmungsaktivität vermieden werden soll (z.B. erhöhter intrakranieller Druck, Rechtsherzversagen, etc.) ist Nutzen und Risiko einer assistierten Beatmung individuell kritisch zu bewerten.

Ob Kinder von einer frühzeitigen assistierten Spontanatmung bei respiratorischer Insuffizienz mit Ausnahme des schweren ARDS profitieren, kann aufgrund der fehlenden Datenlage derzeit nicht bewertet werden.

3.2 Kontrollierte Beatmungsverfahren

Autor: Peter Neumann

Hintergrundinformationen

Die zeitliche Steuerung von Druck, Gasfluss und Atemzugvolumen während der Einatmungsphase kann bei der maschinellen Beatmung unterschiedlich realisiert werden. Die Ausatmung erfolgt bei allen gängigen Beatmungsverfahren genau wie bei der Spontanatmung passiv durch die elastischen Rückstellkräfte von Lungengewebe und Brustwand. Neben der Hochfrequenzbeatmung (siehe Unterkapitel 3.7) wurden in der systematischen Literaturrecherche Studien über die „***volumenkontrollierte Ventilation***“ (**VCV**), die „***druckkontrollierte Ventilation***“ (**PCV**) und die „***volumenkonstante druckregulierte Ventilation***“ (**PRVC**) erfasst. Bei allen 3 Beatmungsformen wird vom Anwender die Atemfrequenz, die In- bzw. Exspirationsdauer und damit das Atemzeitverhältnis, die Höhe eines Positiven Endexspiratorischen Druckes (PEEP) und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration vorgegeben. VCV, PCV und PRVC unterscheiden sich dagegen in der Zielgröße, über die der inspiratorische Gasfluss gesteuert wird: Bei der *Volumenkontrollierten Beatmung* sistiert der inspiratorische Gasfluss wenn das vorgegebene Zielvolumen (Tidalvolumen) erreicht ist. Der inspiratorische Gasfluss ist dabei in der Regel konstant. Bei der *Druckkontrollierten Beatmung* wird durch einen variablen inspiratorischen Gasfluss, der in der Regel dezelerierend ist, der inspiratorische Beatmungsdruck konstant gehalten, bis das Beatmungsgerät in die Exspiration umschaltet. Bei der *Volumenkonstanten Druckregulierten Beatmung* wird das Zielvolumen mit einem dezelerierenden Gasfluss erreicht. Dieser Beatmungsmodus entspricht daher von der Gasflusscharakteristik der *Druckkontrollierten Beatmung*. Allerdings variiert bei PRVC der Inspirationsdruck in Abhängigkeit des Zielvolumens und der Elastance sowie Resistance, während bei PCV der Inspirationsdruck konstant bleibt und das Tidalvolumen sich bei Änderungen der Elastance und Resistance verändert. Die Tabelle 3.2 fasst die Charakteristika der 3 Beatmungsmodi zusammen.

Tabelle 3.2 Charakteristika von VCV, PCV und PRVC

Beatmungsmodus	Zielparameter	Inspiratorischer Gasfluss	Auswirkung von Änderungen der Atemmechanik
Volumenkontrolliert VCV	Tidalvolumen	konstant	Inspirationsdruck
Druckkontrolliert PCV	Inspirationsdruck	dezelerierend	Tidalvolumen
Druckreguliert, Volumenkonstant PRVC	Tidalvolumen	dezelerierend	Inspirationsdruck

Beschreibung der Evidenz

Eine aktuelle Cochraneanalyse, die im Jahr 2015 veröffentlicht wurde, vergleicht bei erwachsenen Patienten mit akutem hypoxämischen respiratorischem Versagen (ARDS oder ALI nach der Consensusdefinition von 1994 [51]) *Volumen-* und *Druckkontrollierte Beatmung* [111]. Die Autoren identifizierten 3 prospektive, randomisierte Studien (Rappaport et al. [542], Esteban et al. [213], Meade et al [426]) mit insgesamt 1089 Patienten. Dabei wurden allerdings in der Studie von Rappaport und Mitarbeitern [542] aus dem Jahr 1994 Tidalvolumina verwendet, die deutlich größer als 6 ml/kg bezogen auf das ideale Körpergewicht waren. In der Untersuchung von Esteban und Mitarbeitern [213] wurden mehr Patienten mit Niereninsuffizienz / akutem Nierenversagen in die Gruppe, welche volumenkontrolliert beatmet wurde, randomisiert. Dies war nach Einschätzung der Autoren auch die wahrscheinlichste Ursache dafür, dass mehr Organversagen als Endpunkt in der volumenkontrolliert beatmeten Gruppe auftrat. Ein Zusammenhang mit dem Beatmungsmodus sahen die Autoren nicht! Die 3. Untersuchung, welche Teil der oben zitierten Meta-Analyse ist, verglich einen „Open Lung Approach, bei dem die Kombination aus hohen PEEP-Werten, Rekrutierungsmanöver und *Druckkontrollierter Beatmung* verwendet wurde, mit einer „konventionellen lungenprotektiven, *Volumenkontrollierten Beatmung“* [426]. Alle 3 Untersuchungen sind daher nur bedingt für den Vergleich der Druck- und Volumenkontrollierten Beatmung geeignet, obwohl das Bias-Risiko (Risiko für systematische Fehler) in der Meta-Analyse von Chacko et al. [111] eher gering eingeschätzt wird. Weitere prospektive, randomisierte Studien zum Vergleich einer *Druck-* versus *Volumenkontrollierten Beatmung* wurden auch in der aktuellen Literaturrecherche nicht identifiziert.

In die Meta-Analyse der Sterblichkeitsdaten wurden bis zu insgesamt 1089 Patienten aus den 3 angeführten Studien eingeschlossen. Im Vergleich zur Volumen-kontrollierten Beatmung reduziert die Druck-kontrollierte Beatmung weder die Krankenhaussterblichkeit (RR 0.83, 95% CI 0.67-1.02, Heterogenität I“= 27%, 1089 Patienten, 3 Studien) noch die 28 Tage Sterblichkeit (RR 0.88, 95% CI 0.73-1.06, 983 Patienten, 1 Studie). Die ICU-Sterblichkeit ist bei Patienten mit PCV im Vergleich zu VCV in geringem, klinisch eher kaum relevanten Umfang reduziert (RR 0.84, 95% CI 0.71-0.99, 1062 Patienten, 2 Studien).

Bezüglich wichtiger, aber nicht kritischer Outcome-Parameter ergaben sich folgende Ergebnisse: Sowohl für Barotraumata (RR 1.24, 95% CI 0.87-1.77, 1062 Patienten, 2 Studien) als auch für die Beatmungsdauer zeigten sich keine Vorteile unter druckkontrollierter Beatmung. Die Daten zur Häufigkeit von Organversagen und Dauer des ICU- und Krankenhausaufenthaltes wurden von den Autoren der Meta-Analyse aufgrund schlechter Qualität als nicht interpretierbar zurückgewiesen.

Die Gesamtqualität der Evidenz zu dem kritischen Outcome-Parameter Sterblichkeit schätzen die Autoren der Meta-Analyse als moderat ein, aufgrund fehlender Präzision. Die Qualität der Outcome-Parameters Barotrauma wurde als niedrig bewertet, aufgrund fehlender Präzision und klinischer Heterogenität der Methodik (Anwendung von Recruitment-Manövern nur in der Behandlungsgruppe PCV).

Empfehlung

19	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **-**	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.	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L: Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS) (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD008807. DOI: 10.1002/14651858.CD008807.pub2. [111] Rappaport SH, Shpiner R, Yoshihara G, Wright J, Chang P, Abraham E. Randomized, prospective trial of pressurelimited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure. Critical Care Medicine 1994;22(1): 22–32. [542] Esteban A, Alía I, Gordo F, de Pablo R, Suarez J, González G, et al. Prospective randomized trial comparing pressurecontrolled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest* 2000;117(6):1690–6. [213] Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Lung Open Ventilation Study Investigators. 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. [426]	
Konsensstärke	**Delegierte:** 100%; **Fachgesellschaften**: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Zusammenfassend kann aus den bisher zur Verfügung stehenden Daten der beschriebenen Studien nicht abgeleitet werden, dass die Wahl eines bestimmten kontrollierten Beatmungsverfahrens für Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz insgesamt Vorteile im Vergleich zu einem anderen kontrollierten Beatmungsmodus bietet. Daher kann die Leitliniengruppe keine Empfehlung zugunsten der Auswahl eines dieser Beatmungsverfahren aussprechen.

Nennung von Ausnahmen

Es können keine Patientengruppen identifiziert werden, für die anderslautende Empfehlung abgegeben werden können. Insbesondere können zur Differenzierung hypoxämische /hyperkapnische o. gemischte respiratorische Insuffizienz keine Aussagen getroffen werden.

Auch für pädiatrische Patienten jenseits der Neugeborenenperiode kann keine anderslautende Empfehlung ausgesprochen werden.

3.3 Tidalvolumenunterstützende Beatmungsverfahren

Autoren: Peter Neumann, Falk Fichtner, Marcello Gama de Abreu

Hintergrundinformationen

Beantwortet das Beatmungsgerät jede detektierte Einatmungsbemühung des Patienten mit einem fest vorkonfigurierten maschinellen Beatmungshub, spricht man von **Assist-Control (*A/C*) Ventilation**. Dabei entspricht jeder einzelne Atemzug, nachdem er vom Patienten ausgelöst wurde, weitestgehend einem Atemzug wie bei einer *kontrollierten* Beatmung. Der wesentliche Unterschied zur *kontrollierten* Beatmung ist die Synchronisation der Beatmungshübe mit den Einatmungsbemühungen des Patienten. Beantwortet das Beatmungsgerät dagegen jede detektierte Einatmungsbemühung des Patienten mit einem Anstieg des Beatmungsdruckes auf einen fest vorgegebenen Zielwert (inspiratorische Druckunterstützung) spricht man von **Pressure-Support Ventilation (*PSV*)**. Im Unterschied zur *A/C*-Beatmung kann der Patient durch Ein- bzw. Ausatmungsbemühungen während der Inspirationsphase bei *PSV* die Dauer der Atemzüge und die Größe der Tidalvolumina beeinflussen. Ebenso führen atemmechanische Veränderungen während *PSV* zu Veränderungen der Tidalvolumina. Daher wird von einigen Beatmungsgeräteherstellern der Beatmungsmodus *PSV* in Kombination mit einem Zieltidalvolumen angeboten und z. B. durch den Zusatz „VG“ (volume guarantee) gekennzeichnet. Ob diese Modifikation von *PSV* prognostisch relevante Vorteile bringt, wurde bislang nicht untersucht.

Pressure Support Ventilation (PSV) bietet theoretisch verschiedene Vorteile im Vergleich zu einer kontrollierten Beatmung. So kann der Patient seine Atemfrequenz und seinen Atemrhythmus variieren, was zum einen eine gewisse Anpassung der Ventilation an den metabolischen Bedarf erlaubt und gleichzeitig mit einem höheren Komfort im Vergleich zu einer kontrollierten Beatmung einhergehen sollte. Weiterhin sollte der Spontanatmungsanteil des Patienten einer Inaktivitätsatrophie der Atemmuskulatur vorbeugen. Probleme in der klinischen Anwendung treten jedoch dadurch auf, dass nicht immer jede Einatmungsbemühung des Patienten vom Beatmungsgerät detektiert wird, und die Dauer der inspiratorischen Druckunterstützung nur selten mit den Einatmungsbemühungen des Patienten wirklich synchron verläuft [463]. Diese Desynchronisationsphänomene vermindern den Beatmungskomfort und können zu einer Zunahme der Atemarbeit führen. Gleichzeitig gibt es keinen Goldstandard, wie die Höhe der inspiratorischen Druckunterstützung optimal eingestellt werden sollte oder wann das Beatmungsgerät im Idealfall von der Inspiration in die Exspiration umschaltet (Off-Cycling). Auch im Hinblick auf die Verwendung kleiner, lungenprotektiver Tidalvolumina ist PSV nicht unproblematisch, da die Verwendung einer hohen inspiratorischen Druckunterstützung und / oder ein spätes Off-Cycling unphysiologisch große Tidalvolumina begünstigen kann.

Eine Sonderform der druckunterstützten Beatmung stellt die variable Druckunterstützungsbeatmung, auch noisy pressure support ventilation (noisy PSV oder noisy ventilation) bzw. variable pressure support genannt, dar. Im Gegensatz zu PSV (fest vorgegebenen Zielwert der Druckunterstützung) variiert der Unterstützungdruck von Atemzug zu Atemzug auf der Basis eines, vom Beatmungsgerät nach dem Zufallprinzip generierten Musters. Bei noisy PSV wird neben dem konventionellen Unterstützungsdruck auch dessen Variabilität in Prozentanteil eingestellt. Bei einem Wert von 100% beträgt der kleinste

Unterstützungsdruck beinah null, während die höchste Unterstützung doppelt so hoch wie der Mittelwert ist. Dadurch können Atemzugvolumina < 4ml/kg oder auch größer > 10 ml/kg erreicht werden.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Vergleich zwischen kontrollierter und A/C-Beatmung.

In der systematischen Literaturrecherche wurden keine Studien identifiziert, die *kontrollierte*- und *A/C*-Beatmung vergleichen.

Vergleich zwischen kontrollierter- und PSV-Beatmung

Prospektive Studien mit Outcome-Parametern wie Mortalität, Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus oder Daten zur Lebensqualität, in denen PSV als initialer Beatmungsmodus bei akuter respiratorischer Insuffizienz mit kontrollierter Beatmung verglichen wurde, liegen nicht vor. In der Literaturrecherche der Leitlinie wurden lediglich mehrere Studien mit sehr unterschiedlichem Design und meist geringer Anzahl eingeschlossener Patienten identifiziert, welche zu den wichtigen aber nicht kritischen Outcome- Parametern der Oxygenierung und Patientenkomfort Daten liefern.

Zu den Effekten von tidalvolumen-assistierten Beatmungsverfahren auf den Outcome – Parameter Patientenkomfort bei invasiv beatmeten Patienten mit akutem respiratorischen Versagen wurde nur eine Studie mit einer Fallzahl von 14 Patienten identifiziert, bei der in einem Crossover-Design PSV vs. VC-CMV getestet wurde [55]. Dabei war ein signifikante Verbesserung des Comfort-Score unter PSV nachweisbar. Es fehlen jedoch jegliche Vergleichsdaten in der Literatur.

Zu den Auswirkungen einer PSV auf den wichtigen physiologischen Outcome-Parameter Oxygenierung finden sich mehrere Studien von unterschiedlichem Design.

Eine der ersten Fallserien zur Anwendung von PSV bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen verglich an 45 Patient ein Zeitintervall von 4h mit PSV-Beatmung mit der Kontrolle der A/C-Ventilation [675]. Dabei wurde eine Abnahme der Beatmungsinvasivität, aber auch eine Zunahme des Totraumvolumens nachgewiesen. Deutliche Effekte auf die Oxygenierung wurden nicht beobachtet. Insgesamt ist diese frühe Arbeit jedoch aufgrund des kurzen Zeitintervalls der Anwendung eher als Machbarkeitsnachweis einzuordnen. In einer Beobachtungsstudie an Patienten mit mildem und moderatem ARDS wurde eine Vielzahl physiologische Parameter nach Umstellung einer PCV auf eine PSV verglichen.Vergleicht man die Oxygenierung bzw. den Rechts-Links Shunt unter PSV mit der vorangegangenen kontrollierten Beatmung, so ergaben sich keine Vorteile bzgl. der Oxygenierung, jedoch eine signifikante, allerdings geringe Verbesserung der CO_2-Elimination [110]. Ein Abbruch der PSV-Beatmung (10 von 48 Patienten) war nicht mit einer stärkeren Oxygenierungsstörung, sondern mit einer CO_2-Eliminationsstörung mit Zunahme des V_D/V_T assoziiert.

In der randomisierten kontrollierten Studie an Patienten mit ARDS von Putensen [528] wurde unter anderem eine PSV-Beatmung mit einer APRV-Beatmung ohne Spontanatmung innerhalb eines kurzen Zeitintervalls verglichen. Dabei wurde keine Verbesserung von Oxygenierung, Cardiac Index und Ventilations/Perfusions-Verteilung durch PSV nachgewiesen. In Parallele dazu wurde in einer retrospektiven Fallserie bei 18

Patienten mit ARDS keine Zunahme der belüfteten Lungenareale unter PSV – Beatmung (im Gegensatz zu APRV-Beatmung) nachgewiesen [753].

Die Arbeit von Blankman et al. [65] wies demgegenüber postoperativ bei 20 kardiochirurgischen Patienten mittels Elektroimpedanztomografie eine verbesserte alveoläre Ventilation der abhängigen dorsalen Lungenareale unter PSV im Vergleich zur PCV nach. Auch diese Daten sind aufgrund fehlender Vergleichsdaten und fehlender weiterer klinischer Parameter eher als Nachweise einer Machbarkeit für das angewendete Beatmungs- und Messverfahren anzusehen.

Die narrative Experten – Leitlinie der Brasilianischen Gesellschaft für Intensivmedizin zur maschinellen Beatmung formuliert zur Frage der Anwendung von PSV-Beatmung lediglich einen Expertenvorschlag ohne Nennung einzelner Quellen [32]. Die PSV wird in dieser Stellungnahme als der zu präferierende Modus für eine assistiert/spontane Beatmung bezeichnet. Unter Berücksichtigung des Patientenzustandes solle eine frühzeitige Beatmung mit PSV angestrebt werden.

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 [640].

Empfehlung

20	**Empfehlung**	**2017**
Empfehlungsgrad **-**	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.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	A/C – Beatmung vs. Kontrollierte Beatmung: Keine Literatur PSV – Beatmung vs. Kontrollierte Beatmung: Alan D Betensley MD, Imran Khalid MD, John Crawford RRT, Robert A Pensler MD, and Bruno DiGiovine MD Patient Comfort During Pressure Support and Volume Controlled-Continuous Mandatory Ventilation Respir Care 2008;53(7):897–902 [55] Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation–perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. AM J RESPIR CRIT CARE MED 1999;159:1241–1248 [528] P. Blankman, S. M. van der Kreeft and D. Gommers Tidal ventilation distribution during pressure-controlled ventilation and pressure support ventilation in post-cardiac surgery patients *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; *58: 997–1006* [65] Takeshi Yoshida, The Impact of Spontaneous Ventilation on Distribution of Lung Aeration in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Airway Pressure Release Ventilation Versus Pressure Support Ventilation, Anesth Analg 2009;109:1892–900) [753] Manuel Tejeda, MD; Jesus Hector Boix, MD; Faustino Alvarez, MD; Reyes Balanzd, MD; and Maria Morales, MD Comparison of Pressure Support Ventilation and Assist-Control Ventilation in the Treatment of Respiratory Failure* (CHEST 1997; 111:1322-25) [675]	

	Cereda M1, Foti G, Marcora B, Gili M, Giacomini M, Sparacino ME, Pesenti A. Pressure support ventilation in patients with acute lung injury. Crit Care Med. 2000 May;28(5):1269-75. [110] Brazilian Recommendations of Mechanical Ventilation 2013, Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(2):89-121 DOI: 10.5935/0103-507X.20140017 [32] Spieth et al Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. Critical Care 2013, 17: R261 [640]
Konsensstärke	Delegierte: 97% Fachgesellschaften: 100%

Begündung des Empfehlungsgrades

Da neben den wenigen Hinweisen aus Einzelstudien auf eine geringfügig bessere Oxygenierung unter PSV im Vergleich zu kontrollierter Beatmung lediglich pathophysiologische Überlegungen zur Vermeidung einer Inaktivitätsatrophie der Atemmuskulatur für die Verwendung von PSV sprechen, kann die Leitliniengruppe aufgrund fehlender klinischer Daten zu Nutzen und Risiko trotz der weiten Verbreitung des Beatmungsverfahrens im klinischen Alltag keine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen das assistierte, tidalvolumen-unterstützende Beatmungsverfahren PSV als initiales Beatmungsverfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz aussprechen.

Gleichwohl verweisen wir hier im Sinne der zu Anfang des 4. Kapitels abgegebenen Empfehlung zugunsten der frühzeitigen Anwendung eines assistierten Beatmungsverfahrens bei Patienten mit akutem respiratorischen Versagen (mit Ausnahme des schweren ARDS) auf das nachfolgende Kapitel zu den Atemminutenvolumen-unterstützenden Verfahren.

Nennung von Ausnahmen

Es können keine Patientengruppen identifiziert werden, für die anderslautende Empfehlung abgegeben werden können. Insbesondere können zur Differenzierung in hypoxämische, hyperkapnische o. gemischte respiratorische Insuffizienz keine Aussagen getroffen werden.

Auch für pädiatrische Patienten kann keine anderslautende Empfehlung ausgesprochen werden.

3.4 Atemminutenvolumenunterstützende Beatmungsverfahren

Autoren: Hermann Wrigge, Falk Fichtner

Hintergrundinformationen

Im Gegensatz zu tidalvolumenunterstützenden Beatmungsverfahren (z.B. druckunterstützte Beatmung (Pressure Support Ventilation)), bei der jeder detektierte Atemzug anteilig unterstützt wird, liefern Beatmungsverfahren zur Unterstützung des Atemminutenvolumens eine wählbare maschinelle Beatmungskomponente, zu der Spontanatmungsanteile hinzukommen können. Die maschinelle Komponente kann dabei eine volumenkontrollierte Beatmung wie bei **volumenkontrollierter Synchronized**

Intermittend Mandatory Ventilation (VC-SIMV) sein, oder in einer druckkontrollierten Beatmung wie bei **Biphasic Positive Airway Pressure (BIPAP), Airway Pressure Release Ventilation (APRV) oder druckkontrollierter SIMV (PC-SIMV)** bestehen. SIMV liefert eine Anzahl eingestellter maschineller Atemzüge, die der Patient in einem Zeitfenster triggern kann. Bei SIMV führen überzählige Spontanatemzüge zwischen den maschinellen Atemzügen nicht zu einer Unterstützung, sofern SIMV nicht mit anderen Verfahren (z.B. PSV) kombiniert wird. Je höher bei reiner SIMV-Beatmung die SIMV – Frequenz eingestellt wird, umso geringer ist die Möglichkeit des Patienten, spontan zu atmen.

Nachfolgend werden nun die druckkontrollierten Beatmungsmodi, bei denen die Demandventilsteuerung moderner Beatmungsgeräte die Spontanatmung zu jeder Phase des Atemzyklus, also auch beispielsweise eine aktive Exspiration während einer maschinellen Inspirationsphase ermöglicht:

Das originäre Konzept von **APRV** sieht eine Spontanatmung auf einer langen maschinellen Inspirationsphase - funktionell einem „hohen CPAP“ - vor, der für sehr kurze Zeit auf den Umgebungsdruck gesenkt und dann wieder erhöht wird, was den maschinellen Unterstützungsanteil darstellt [191]. Dagegen definiert das originäre **BIPAP** einen zeitgesteuerten Wechsel zwischen zwei positiven Druckniveaus mit längeren maschinellen Exspirationszeiten, währenddessen Spontanatmung auch auf einem „unteren CPAP“ stattfinden kann [39]. Mittlerweilebieten sind eine Vielzahl von Beatmungsmodi unterschiedlicher Bezeichnungen für das gleiche grundlegende beschriebene Prinzip entwickelt worden (BiLevel, Duo-PAP, BiVent etc.). Viele Hersteller bieten BIPAP ähnlich wie bei SIMV mit einem Zeitfenster an, in dem die maschinellen Wechsel zwischen den CPAP-Niveaus durch den Patienten getriggert werden können. **Im Folgenden wird zur Vereinfachung die Bezeichnung APRV/BIPAP verallgemeinernd für alle Varianten von druckkontrollierter Beatmung mit der Möglichkeit von Spontanatmung in Inspirations- und Exspirationsphase verwendet.**

Experimentelle Daten liefern als pathophysiologische Ansätze für die Sinnhaftigkeit von Spontanatmung mit APRV/BIPAP eine verbesserte Ventilation dorsaler Lungenabschnitte [738], alveoläre Rekrutierung mit Anstieg des Lungenvolumens [737], eine Verbesserung der Oxygenierung und pulmonalen Ventilations-Perfusionsverhältnisse [738] sowie einen verbesserten systemischen Blutfluss mit gesteigerter Organperfusion. [298, 299, 297].

Die Rolle der Spontanatmung insbesondere in der Akutphase des schweren ARDS wird aktuell kontrovers diskutiert. Ursächlich hierfür sind vorwiegend experimentelle Daten, die eine Verstärkung einer schweren experimentellen Lungenschädigung durch hohe Spontanatmungsaktivität (nach Gabe von Atemstimulantien) zeigen konnten, während moderate Spontanatemaktivität insbesondere bei moderatem Lungenschaden einen protektiven Effekt hatte [754, 755] .

Sondergruppe Traumapatienten mit akutem Lungenversagen

Die Pathophysiologie primärer und sekundärer Lungenschäden bei polytraumatisierten Patienten ist vielfältig. Durch ein Thoraxtrauma mit Lungenkontusionen und/oder Pleuraverletzungen können direkte Lungenschäden entstehen. Darüber hinaus kommt es beispielsweise durch Gewebeschädigungen, Schock, Transfusionen und Ischämie-Reperfusions-Schäden häufig zur Auslösung einer traumatisch bedingten systemischen Entzündungsreaktion mit Ausbildung eines interstitiellen Lungenödems und konsekutiven

dorso-basalen Belüftungsstörungen. Eine trauma-assoziierte Oxygenierungsstörung ist häufig gut behandelbar und prognostisch günstiger als andere Formen eines ARDS, weshalb Traumapatienten in vielen Studien zum ARDS als eigene Entität betrachtet werden und in Bezug auf die Verwendung von Ateminutenvolumenunterstützenden Beatmungsverfahren die am besten untersuchte Patientengruppe darstellen.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Patient-Ventilator Interaktion bei SIMV - Beatmungsverfahren

Für Beatmungsmodi, die eine volumenkontrollierte Unterstützung des Atemminutenvolumens liefern (VC-SIMV), gilt die Kontrolle des Tidalvolumens gerade auch im Hinblick auf protektive Beatmungsstrategien als Vorteil. Allerdings kann Spontanatmungsaktivität insbesondere im volumenkontrollierten A/C Modus zu einem Doppeltriggern („breath stacking“) führen, wobei ein zweiter maschineller Atemzug ohne zwischenzeitliche Exspiration auf eine vormalige Inspiration folgt, was das eingestellte Tidalvolumen verdoppelt [519]. Dieses Phänomen konnte besser mit Umstellung auf druckunterstütze Beatmung als mit einer Vertiefung der Analgosedierung behandelt werden [116, 47]. Weiterhin verursachen Exspirationsbemühungen während der maschinellen Inspiration (z.B. Pressen, Husten) Druckanstiege in der Lunge und im Beatmungssystem, die in der Regel zu einem Abbruch der maschinellen Inspiration führen, wenn die eingestellte Maximaldruckgrenze erreicht wird. Ob diese Asynchronie der Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät den beobachteten Anstieg von Barotraumen und Pneumothoraces bei nicht-relaxierten Patienten unter AC Beatmung in der Frühphase eines ARDS erklärt [483], wird diskutiert. Ähnlich wie bei AC ist mit VC-SIMV keine jederzeitige ungehinderte Spontanatmung möglich. Zusätzlich sollte aber auch beachtet werden, dass die Inaktivität des Zwerchfells bei kontrolliert beatmeten Patienten bereits innerhalb von 18 bis 69 Stunden zu einer Inaktivitätsatrophie führen kann [385]. Die grundsätzlich angestrebte frühzeitige Beendigung der invasiven Beatmung kann zweifellos nur über eine Wiederherstellung einer suffizienten Spontanatmung erreicht werden. Während der Entwöhnung von der Beatmung bringt ein SIMV-Beatmungsmodus keine wesentlichen Vorteile und wird deshalb durch die interdisziplinäre Leitliniengruppe der S2k Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ weder bei leicht-, noch bei schwierig oder prolongiert zu entwöhnenden Patienten empfohlen [599].

Vergleich APRV/BIPAP mit AC

Eine propensity-matched pairs - Subanalyse einer internationalen Kohorte konnte für den Vergleich A/C mit APRV/BIPAP keine Unterschiede für Sterblichkeit, Intensivstationsliegedauer, Sedierungsbedarf und Beatmungstagen finden [270]. In der APRV/BIPAP Kohorte war die Krankenhausliegedauer geringfügig länger und die Tracheotomierate höher. Da APRV/BIPAP geographisch sehr unterschiedlich eingesetzt wird, kann dies allerdings auch durch regional unterschiedliche Therapiekonzepte erklärt werden. Auffällig war ein geringerer inspiratorischer Spitzendruck [544] und ein höherer exspiratorischer Druck unter APRV/BIPAP im Vergleich zu AC, was einem geringeren Driving Pressure entspricht [270]. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bei AC der inspiratorische Spitzendruck und nicht der Plateaudruck gemessen wurde und dass keine Messung des Pleuradrucks erfolgte, so dass der Driving Pressure nur ohne

Spontanatmungskomponente abgeschätzt werden kann. Die Oxygenierung war in der Kohorte der APRV/BIPAP beatmeten Patienten signifikant besser.

APRV/BIPAP bei ARDS und Traumapatienten

Bei Patienten mit mildem und moderatem ARDS war die Anwendung von APRV/BIPAP in mehreren Studien bei Erwachsenen [298, 270, 544, 528, 701, 702, 532, 17, 663] und Kindern [324, 368, 749] erfolgreich möglich und häufig mit einer Verbesserung der Oxygenierung und/oder geringeren Plateaudrücken im Vergleich zu kontrollierter Beatmung oder SIMV verbunden [528, 701, 702, 753]. Häufig war auch ein gesteigertes Herzzeitvolumen beobachtet worden [298, 528].

Die Empfehlung insbesondere für die Subgruppe der Traumapatienten beruht auch auf den Daten einer kleinen, aber gut dokumentierten RCT [532] sowie einer Meta-Analyse, die Ergebnisse mehrerer observationeller Studien mit der frühzeitigen Anwendung von APRV in einem Zentrum hinsichtlich der Krankenhaussterblichkeit vergleicht [17]. Die Meta-Analyse der observationalen Daten zeigt eine signifikant verminderte Krankenhaussterblichkeit (konventionelle Beatmung 14% (95 % CI 10 -18%) vs. early APRV 4.3%) sowie eine verminderte Inzidenz des ARDS in der Gruppe der frühzeitig im APRV-Modus beatmeten Patienten (Mean ARDS incidence 14% (95 % CI 8.8 - 19.2%,) vs. early APRV 1.3%). Die Daten sind jedoch aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien und des retrospektiven Designs von niedriger Qualität.

Die in der genannten RCT bei 30 Patienten mit einem Injury Severity Score > 40 vorgenommene Reduktion der Analgosedierung und Etablierung von Spontanatmung im APRV Modus, im Vergleich zu initialer (erste 72 Stunden) tiefer Analgosedierung und kontrollierter Beatmung, führte zu nachhaltig verbesserter Oxygenierung mit Senkung der ARDS Inzidenz, erhöhtem systemischen Blutfluss bei weniger Katecholaminbedarf sowie Verkürzung der Beatmungsdauer und Verweildauer auf der Intensivstation [532]. In welchem Maß die beobachteten Effekte auf die Beatmungs- und Verweildauer dabei mehr auf die Reduktion der Sedierung und das Ermöglichen einer frühzeitigen Spontanatmung und weniger auf das spezifische Beatmungsverfahren APRV zurückzuführen sind, ist mit den Daten der Studie nicht abschließend zu klären.

Im Widerspruch dazu stehen die Daten einer retrospektiven Single-Centre Kohortenstudie zu invasiv beatmeten Polytrauma-Patienten [419][418], in der eine verlängerte Beatmungsdauer in der Gruppe der APRV- Beatmung nachweisbar war (Beatmungstage APRV 19.6 d vs. A/C Ventilation 10.7 d, P<0.01). Hinsichtlich der Methodik sind hier jedoch eine stark unterschiedliche Gruppengröße (APRV n=75 vs. ACV n=234) sowie eine unterschiedliche Krankheitsschwere (ISS APRV 20.8 vs. ACV 17.5, p=0.03) kritisch zu sehen, welche die Ergebnisse schwer verwertbar machen.

Physiologische Daten zu APRV/BIPAP

Klinisch observationelle Studien bei akutem Lungenversagen für Spontanatmung mit APRV/BIPAP weisen eine Verbesserung der Oxygenierung und pulmonalen Ventilations-Perfusionsverhältnisse [528, 663] sowie einen verbesserten systemischen Blutfluss mit gesteigerter Organperfusion [298] nach. Diese Effekte

werden bei Patienten noch durch einen geringeren Bedarf an Analgosedierung ergänzt [532]. Für die Verbesserung des Gasaustausches scheint insbesondere Spontanatmung ohne Unterstützung eines jeden Atemzuges wie bei PSV verantwortlich zu sein [528].

Patienten mit schwerem ARDS

Bei Patienten mit schwerem ARDS suggerieren klinische Daten einen Überlebensvorteil für die Anwendung von Muskelrelaxierung in der ersten 48 Stunden eines schweren ARDS [483]. Die Wertigkeit der Ergebnisse dieser Studie wurde bereits in Unterkapitel 3.1 kritisch diskutiert. Ob die erhöhte Inzidenz von Komplikationen wie Barotrauma und Pneumothorax in der Gruppe ohne Dauerinfusion von cis-Atracurium durch Spontanatemaktivität und/oder Asynchronie mit der verwendeten AC Beatmung erklärbar ist, geht aus den Daten nicht hervor [483].

Empfehlung

21	Empfehlung	2017
-	Empfehlung 21 wurde im Verlauf der Nachbearbeitung in Empfehlung 22 eingebunden und entfällt damit.	

22	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei Patienten mit moderatem und mildem ARDS die Anwendung einer druckkontrollierten Beatmung mit Möglichkeit der Spontanatmung in Inspiration und Exspiration bei fehlenden Kontraindikationen zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur: Schönhofer B, Dellweg D, Geiseler J, Moerer O, Weber-Carstens C, Sitter H.¨ S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. Pneumologie, 2014; 68; 19-75 [599] Hering R, Peters D, Zinserling J, Wrigge H, Spiegel von T, Putensen C. Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. Intensive Care Med. 2002 Oct;28(10):1426–33. [298] González M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F, Raymondos K, Esteban A, Putensen C, et al. Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study. Intensive Care Med. 2010 May;36(5):817–27. [270] Räsänen J, Cane RD, Downs JB, Hurst JM, Jousela IT, Kirby RR, et al. Airway pressure release ventilation during acute lung injury: a prospective multicenter trial. Crit Care Med. 1991 Oct;19(10):1234–41 [544] Jaarsma AS, Knoester H, van Rooyen F, Bos AP. Biphasic positive airway pressure ventilation (PeV+) in children. Critical Care. 2001;5(3):174–7. [324] Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Apr;159(4 Pt 1); 1241-8 [528] Varpula T, Jousela I, NIEMI R, Takkunen O, Pettila V. Combined effects of prone positioning and airway pressure release ventilation on gas exchange in patients with acute lung injury. Acta Anaesthesiol Scand. 2003 May;47(5):516–24. [701] Varpula T, Valta P, Niemi R, Takkunen O, Hynynen M, Pettilä VV. Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome. Acta	

	Anaesthesiol Scand. Munksgaard International Publishers; 2004 Jul;48(6):722–31 [702] Putensen C, Zech S, Wrigge H, Zinserling J, Stüber F, Spiegel von T, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jul 1;164(1):43–9. [532] Andrews PL, Shiber JR, Jaruga-Killeen E, Roy S, Sadowitz B, O'Toole RV, et al. Early application of airway pressure release ventilation may reduce mortality in high-risk trauma patients. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2013 Oct;75(4):635–41. [17] Sydow M, Burchardi H, Ephraim E, Zielmann S, Crozier TA. Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1994 Jun;149(6):1550–6. [663] Krishnan J, Morrison W. Airway pressure release ventilation: a pediatric case series. Pediatr Pulmonol. 2007 Jan;42(1):83–8. [368] Maung AA, Schuster KM, Kapla LJ et al (2012) Compared to conventional ventilation, airway pressure release ventilation may increase ventilator days in trauma patients J Trauma Acute Care Surg 73(2): 507-510 [419] Takeshi Yoshida, Hiroshi Rinka, Arito Kaji, Akira Yoshimoto, Hideki Arimoto, Toshinori Miyaichi, MD, Masanori Kan, , The Impact of Spontaneous Ventilation on Distribution of Lung Aeration in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Airway Pressure Release Ventilation Versus Pressure Support Ventilation (Anesth Analg 2009;109:1892–900) [753] Nadir Yehya, MD1; Alexis A. Topjian, MD, MSCE1; Neal J. Thomas, MD, MSc2; Stuart H. Friess, MD3 Improved Oxygenation 24 Hours After Transition to Airway Pressure Release Ventilation or High- Frequency Oscillatory Ventilation Accurately Discriminates Survival in Immunocompromised Pediatric Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome May 2014 Volume 15 Number 4 [749] Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1107–16 [483]
Konsensstärke	Delegierte: 95% Fachgesellschaften: 100%

.

Begründung des Empfehlungsgrades

In Ermangelung größerer randomisierter, kontrollierter Studien zur Spontanatmung bei Patienten mit ARDS beruht die schwache Empfehlung zugunsten der Anwendung von druckkontrollierten Beatmungsverfahren mit der Möglichkeit der Spontanatmung in Inspirations- und Exspirationsphase bei Patienten mit mildem o. moderatem ARDS auf kleinen randomisierten und observationalen Studien in verschiedenen Patientenkohorten und einer Metanalyse bei Traumapatienten. Die den Effekten der Verbesserung der Oxygenierung und des systemischen Blutflusses zu Grunde liegenden Pathomechanismen sind in zahlreichen experimentellen und wenigen klinischen Studien gut belegt und lassen das Zulassen der frühen Spontanatmung schlüssig erscheinen. Darüber hinaus ergeben sich indirekte Vorteile für das therapeutische Gesamtkonzept, die in die Bewertung mit eingingen. Hierzu zählen der geringere Bedarf an Analgosedierung mit geringeren hämodynamischen Nebenwirkungen, vermeintlich weniger deliranten Zuständen und kognitiver Dysfunktion. Weiterhin besteht bei wacheren, spontan atmenden Patienten die Möglichkeit der Frühmobilisation im Gegensatz zu muskulärer Inaktivitätsatrophie bei prolongierter tiefer Analgosedierung und eventueller Muskelrelaxierung. Die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz bewerten die Autoren als niedrig aufgrund der fehlenden großen RCTs und der methodischen Heterogenität der betrachteten Studien. In Abwägung des in den angeführten Studien nachweisbaren klinischen Nutzens und fehlenden Hinweisen für einen relevanten Schaden für unsere Patienten vergibt die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung, die Anwendung von druckkontrollierten Beatmungsverfahren mit der Möglichkeit der Spontanatmung in Inspirations- und Exspirationsphase bei Patienten mit moderatem und mildem ARDS unter Beachtung der Kontraindikationen (insbesondere ICP-Erhöhung) zu erwägen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Aufgrund geringer Evidenz bei Patienten mit schwerem ARDS und experimentellen Hinweisen auf mögliche Lungenschäden durch hohe Pleuradruckschwankungen kann für Patienten mit schwerem ARDS bisher keine generelle Empfehlung zur Anwendung von Beatmungsmodi, welche eine frühzeitige Spontanatmung zulassen, gegeben werden.

Absolute Kontraindikationen gegen unterstützende Spontanatmungsverfahren bestehen für Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma und Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, sofern hier eine tiefe Analgosedierung und arterielle Normokapnie im Rahmen der Hirndrucktherapie erforderlich ist.

Zu Kindern und Kleinkindern liegen ausschließlich Fallserien [324, 368, 749] vor und es kann keine gesonderte Aussage abgeleitet werden.

3.5 Adaptive Beatmungsverfahren

Autoren: Onnen Moerer, Dirk Schädler, Christian Karagiannidis, Marcelo Gama de Abreu

Hintergrundinformation

Adaptive Beatmungsverfahren sind in der Literatur seit über 50 Jahren beschrieben. Allerdings wurden viele publizierte und in klinischen Studien erfolgreich evaluierte Systeme nie kommerziell vertrieben. Derzeit sind Automode (Siemens, Solna, Schweden), Mandatory Minute Ventilation (MMV, Dräger, Lübeck, Deutschland), Adaptive Support Ventilation (Hamilton, Bonaduz, Schweiz), Proportional Pressure Support (PPS, Dräger, Lübeck, Deutschland), Proportional Assist Ventilation (PAV+, Covidien, Minneapolis, USA), SmartCare/PS (Dräger, Lübeck, Deutschland) Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA, Siemens, Solna, Schweden) sowie Intellivent-ASV (Hamilton, Bonaduz, Schweiz) kommerziell erhältlich. Intellivent-ASV stellt hierbei das einzige System dar, welches alle Beatmungeinstellungen sowohl bei kontrollierter Beatmung wie bei assistierter Spontanatmung ermöglicht. Grundlegendes Prinzip der adaptiven Beatmungsverfahren ist die variable Anpassung der Beatmungsunterstützung an den aktuellen Bedarf des individuellen Patienten. Der zunehmende Automatisierungsgrad ermöglicht das Abarbeiten von Protokollen durch die Beatmungsmaschine, welche die Deeskalation der Beatmung bzw. die Entwöhnung des Patienten von der Beatmung zum Ziel haben [670].

Dieses Kapitel widmet sich der Anwendung adaptiver Beatmungsverfahren bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz in der akuten Krankheitsphase. Zum Stellenwert von automatisierten Weaning-Protokollen verweisen wir auf Unterkapitel 7.2.

Adaptive Support ventilation (ASV) und Intellivent-ASV

ASV verwendet als Beatmungsform eine Kombination aus druckkonstanter Beatmung (inklusive SIMV-Funktion) mit druckunterstützter Spontanatmung. Automatisiert werden Inspirationszeit, maschinelle

Beatmungsfrequenz und Inspirationsdruck gesteuert [670]. Anhand der vorliegenden Atmungsmechanik, die mit Hilfe der exspiratorischen Zeitkonstante analysiert wird, bestimmt ASV eine optimale Kombination aus Atemfrequenz und Atemzugvolumen mit dem Ziel, die Atemarbeit zu minimieren. Intellivent-ASV ist die erste verfügbare vollautomatisierte Beatmung und stellt eine Weiterentwicklung von ASV dar. Bei Intellivent-ASV wird das zu applizierende Atemminutenvolumen mit Hilfe der exspiratorischen CO_2-Konzentration, PEEP und FiO_2 mit Hilfe einer Interpretation der FiO_2-PEEP-Tabellen des ARDS-Netzwerks eingestellt. Weiterhin wird bei Erfüllung der Kriterien für einen Spontanatemversuch dieser automatisiert durchgeführt.

Neurally adjusted ventilatory assist, NAVA

Mit NAVA steht ein Verfahren zur Verfügung, welches über die elektrische Zwerchfellaktivität gesteuert wird, und unabhängig von der Pneumatik am Tubus ist [670, 626, 447, 136, 639, 420, 344]. Über 8-10 Elektroden, die in eine zur Ernährung geeigneten Magensonde integriert sind, wird die elektrische Zwerchfellaktivität abgeleitet und in ein homogenes Signal umgewandelt. Neben der direkten Visualisierung der Zwerchfellaktivität und damit auch des Atemantriebs als Monitoringverfahren, kann das elektrische Zwerchfellsignal zur Beatmung verwendet werden. Proportional zur elektrischen Aktivität (Edi) wird mit jedem Atemzug in der Inspiration eine Druckunterstützung abgegeben. Somit steuert der Patient den Respirator und erhält korrespondierend zu seinem Atemantrieb eine proportional Druckunterstützung. Einer der wesentlichen Vorteile des Verfahrens liegt neben der Proportionalität, in der 1:1 Synchronisation selbst in schwierigen Situationen wie z.B: bei sehr hohen Atemfrequenzen im Früh- und Neugeborenenbereich [678] oder auch bei schwerster Überblähung obstruktiver Atemwegserkrankungen [136, 511], die nicht in der Lage sind einen pneumatischen Trigger am Beatmungsgerät auszulösen. Angepasst an unsere Physiologie endet die Druckunterstützung aktuell bei 70% des maximalen elektrischen Zwerchfellsignals. Als Regulationsmöglichkeit steht dem Therapeuten die Einstellung der oberen Druckgrenze (an diesem Punkt wird die Inspiration abgebrochen), der FiO_2 sowie des PEEP Niveaus zur Verfügung.

SmartCare/PS

SmartCare/PS verwendet als Beatmungsform die druckunterstützte Spontanatmung und steuert hierbei automatisch die Höhe der Druckunterstützung mit dem Ziel den Patienten in eine Komfortzone zu überführen. Die Komfortzone ist für einen „normalen“ Patienten folgendermaßen definiert: spontane Atemfrequenz zwischen 15 und 30 /min, Atemzugvolumen größer 300 ml, endtidales CO_2 kleiner 45 mmHg. Einem elektronischen Protokoll folgend wird dann nach Stabilisierung des Patienten die Druckunterstützung reduziert und bei Destabilisierung erhöht. Nach erfolgreicher Reduktion wird dann ein Spontanatemversuch durchgeführt und nach erfolgreicher Absolvierung der Anwender darauf hingewiesen.

Proportional Assist Ventilation (PAV) und Proportional Assist Ventilation plus (PAV+)

PAV stellt eine Form der partiellen, assistierten druckunterstützten Beatmung dar, bei der die Höhe der Unterstützung proportional zur Inspirationsbemühung des Patienten erfolgt [758]. Die Höhe der Druckunterstützung oder des Tidalvolumens wird hierbei also nicht vordefiniert. Konzeptionell soll PAV

variabel das Missverhältniss zwischen einem erhöhtem ventilatorischen Bedarf und der häufig unzureichenden muskulären Kraft der Atemmuskulatur ausgleichen, das zur Überwindung der im Lungenversagen pathophysiologisch veränderten elastiven und resistiven Kräfte erforderlich ist [758, 756, 744, 339, 424].

Ein wesentliches Hindernis für den breiteren klinischen Einsatz von PAV lag bisher darin begründet, dass für die Einstellung der Unterstützung theoretisch die Messung der Elastance und Resistance erforderlich ist. Bei PAV+ wurde dieser Schritt automatisiert [757, 759]. Der Anwender stellt bei PAV+ ausschließlich den Grad der Entlastung von der Atemarbeit ein, den die assistierte Beatmung übernehmen soll [362].

Beschreibung der Evidenz

ASV/Intellivent

ASV wurde in einer Reihe von Studien mit konventionellen Beatmungmodi bei unterschiedlichen Patientenkollektiven verglichen.

In einer größeren cross-over-Studie wurde zunächst gezeigt, dass die automatisierte Einstellungen von maschineller Atemfrequenz, Inspirationszeit und Inspirationsdruck gemäß der vorliegenden Atmungsmechanik eingestellt wird [323].

Die Anwendung von Intellivent-ASV bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz wurde in drei prospektiven Studien beschrieben. Im Vergleich zu ASV wurde in einer cross-over Studie bei 50 tief sedierten und kontrolliert beatmeten Patienten festgestellt, dass Intellivent-ASV sichere Beatmungseinstellungen trifft und mit niedrigerem Druck und Atemzugvolumen sowie niedrigerer FiO2 bei vergleichbarer Oxgenierung beatmet [25]. In einer monozentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie wurde prospektiv bei n=48 Patienten mit ARDS ASV im Vergleich zu volumenkontrollierter Beatmung untersucht. Hierbei wurden keine signifkanten Unterschiede in der Beatmungszeit, Verweildauer auf der Intensivstation und der Sterblichkeitsrate festgestellt [6]. Bei postoperativen Patienten wurde in drei Studien eine signifikante Reduktion der Beatmungszeit durch ASV festgestellt [109, 656, 770], bei zwei weiteren Studien konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden [188, 507]. In drei weiteren Studien bei internistischen Patienten (zwei Studien wuden bei COPD-Patienten durchgeführt) wurde ebenfalls eine signifikante Reduktion der Beatmungszeit durch ASV gefunden [353, 122, 352]. Eine weitere cross-over-Studie bei n=20 Patienten zeigte, dass Intellivent-ASV im Vergleich zu ASV und SIMV mit niedrigerer FiO2 beatmet und einen höheren Spontanatmungsanteil ermöglicht [2].

In einer größeren, monozentrischen Beobachtungsstudie bei 100 konsekutiven, unselektionierten Patienten, die länger als 24 Stunden beatmet waren, war der Einsatz von Intellivent-ASV von Studieneinschluss bis zur Extubation möglich [24].

Neurally adjusted ventilatory assist, NAVA

In den bisher publizierten Studien zu NAVA konnte keine Verbesserung des Überlebens oder der Beatmungsdauer gezeigt werden, allerdings liegt für Erwachsene nur eine randomisierte Studie an einem unselektionierten Patientengut vor (siehe unten).

Insbesondere konnte die physiologischere Beatmungsform und die verbesserte Patienten-Ventilatorinteraktion in mehreren Studien im Vergleich zu Pressure Support Ventilation (PSV) gezeigt werden. In der ersten randomisiert kontollierten Studie aus Frankreich konnte an einem unselektionierten Patientengut (n=128) gezeigt werden, dass der Einsatz von NAVA sicher ist, die Asynchronität verbessert wird und weniger Patienten nach Extubation eine NIV benötigten [167]. Ebenso kam ein kleine Meta-Analyse zu dem Schluss, dass NAVA im Vergleich zu PSV die Asynchronität vermindert [602]. Bezogen auf spezifische Patientensubgruppen waren es vor allem Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen die eine deutliche höhere Synchronisation aufwiesen. Ebenso konnte in mehreren Arbeiten gezeigt werden, dass im frühgeboren- und pädiatrischen Bereich ähnlich hohe Synchronisationsraten erzielt werden konnten wie bei Erwachsenen [193, 706, 71, 41, 374, 307, 512, 379]. 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) [420] sowie in einer Fallserie (n=6 Patienten) [344] berichtet. Hierbei zeigte sich eine bessere Patienten-Ventilator-Interaktion sowie ein erhaltener Atemantrieb mit strenger Regulation der Patienten nach pCO_2 und pH-Wert an der ECMO, während die Oxygenierung für den Atemantrieb eine untergeordnete Bedeutung hat.

SmartCare

Zur Anwendung von SmartCare/PS bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz liegen bisher keine direkten Daten zur Sterblichkeit und Beatmungsdauer vor. Die Anwendung dieses adaptiven Beatmungsverfahrens im Weaning von invasviv beatmeten Patienten wurde hingegen in mehreren randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Die detaillierte Diskussion dieser Daten erfolgt in Unterkapitel 7.2.

Proportional Assist Ventilation (PAV) und Proportional Assist Ventilation plus (PAV+)

Es gibt bisher keine Studien zu PAV und PAV+, die als primären Endpunkt die Sterblichkeit definiert haben. In einer multizentrischen Observationsstudie wurde der länger andauernde Einsatz von PAV+ evaluiert mit dem Ziel einen geschätzten Muskeldruck des Zwerchfells im Bereich von 5 bis 10 cm H_2O zu halten. 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 [103]. 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 [162]. Zwei cross-over-Studien untersuchten

den Einsatz von PAV im Vergleich zu PSV bei Patienten mit ARI [362, 700]. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der resultierenden Beatmungsdrucke 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 [204].

Empfehlung

23	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **-**	Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz adaptiver Beatmungsverfahren bei Patienten mit ARDS abgegeben.	
Qualität der Evidenz **++**	**Literatur:** Abutbul A, Sviri S, Zbedat W, Linton DM, Van Heerden PV, (2014) A prospective comparison of the efficacy and safety of fully closed-loop control ventilation (Intellivent-ASV) with conventional ASV and SIMV modes. Southern African Journal of Critical Care 30:28 [2] Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, Gupta D, (2013) Adaptive support ventilation for complete ventilatory support in acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. Respirology 18:1108-1115 [6] Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, Georgopoulos D, (2013) Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. Intensive Care Med 39:1040-1047 [11] Arnal JM, Wysocki M, Novotni D, Demory D, Lopez R, Donati S, Granier I, Corno G, Durand-Gasselin J, (2012) Safety and efficacy of a fully closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV(R)) in sedated ICU patients with acute respiratory failure: a prospective randomized crossover study. Intensive Care Med 38:781-787 [25] Burns KE, Meade MO, Lessard MR, Hand L, Zhou Q, Keenan SP, Lellouche F, (2013) Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study). A multicenter, pilot randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 187:1203-1211 [92] Celli P, Privato E, Ianni S, Babetto C, D'Arena C, Guglielmo N, Maldarelli F, Paglialunga G, Rossi M, Berloco PB, Ruberto F, Pugliese F, (2014) Adaptive support ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support in weaning patients after orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 46:2272-2278 [109] Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P, (2008) Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med 34:2010-2018 [136] Delgado M, Zavala E, Tomas R, Fernandez R, (2014) Clinical factors associated with success of proportional assist ventilation in the acute phase of critical illness: pilot study. Med Intensiva 38:65-72 [162] Demoule A, Clavel M, Rolland-Debord C, Perbet S, Terzi N, Kouatchet A, Wallet F, Roze H, Vargas F, Guerin C, Dellamonica J, Jaber S, Brochard L, Similowski T, (2016) Neurally adjusted ventilatory assist as an alternative to pressure support ventilation in adults: a French multicentre randomized trial. Intensive Care Med 42:1723-1732 [167] Dojat M, Harf A, Touchard D, Lemaire F, Brochard L, (2000) Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. Am J Respir Crit Care Med 161:1161-1166 [186] Dongelmans DA, Veelo DP, Paulus F, de Mol BA, Korevaar JC, Kudoga A, Middelhoek P, Binnekade JM, Schultz MJ, (2009) Weaning automation with adaptive support ventilation: a randomized controlled trial in cardiothoracic surgery patients. Anesth Analg 108:565-571 [188] Elganady AA, Beshey BN, Abdelaziz AAH, (2014) 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 63:643-650 [204] Gruber PC, Gomersall CD, Leung P, Joynt GM, Ng SK, Ho KM, Underwood MJ, (2008) Randomized controlled trial comparing adaptive-support ventilation with pressure-regulated volume-controlled ventilation with automode in weaning patients after cardiac surgery. Anesthesiology 109:81-87 [277] Iotti GA, Polito A, Belliato M, Pasero D, Beduneau G, Wysocki M, Brunner JX, Braschi A, Brochard L, Mancebo J, Ranieri VM, Richard JC, Slutsky AS, (2010) Adaptive support ventilation	

	versus conventional ventilation for total ventilatory support in acute respiratory failure. Intensive Care Med 36:1371-1379 [323] Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, Cimen P, Kepil S, Ozkan SA, (2011) Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial. Eur Respir J 38:774-780 [352] Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P, Roeseler J, Schortgen F, Dojat M, Cabello B, Bouadma L, Rodriguez P, Maggiore S, Reynaert M, Mersmann S, Brochard L, (2006) A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 174:894-900 [381] Mauri T, Bellani G, Grasselli G, Confalonieri A, Rona R, Patroniti N, Pesenti A, (2013) Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: a novel approach based on diaphragm electrical activity. Intensive Care Med 39:282-291 [420] Passam F, Hoing S, Prinianakis G, Siafakas N, Milic-Emili J, Georgopoulos D, (2003) Effect of Different Levels of Pressure Support and Proportional Assist Ventilation on Breathing Pattern, Work of Breathing and Gas Exchange in Mechanically Ventilated Hypercapnic COPD Patients with Acute Respiratory Failure. Respiration 70:355-361 [490] Petter AH, Chioléro RL, Cassina T, Chassot P-G, Müller XM, Revelly J-P, (2003) Automatic “Respirator/Weaning” with Adaptive Support Ventilation: The Effect on Duration of Endotracheal Intubation and Patient Management. Anesthesia & Analgesia 97:1743-1750 [507] Schadler D, Engel C, Elke G, Pulletz S, Haake N, Frerichs I, Zick G, Scholz J, Weiler N, (2012) Automatic control of pressure support for ventilator weaning in surgical intensive care patients. Am J Respir Crit Care Med 185:637-644 [592] Spahija J, de Marchie M, Albert M, Bellemare P, Delisle S, Beck J, Sinderby C, (2010) Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. Crit Care Med 38:518-526 [639] Sulzer CF, Chiolero R, Chassot PG, Mueller XM, Revelly JP, (2001) Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. Anesthesiology 95:1339-1345 [656] Tassaux D, Dalmas E, Gratadour P, Jolliet P, (2002) Patient-ventilator interactions during partial ventilatory support: a preliminary study comparing the effects of adaptive support ventilation with synchronized intermittent mandatory ventilation plus inspiratory pressure support. Crit Care Med 30:801-807 [670] Terzi N, Pelieu I, Guittet L, Ramakers M, Seguin A, Daubin C, Charbonneau P, du Cheyron D, Lofaso F, (2010) Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome: physiological evaluation. Crit Care Med 38:1830-1837 [678] Varelmann D, Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Hering R, Putensen C, (2005) Proportional assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: Cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand*. Critical Care Medicine 33:1968-1975 [700] Zhu F, Gomersall CD, Ng SK, Underwood MJ, Lee A, (2015) A randomized controlled trial of adaptive support ventilation mode to wean patients after fast-track cardiac valvular surgery. Anesthesiology 122:832-840 [770] Yazdannik A, Zarei H, Massoumi G, (2016) Comparing the effects of adaptive support ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation on intubation duration and hospital stay after coronary artery bypass graft surgery. Iran J Nurs Midwifery Res 21:207-212 [747] Chen CW, Wu CP, Dai YL, Perng WC, Chian CF, Su WL, Huang YC, (2011) Effects of implementing adaptive support ventilation in a medical intensive care unit. Respir Care 56:976-983 [122] Kirakli C, Naz I, Ediboglu O, Tatar D, Budak A, Tellioglu E, (2015) A randomized controlled trial comparing the ventilation duration between adaptive support ventilation and pressure assist/control ventilation in medical patients in the ICU. Chest 147:1503-1509 [352] Arnal JM, Garnero A, Novonti D, Demory D, Ducros L, Berric A, Donati S, Corno G, Jaber S, Durand-Gasselin J, (2013) Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV) in ICU patients with acute respiratory failure: a prospective observational comparative study. Crit Care 17:R196 [24]
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%

24	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, für Patienten mit primär hyperkapnischem respiratorischen Versagen bei Problemen der Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät adaptive Beatmungsverfahren zur Verbesserung dieser Interaktion sowie zur Steigerung des Patientenkomforts zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur: Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E, Roeseler J, Sottiaux T, Laterre PF,Jolliet P, Tassaux D. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. Intensive Care Med. 2011 Feb;37(2):263-71. [517] Demoule A, Clavel M, Rolland-Debord C, Perbet S, Terzi N, Kouatchet A, Wallet F, Roze H, Vargas F, Guerin C, Dellamonica J, Jaber S, Brochard L, Similowski T. Neurally adjusted ventilatory assist as an alternative to pressure support ventilation in adults: a French multicentre randomized trial. Intensive Care Med. 2016 Nov;42(11):1723-1732. [167] 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 Med. 2016 Nov;42(11):1813-1815. [602] Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E, Lambermont B, Sottiaux T, Roeseler J, Laterre PF, Jolliet P, Revelly JP. Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. Intensive Care Med. 2012 Oct;38(10):1624-31. [516] Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ, Cimen P, Kepil S, Ozkan SA, (2011) Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD: a randomised controlled trial. Eur Respir J 38:774-780[353] Chen CW, Wu CP, Dai YL, Perng WC, Chian CF, Su WL, Huang YC, (2011) Effects of implementing adaptive support ventilation in a medical intensive care unit. Respir Care 56:976-983[122] Kirakli C, Naz I, Ediboglu O, Tatar D, Budak A, Tellioglu E, (2015) A randomized controlled trial comparing the ventilation duration between adaptive support ventilation and pressure assist/control ventilation in medical patients in the ICU. Chest 147:1503-1509[352] Abutbul A, Sviri S, Zbedat W, Linton DM, Van Heerden PV (2014) A prospective comparison of the efficacy and safety of fully closed-loop control ventilation (Intellivent-ASV) with conventional ASV and SIMV modes. Southern African Journal of Critical Care 30: 28. doi:10.7196/sajcc.19[2] Elganady AA, Beshey BN, Abdelaziz AAH (2014) 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 63: 643-650. doi:10.1016/j.ejcdt.2014.04.001[204]	
Konsensstärke	Delegierte: 95% Fachgesellschaften: 94%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Es gibt für Patienten im akuten respiratorischen Versagen bisher keine Daten, die einen eindeutigen Überlebensvorteil bei Einsatz adaptiver Beatmungsverfahren nachweisen. Die adaptiven Beatmungsverfahren wurden in einer Reihe von Studien mit verschiedenen Systemen untersucht. Nachgeweisene Vorteile liegen vor allem in der verbesserten Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät. Von klinischer Bedeutung erscheint dies derzeit insbesondere bei hyperkapnischen Patienten, bei denen eine signifikante Verbesserung der Interaktion zwischen Patient und Beatmungsgerät erreicht hat werden kann.

Problematisch ist, dass bei einzelnen adaptiven Verfahren die Applikation niedriger Tidalvolumina nicht sichergestellt und Tidalvolumina resultieren können, welche deutlich über 6 ml/kg hinausgehen. In der Abwägung von Risiko und Nutzen kann deshalb für Patienten im ARDS derzeit keine Empfehlung für den Einsatz adaptiver Beatmungsverfahren abgegeben werden.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Aufgrund der Proportionalität der Unterstützung bei einigen adaptiven Beatmungsverfahren muss auf das resultierende Tidalvolumen besonders geachtet werden.

Zur Anwendung bei Kindern mit akuter respiratorischer Insuffizienz fehlen Studien, die zeigen, dass adaptive Beatmungsverfahren kritische Outcomevariablen wie Überleben o. Beatmungsdauer signifikant positiv beeinflussen können.

3.6 Hybride Beatmungsverfahren

Autor: Christian Putensen

Hintergrundinformation

Hybride Beatmungsverfahren kombinieren assistierende, das Tidalvolumen unterstützende mit assistierenden, das Atemminutenvolumen unterstützenden Beatmungsverfahren [527]. Moderne computerkontrollierte Beatmungsgeräte erlauben eine Vielfalt solcher Kombinationsmöglichkeiten. Dieses Funktionsprinzip ist bei vielen kommerziell erhältlichen Beatmungsverfahren wie IMV+PSV, IMV+ATC, Intermittent Mandatory Release Ventilation (IMPRV) [577], BIPAP+PSV, BIPAP+ATC, PSV+ATC und PAV+ATC realisiert.

Ziel hybrider Beatmungsverfahren ist es, alle Vorteile des einzelnen Beatmungsverfahrens für den Patienten zu nutzen

.

Beschreibung der Evidenz

Für hybride Beatmungsverfahren ist deren Vorteil für den Behandlungserfolg im Bezug auf die Outcome-Parameter, welche durch die Leitliniengruppe für Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz als kritisch bzw. wichtig festgelegt wurden anhand klinischer wissenschaftlicher Untersuchungen (kontrollierte Studien) nicht belegt. Einzelne Publikationen beschreiben lediglich ein hybrides Beatmungsverfahren, ohne dieses mit anderen Beatmungsverfahren zu vergleichen.

Empfehlung

25	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad -	Wir können aufgrund fehlender Daten derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung hybrider Beatmungsverfahren geben.	
Qualität der Evidenz - **Expertenkonsens**	**Literatur:** -	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	2017

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der fehlenden klinischen Vergleichsdaten kann die Leitliniengruppe derzeit keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz hybrider Beatmungsverfahren abgeben. Wie oben beschrieben ist das Ziel hybrider Beatmungsverfahren, alle Vorteile der einzelnen Beatmungsverfahren für den Patienten zu nutzen. Es ist aber zu bezweifeln, ob die simple Kombination von Beatmungsverfahren lediglich deren positive Effekte addiert [543].

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Anhand der vorliegenden Daten können keine Ausnahmefälle definiert werden.

3.7 High Frequency Oscillation Ventilation

Autoren: Thomas Nicolai, Björn Elger, Christian Putensen

Hintergrundinformation

Die High Frequency Oscillation Ventilation (HFOV) erzeugt in einem offenen Beatmungssystem mit Hilfe eines hohen Gasflusses einen kontinuierlichen hohen Atemwegsdruck (P_{AW}) und dadurch transpulmonalen Druck (P_{TP}), der zur Rekrutierung von kollabierten Lungenarealen führen soll. Ein an dieses System gekoppelter Oszillator, der den Gasstrom in hochfrequente Schwingungen versetzt, soll den Gasaustausch sicherstellen, ohne dadurch zu einer signifikanten Erhöhung des P_{AW} bzw. des P_{TP} und konsekutiv zur beatmungsassoziierten Lungenschädigung (Ventilator Associated Lung Injury; VALI) zu führen.

HFOV wurde daher in der Therapie des schweren ARDS bei Erwachsenen mit dem Ziel eingesetzt, mit hohem P_{AW} eine Verbesserung der Oxygenierung ohne das Risiko eines VALI zu erreichen.

Beschreibung der Evidenz

Frühere kleinere mono- [166, 484] und multizentrische [68, 222, 169] randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und zwei frühere Meta-Analysen [653, 654] belegten, dass HFOV bei erwachsenen Patienten mit moderatem und schwerem ARDS (PaO_2/F_IO_2 < 200) und hohem Rekrutierungspotenzial die Oxygenierung nicht aber die Letalität verbessern kann.

Ein multizentrisches RCT verglich bei erwachsenen Patienten mit moderatem und schwerem ARDS (P_aO_2/F_IO_2 < 200) eine HFOV (n = 275) gegen eine konventionelle lungenprotektive Beatmung mit einem Tidalvolumen (V_T) < 6 ml/kg standardisiertem Körpergewicht (KG) (n = 273) [223]. Dieses RCT wurde nach dem Einschluss von 548 der geplanten 1200 Patienten aus Sicherheitsgründen gestoppt. Die Krankenhaus-Letalität betrug in der HFOV-Gruppe 47% verglichen mit 35% in der Gruppe mit lungenprotektiver Beatmung (Relatives Risko der Letalität mit HFOV, 1,33; 95% Konfidenz- Interval, 1,09 bis 1,64; P=0.005). Zudem war die Gabe von Midazolam (199 mg vs. 141 mg pro Tag P<0.001) höher und Muskelrelaxanzien häufiger (83% vs. 68%, P<0.001) in der HFOV-Gruppe als in der der Gruppe mit lungenprotektiver Beatmung. Auch benötigten mehr Patienten in der HFOV-Gruppe als in der der Gruppe mit lungenprotektiver Beatmung (91% vs. 84%, P = 0.01) und länger (5 vs. 3 Tage, P = 0.01) Vasopressoren.

Eine weitere multizentrische RCT verglich bei erwachsenen Patienten mit moderatem und schwerem ARDS (P_aO_2/F_IO_2 < 200) eine HFOV (n = 397) gegen eine konventionelle lungenprotektive Beatmung mit einem Tidalvolumen (V_T) < 6 ml/kg standardisiertem Körpergewicht (KG) (n = 398) [761]. Die 30 Tage-Letalität betrug in der HFOV-Gruppe 42% verglichen mit 42% in der Gruppe mit lungenprotektiver Beatmung (P=0.85). Nach Adjustierung für Studienzentrum, APACHE II score und P_aO_2/F_IO_2 betrug die odds ratio für das Überleben in der Gruppe mit lungenprotektiver Beatmung verglichen mit der HFOV-Gruppe 1,03 (95% CI, 0,75 bis 1,40; P = 0,87). Es wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen für die Oxygenierung, Tage an der konventionellen Beatmung oder für die Gabe von Vasopressoren beobachtet.

Zwei aktuelle Meta-Analysen, welche die beiden neueren RCTs einschließen, zeigen keine Reduktion der Krankenhaus- bzw. 30 Tage-Sterblichkeit und eine längere Beatmungs- sowie Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von HFOV bei adulten (> 18 Jahre) Patienten mit moderatem und schwerem ARDS (PaO_2/F_IO_2 < 200) [655, 407].

Die aktuellste Meta-Analyse aus dem Jahre 2016 [655] inkludierte für die Analyse zum primären Endpunkt 30Tage Sterblichkeit 8 RCTs [68, 169, 223, 761, 436, 611, 537, 283] mit insgesamt 1,779 Patienten (mit moderatem und schwerem ARDS (P_aO_2/F_IO_2 < 200). HFOV führte zu keiner Reduktion der Krankenhaus- bzw. 30 Tage-Sterblichkeit (409 von 896 in der -Gruppe vs. 398 von 883 in der konventionellen Beatmungsgruppe (Risiko Ratio 0,962; 95% CI, 0,72 bis 1,16; P = 0,70) unabhängig ob lungenprotektive Beatmungsstrategien angewendet wurden oder nicht. Es wurde kein Unterschied in der Beatmungsdauer (Mean Differenz 0.59, 95% CI: -1.09 bis 2.28) festgestellt. Basierend auf den Resultaten von 6RCTs [68, 169, 223, 436, 611, 283] war das Risiko eines Therapieversagens (refraktäre Hypoxämie, Hypotension, Azidose, Hyperkapnie) mit HFOV geringer (Risiko Ratio, 0,64; 95% CI, 0,48 bis 0,85; P=0,002, Heterogenität I^2 0%). HFOV war nicht mit einer höheren Inzidenz an Barotrauma oder einer refraktären Hypotension assoziiert.

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2015 [407] inkludierte 7 RCTs [166, 68, 169, 223, 761, 437, 436] mit insgesamt 1,759 erwachsenen Patienten mit moderatem und schwerem ARDS (PaO_2/F_IO_2 < 200). Die Ergebnisse sind vergleichbar mit der Meta-Analyse aus dem Jahre 2016 [655]. HFOV führte zu keiner Reduktion der Krankenhaus- bzw. 30 Tage-Sterblichkeit (386 von 886 in der -Gruppe vs. 368 von 873 in der konventionellen Beatmungsgruppe (Risiko Ratio 0,96; 95% CI, 0,77 bis 1,19; P = 0,70, I² 62%) unabhängig ob lungenprotektive Beatmungsstrategien angewendet wurden oder nicht. Demgegenüber wurde eine Zunahme der Beatmungs- (mittlere Differenz 1,18 Tage; 95% CI, 0,00 bis 2,35 Tage; P=0,05, I² 0%) und der Intensivbehandlungsdauer (mittlere Differenz 1,24 Tage; 95% CI, −0,08 bis 2,56 Tage; P=0.06, I² 0%) mit HFOV beobachtet. Basierend auf den Resultaten von 4 RCTs [68, 169, 223, 436] war die Häufigkeit einer refraktären Hypoxie war mit HFOV geringer (Risiko Ratio, 0,60; 95% CI, 0,39 bis 0,93; P=0,02, I² 0%). HFOV war nicht mit einer höheren Inzidenz an Barotrauma oder einer refraktären Hypotension assoziiert.

Die 2016 aktualisierte Surviving Sepsis Campaign Leitlinie enthält eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von HFOV bei adulten Patienten mit sepsis-bedingtem ARDS (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz) [558].

Empfehlung

26	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen: Keine Hochfrequenzbeatmung bei erwachsenen Patienten mit ARDS.	
Qualität der Evidenz **++++**	**Literatur:** Sud S, Sud M, Friedrich JO, Wunsch H, Meade MO, Ferguson ND, Adhikari NK. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 4;4 [655] Maitra S, Bhattacharjee S, Khanna P, Baidya DK, High-frequency ventilation does not provide mortality benefit in comparison with conventional lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Anesthesiology. 2015; 122:841-851 [407] Young, D, Lamb, SE, Shah, S, MacKenzie, I, Tunnicliffe, W, Lall, R, Rowan, K, Cuthbertson, BH OSCAR Study Group, High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368 806-813 [761] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 795-805 [223]	
Konsensstärke	Delegierte:100% Fachgesellschaften:100%	2017

Begründung des Empfehlungsgrades

Zwei aktuelle Meta-Analysen zeigen keine Reduktion der Krankenhaus- bzw. 30 Tage-Sterblichkeit und z.T. eine längere Beatmungs- sowie Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von HFOV bei vornehmlich adulten (> 18 Jahre) Patienten mit moderatem und schwerem ARDS (PaO_2/F_IO_2 < 200) [655, 407]. Ein aktuelles RCT [761] zeigt keine Änderung der 30 Tage-Letalität während ein anderes aktuelles RCT [223] eine Zunahme der Krankenhaus-Letalität mit HFOV beobachtete. Vor diesem Hintergrund, wird die Anwendung der HFOV bei Patienten mit ARDS nicht empfohlen (Empfehlungsgrad stark).

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Basierend auf den Resultaten von zwei Meta-Analysen [655, 407] könnte bei Patienten mit einer refraktären Hypoxämie und Rekrutierungspotential mit HFOV eine Verbesserung der Oxygenierung erreicht werden. Einschränkend muss aber festgehalten werden, dass ein RCT [223] zwar eine Verbesserung der Oxygenierung aber auch eine erhöhte Krankenhaus-Sterblichkeit mit HFOV beobachtete. Daher darf die Anwendung einer HFOV als Alternativ- bzw. Notfallverfahren zur Vermeidung einer refraktären Hypoxämie nur bei entsprechender Erfahrung des Zentrums nach einer strengen individuellen Nutzen und Risiko Abwägung erfolgen.

Zur Frage der Anwendung der HFOV bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode

Eine Empfehlung der pädiatrischen ALI/ARDS Leitlinie der AWMF aus dem Jahr 2011 [259] ist, dass HFOV als Rescue Therapie angewendet werden kann. Die Leitliniengruppe beruft sich dabei auf eine Publikation von 2003 [537]. Diese Publikation ist registerbasiert und retrospektiv und dokumentiert bei nur 12 von 23 Kindern mit ARDS (von denen viele auch eine Diagnose Bronchiolitis aufwiesen) eine Anwendung von Hochfrequenzbeatmung, ohne den Effekt auf das Outcome zu analysieren. Die ARDS-Mortalität war bei Kindern mit ARDS in dieser Studie mit 4,3% generell wesentlich niedriger als bei Erwachsenen. Die AWMF-Leitlinie für die Therapie des pädiatrischen ARDS legt sich zudem fest, dass auch bei Kindern kein Beweis für eine Überlegenheit von Hochfrequenzbeatmung gegenüber konventioneller Beatmung existiert.

Die Meta-Analyse von Sud 2016 hat bei der Literaturrecherche Studien mit Kindern jenseits der Neugeborenenperiode miteingeschlossen. Dabei konnten jedoch nur 2 kleinere RCTs mit pädiatrischen Patienten identifiziert und eingeschlossen werden [655].

Eine neuere registerbasierte retrospektive multizentrische Analyse von Kindern jenseits der Neugeborenenperiode, von denen 902 HFOV erhielten und mit 8275 Kindern mit konventioneller Beatmung verglichen wurden, fand eine höhere Sterblichkeit (17,3%) fü HFOV vs 8,4% bei konventioneller Beatmung ($p<0,001$), sowie ungünstigere Ergebnisse auch für die Krankenhausbehandlungsdauer und ähnliche Ergebnisse auch wenn nur Patienten mit frühem HFOV-Einsatz mit konventioneller Beatmung verglichen wurden [259].

Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass die o.g. Schlussfolgerungen bezüglich HFOV bei Erwachsenen auch auf Kinder jenseits der Neugeborenenzeit übertragbar sind, wenngleich die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz hierzu aufgrund fehlender multizentrischer prospektiver Studien niedrig ist.

3.8 Wichtige Forschungsfragen

Autor: Onnen Moerer

Die verschiedenen Beatmungsverfahren wurden in einer Vielzahl von physiologischen und beobachtenden Untersuchungen auf ihre Anwendbarkeit und Effekte hin untersucht. Allerdings ist die Zahl der randomisierten klinischen Studien, in denen die Wertigkeit eines Beatmungsmodus im direkten Vergleich zu einem anderen Beatmungsmodus im Hinblick auf die, für die im Rahmen dieser Leitline als wesentlich

definierten Endpunkte untersucht wurden, klein. Das führt dazu, dass in diesem Kapitel der Leitlinie entweder keine abschließende bzw. nur schwache Empfehlungen abgegeben werden konnte, für die oftmals nur wichtige aber nicht kritische Outcomeparameter für die Bewertung hinzugezogen werden mussten.

Das Defizit an höherwertigen klinischen Studien lässt sich für nahezu alle Beatmungsmodi beschreiben und reicht von der abschließend zu klärenden Frage, ob beim akuten respiratorischen Versagen primär volumen- oder druckkontrolliert beatmet werden soll (**PCV vs. VCV**), über den Stellenwert des Erhalts der Spontanatmung und der assistierenden Beatmungsverfahren, sowie deren direkten Vergleich (**PSV vs. APRV/BIPAP**), bis hin zur Untersuchung der modernen adaptiven Beatmungsverfahren (**PSV vs. NAVA, ASV oder PAV**). Dies gilt insbesondere auch für pädiatrischen Patienten mit akutem Lungenversagen.

Die Durchführung von prospektiven, randomisierten Multicenter – RCTs mit einer ausreichenden statistischen Power ist daher dringend erforderlich, um Aussagen zu Sterblichkeitsunterschieden, Morbiditätsunterschieden und langfristiger Lebensqualität in Abhängigkeit von der Wahl eines spezifischen Beatmungsverfahrens sowohl für Patienten mit hypoxämischem als auch mit hyperkapnischem Lungenversagen treffen zu können.

Die Ursachen, warum die dringend erforderlichen Studien bisher nicht durchgeführt wurden, sind vielfälltig. Die Probleme liegen u.a. in der großen Fallzahl, die für den Nachweis eines Outcomebenefits benötigt wird, im hohen Aufwand und den resultierenden Kosten derartiger Studien, aber möglicherweise auch in der unzureichenden Wahrnehmung der Relevanz dieser Forschungsaufgaben bei der Vergabe öffentlicher Fördermittel. Nationale und internationale Inititativen sind daher dringend erforderlich, um die offenen Fragen zu beantworten.

4 Einstellung der Beatmungsparameter

4.1 PEEP

Autoren: Christoph Haberthür, Klaus Markstaller

4.1.1 PEEP beim invasiv beatmeten Patienten mit und ohne ARDS

Hintergrundinformation

Bei intubierten und beatmeten Patienten wirkt die Anwendung von PEEP (Positive End-Exspiratory Pressure) einer Abnahme der funktionellen Residualkapazität (FRC) entgegen, welche sich als Folge von Intubation (fehlendem Glottisschluss), Analgosedierung und Flachlagerung einstellt und zu Ausbildung von Atelektasen vorwiegend in den ventilatorisch dominanten dorso-basalen Lungenabschnitten führt [240].

Beim akuten Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) mit seiner, in Abhängigkeit vom Schweregrad erniedrigten FRC führt die invasive Beatmung mit PEEP zu einer Verbesserung der pulmonalen Funktion und des alveolären Gasaustauschs [242, 26], indem die FRC durch Rekrutierung atelektatische Lungenabschnitte erhöht und die so rekrutierten Lungenareale vor dem erneuten Kollabieren geschützt werden [425]. Ferner kann mit PEEP eine Umverteilung des extravaskulären Lungenwassern von alveolär nach perivaskulär/interstitiell erreicht [485], das Ventilations/Perfusions-Verhältnis durch Abnahme der venösen Beimischung (rechts-links shunt) verbessert [286] sowie die lokale und systemische Entzündungsreaktion günstig beeinflusst werden [541].

Mögliche Nebenwirkungen einer Beatmung mit PEEP sind die Überdehnung von belüfteten Lungenarealen mit vermehrter Totraumventilation [134], eine Beeinträchtigung des Herzzeitvolumens durch Füllungsbehinderung primär des rechten Ventrikels [189] und Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes mit konsekutiver Organminderperfusion (u.a. der Nieren) [331], eine Zunahme des intrazerebralen Druckes (ICP), das Auftreten von Barotraumata [203] und möglicherweise die Begünstigung einer bakteriellen Translokation [375].

Das gleichzeitige Nebeneinander von Wirkung und Nebenwirkung erschwert die PEEP-Einstellung und macht es erforderlich, diese nach individuellen pathophysiologischen und atemmechanischen Gegebenheiten vorzunehmen. So hat sich beispielsweise gezeigt, dass der extern applizierte PEEP beim diffusen ARDS (alle Lungenareale sind mehr oder weniger gleichmäßig betroffen) vorwiegend zur Rekrutierung atelektatischer Lungenabschnitte ohne wesentliche Überdehnung belüfteter Lungenareale führt, während beim regionalen ARDS das Verhältnis von Rekrutierung zu Überdehnung ungünstiger ausfällt [533].

In der Literatur werden mehrere Methoden zur optimalen Einstellung von PEEP bei ARDS-Patienten vorgeschlagen. Einerseits gehören dazu bildgebende Verfahren wie die für beatmete kritisch kranke Patienten etwas aufwändige Computertomographie [252] oder die am Patientenbett verfügbare zweidimensionale Impedanz-Tomographie [239]. Andererseits kann der PEEP bettseitig beispielsweise nach den folgenden Verfahren bzw. mit folgendem pathophysiologischen Fokus eingestellt werden:

1) Optimierung der Oxygenierung mittels definierter PEEP/FiO_2 Tabelle gemäss ARDS Network [81] oder dem *Lung Open Ventilation Strategy*-Arm der LOV-Studie [426]

2) Optimierung der Compliance mittels Einstellung des PEEP ca. 2 cmH_2O über dem unteren Wendepunkt (LIP) in der statischen oder quasi statischen *inspiratorischen* Lungendehnungskurve (incremental PEEP trial) [253],
3) Optimierung der Compliance mittels Einstellung des PEEP nach dem oberen Wendepunkt (UIP) in der statischen bzw. quasi statischen *inspiratorischen* Lungendehnungskurve bzw. nach der maximalen Änderung (point of maximum curvature, PMC) in der statischen bzw. quasi statischen *exspiratorischen* Lungendehnungskurve (decremental PEEP trial) [308],
4) Einstellung des PEEP nach maximaler Compliance bei minimal beeinträchtigter Sauerstoff-transportkapazität des Kreislaufs gemäß Suter [660],
5) Maximal möglicher PEEP bei einer Beatmung mit 6 ml/kg KG und einem angestrebten inspiratorischen Atemwegsdruck von 28-30 cmH_2O gemäß der *Increased Recruitment Strategy* der EXPRESS-Studie [439],
6) Maximal möglicher PEEP, bei dem anhand des Stress Indexes nach Ranieri [272] die Rekrutierung atelektatischer Lungenareale in eine Überdehnung belüfteter Lungenareale übergeht,
7) Einstellung des PEEP gleich oder höher (maximal 15 cmH_2O) dem absoluten endexspiratorischen Ösophagusdruck zur Vermeidung von negativen transpulmonalen Drücke nach Talmor [666].

Die Einstellung von PEEP nach der ARDS-Network Tabelle ist einfach zu bewerkstelligen, lässt aber individuelle atemmechanische Begebenheiten unberücksichtigt. Daher kann diese Methode lediglich als eine orientierende Einstellungshilfe empfohlen werden.

Vom ARDS-Network werden zwei PEEP-Tabellen (Lower PEEP/higher FiO_2 und Higher PEEP/lower FiO_2) vorgestellt (http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf). Hier werden unterschiedliche PEEP-Werte vorgeschlagen, die in Abhängigkeit von der FiO_2 für die Beatmungseinstellung in Erwägung gezogen werden können, um einen Ziel-PaO_2, bzw. -SpO_2 (s. nachfolgendes Unterkapitel 4.2 FiO2) zu erreichen.

Tabelle 4.1: FiO2/PEEP-Tabellen des ARDS-Network (Mechanical ventilation protocol summary of low tidal volume used in the ALVEOLI study [81]), PEEP in cm H_2O

FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

FiO_2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

In zwei großen RCTs zum Stellenwert eines hohen PEEP, erfolgte nach einer Interimsanalyse eine Anpassung der sogenannten High-PEEP-Tabelle [81, 426], wobei sich die High-PEEP-Tabellen auch zwischen den Studien unterscheiden.
Die hier in Tab. 4.1 vorgestellte High PEEP-Tabelle enstpricht derjenigen aus der ALVEOLI-Studie [81], bevor die Anpassung hin zu noch höher einstellbaren PEEP-Werten erfolgte.

Beschreibung der recherchierten Evidenz

Patienten ohne ARDS

Pathophysiologische Überlegungen (siehe oben) legen nahe, Patienten *nicht* mit einem PEEP von weniger als 5 cmH_2O invasiv zu beatmen. Entsprechend lautende Empfehlungen werden in mehreren Leitlinien im Sinne einer Expertenmeinung ausgesprochen [163, 31, 469, 455] und wurden beispielsweise in den Kontrollgruppen der oben erwähnten RCTs auch ausnahmslos angewendet. Die aktualisierte Version der Surviving Sepsis Campaign – Leitlinie enthält keine allgemeine Empfehlung zur Anwendung von PEEP [558]. Eine wirklich fundierte Evidenz für diese Empfehlung bzw. dieses Vorgehen bestand bisher jedoch

nicht. Vor kurzem haben Guo und Mitarbeiter [282] basierend auf 11 RCT's eine Meta-Analyse über unterschiedliche Kombinationen von Tidalvolumen (≥ 8 ml/kg vs. < 8 ml/kg KG) und PEEP (≥ 10 PEEP, < 10 PEEP, ZEEP) bei insgesamt 575 lungengesunden Patienten (d.h. Patienten ohne ALI oder ARDS) durchgeführt und dabei den Effekt auf die Oxygenierung (PaO_2/FiO_2), die Compliance (des respiratorischen Systems) und die Aufenthaltsdauer in der Intensivstation untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine invasive Beatmung mit ZEEP (und einem Tidalvolumen < 8 ml/kg KG) bei lungengesunden Patienten mit dem schlechtesten PaO_2/FiO_2-Verhältnis und der niedrigsten Compliance einherging. Die Auswirkung von ZEEP auf die Aufenthaltsdauer konnte aufgrund fehlender Daten nicht untersucht werden.

Patienten mit ARDS

Die aktualisierte, den GRADE – Ansatz verwendende Version der Surviving Sepsis Campaign Leitlinie 2016 vergibt eine schwache Empfehlung zur Anwendung höherer statt niedriger PEEP-Level in adulten Patienten mit schwerem ARDS (schwache Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz) [558].

Der Effekt einer invasiven Beatmung mit höherem PEEP (typischerweise 12-15 cmH_2O und höher) im Vergleich zu einer konventionellen PEEP-Einstellung (typischerweise 5-10 cmH_2O) bei Patienten mit einem ARDS wurde anhand von mittlerweile sieben qualitativ hochstehenden systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen (SR/MA) untersucht [467, 510, 75, 150, 587, 290, 530], welche – in unterschiedlicher Berücksichtigung – auf insgesamt acht prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien (RCTs) zurückgreifen [541, 81, 426, 75, 439, 666, 530, 16, 321]. Bei drei dieser insgesamt acht RCTs wurde die Kombination aus hohem PEEP mit niederem Tidalvolumen (um 6 ml/kg KG) versus konventionelle Einstellung von PEEP und Tidalvolumen untersucht [541, 530, 16], bei den restlichen fünf RCTs der Effekt einer hohen versus einer konventionellen PEEP-Einstellung bei Tidalvolumina um 6 ml/kg KG in beiden Gruppen [81, 426, 439, 666, 321]. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die in den sieben SR/MA berücksichtigten acht RCTs.

Tabelle 3.2: Synopsis SR/MA und den darin berücksichtigte RCTs

RCT / SR/MA	RCT							
	Amato 1998 [16]	Ranieri 1999 [541]	Villar 2006 [707]	Brower 2004 [81] ALVEOLI	Maede 2008 [426] LOVS	Mercat 2008 [439] EXPRESS	Talmor 2008 [666]	Huh 2009 [321]
	hoher PEEP & niedriges V_T versus konventioneller PEEP & V_T			hoher PEEP versus konventioneller PEEP (niedriges V_T in beiden Gruppen)				
Oba 2009 [467]	x		x	x	x	x		
Phoenix 2009 [510]								
Analyse 1*	x	x	x	x	x	x		
Analyse 2	x		x	x	x	x		
Analyse 3				x	x	x		
Putensen 2009 [530]								
Analyse 1*	x		x					

Analyse 2				x	x	x		
Briel 2010 [75]				x	x	x		
Dasenbrook 2011 [150]				x	x	x	x	
SantaCruz 2013 [587]								
Analyse 1*				x	x	x		
Analyse 2	x		x	x	x	x		
Analyse 3	x				x	x	x	x
Analyse 4	x			x	x	x		
Analyse 5	x		x		x			
Analyse 6				x	x			
Analyse 7	x		x					
Analyse 8	x	x	x					
Analyse 9	x				x	x		
Analyse 10	x		x	x		x		
Hata 2014 [290]	x	x	x					

** Analysen: Für Aussagen zu den einzelnen Endpunkten (wie Sterblichkeit, Beatmungstage, Barotrauma etc.), berücksichtigte Höhe des Atemhubvolumens, berücksichtigte Methode zur PEEP-Einstellung, Qualität der zugrundeliegenden Studien, usw. wurde in der jeweiligen Meta-Analyse auf eine unterschiedliche Auswahl an zugrundeliegenden RCTs zurückgegriffen.*

Die Erkenntnisse aus diesen Studien bzw. Meta-Analysen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Die Kombination aus hohem PEEP und niedrigem Tidalvolumen (um 6 ml/kg KG) ist gegenüber einer Beatmung mit niedrigem PEEP (und hohem oder niedrigem Tidalvolumen) mehrheitlich mit einer signifikant besseren ICU-, Krankenhaus- und (teilweise) Tag-28 Überlebensrate verbunden [467, 510, 587, 290] sowie [541, 530, 16].

- ICU-Sterblichkeit
  - *Santa Cruz [587] (schweres ARDS; Analyse_8): RR 0.67; 95%-CI 0.48-0.95; p=0.023*
- Tag-28 Sterblichkeit
  - *Oba [467]: RR 0.88; 95%-CI 0.76-1.01; p=0.06*
  - *Santa Cruz [587]: RR 0.83; 95%-CI 0.67-1.01; p=0.067*
  - *Hata [290]: RR 0.86; 95%-CI 0.62-0.89; p<0.05*
- Krankenhaus-Sterblichkeit
  - *Oba [467]: RR 0.89; 95%-CI 0.80-0.99; p=0.03*
  - *Santa Cruz [587] (Analyse_2) RR 0.88; 95%-CI 0.79-0.98; p=0.015*
  - *Santa Cruz [587] (ältere Patienten; Analyse_4): RR 0.89 95%-CI 0.80-0.99; p=0.031*
  - *Santa Cruz [587] (PEEP-Einstellung nach Atemmechanik, Analyse_5): RR 0.76; 95%-CI 0.57-1.01; p=0.057*
  - *Santa Cruz [587] (highPEEP/highV_T versus lowPEEP/lowV_T; Analyse_7): RR 0.62; 95%-CI 0.44-0.87; p=0.0055*
  - *Santa Cruz [587] (nur Studien mit hoher Qualität; Analyse_9): RR 0.87; 95%-CI 0.76-1.01; p=0.059*
  - *Santa Cruz [587] (ohne Studien mit „large effect size"; Analyse_10): RR 0.83; 95%-CI 0.69-0.99; p=0.037*
  - *Putensen [530] (Analyse_1): RR 0.38; 95%-CI 0.20-0.75; p=0.005*
- ICU- oder Tag-28 Sterblichkeit
  - *Phoenix [510] (mit Studie Ranieri; Analyse_1): RR 0.87; 95%-CI 0.78-0.96; p=0.007*
  - *Phoenix [510] (ohne Studie Ranieri; Analyse_2): RR 0.87; 95%-CI 0.77-0.97; p=0.0199*

Wird in beiden Vergleichsgruppen mit niedrigem Tidalvolumen (um 6 ml/kg KG) beatmet, so führt eine Beatmung mit hohem PEEP im Vergleich zu einer Beatmung mit niedrigem PEEP in der Systematic Review/Meta-Analyse (SR/MA) von Briel [75] zu einer höheren ICU-Überlebensrate und bei Patienten mit schwerem ARDS auch zu einer höheren Spital-Überlebensrate. Dieser Vorteil konnte jedoch für Patienten mit ARDS aller Schweregrade in der SA/MA von Santa Cruz [587], Phoenix [510] und Putensen [530] sowie – unter Einbezug der Studie von Talmor [666] – in der SR/MA von Dasenbrook [150] nicht bestätigt werden.

- ICU-Sterblichkeit
  - *Briel [75] (ARDS alle): RR 0.87; 95%-CI 0.78-0.97; p=0.01;*
  - *Briel [75] (schweres ARDS): RR 0.85; 95%-CI 0.76-0.95; p=0.01*
- Tag-28 Sterblichkeit
  - *Dasenbrook [150]: RR 0.90; 95%-CI 0.79-1.02; p>0.05*
- Krankenhaus-Sterblichkeit
  - *Briel [75] (ARDS alle): RR 0.94; 95%-CI 0.81-1.04; p=0.25*
  - *Briel [75] (schweres ARDS): RR 0.90; 95%-CI 0.81-1.00; p=0.049*
  - *Dasenbrook [150]: RR 0.94; 95%-CI 0.84-1.05; p=0.25*
  - *Santa Cruz [587] (Analyse_1): RR 0.90; 95%-CI 0.81-1.01; p=0.08*
  - *Putensen [530] (Analyse_2): RR 0.86; 95%-CI 0.72-1.02; p=0.080*
- ICU- oder Tag-28 Sterblichkeit

- *Phoenix [510] (Analyse_3): RR0.90; 95%-CI 0.81-1.01; p=0.077*

Eine invasive Beatmung mit einem höheren PEEP verbessert die Oxygenierung (PaO_2/FiO_2-Ratio) signifikant an Tag 1 und 3 [587] sowie [81, 426, 439] und ist nicht mit einer höheren Rate an Barotraumata verbunden [467, 510, 75, 150, 587] sowie [81, 426, 439, 16, 707] bzw. geht in Kombination mit einem niedrigen Tidalvolumen sogar mit einer tieferen Rate an Barotraumata einher [530] sowie [16, 707]. Allerdings vermag eine invasive Beatmung mit höherem PEEP weder die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation [467] noch die Beatmungsdauer signifikant zu verkürzen bzw. die Anzahl an beatmungsfreien Tagen zu erhöhen [467, 75, 587].

- Oxygenierung (PaO_2/FiO_2-Ratio)
  - *Santa Cruz [587] (Tag_1, ARDS alle): Mean Difference 41.31; 95%-CI 24.11-58.52; p<0.00001*
  - *Santa Cruz [587] (Tag_3, ARDS alle): Mean Difference 42.51; 95%-CI 25.00-60.02; p<0.00001*
  - *Santa Cruz [587] (Tag_7, ARDS alle): Mean Difference 24.77; 95%-CI -0.92-50.45; p=0.059*
  - *Santa Cruz [587] (Tag_1, schweres ARDS): Mean Difference 17.79; 95%-CI 1.37-34.21; p<0.034*
  - *Santa Cruz [587] (Tag_3, schweres ARDS): Mean Difference 35.30; 95%-CI 14.72-55.90; p<0.00078*
  - *Santa Cruz [587] (Tag_7, schweres ARDS): Mean Difference 0.97; 95%-CI 0.66-1.42; p=0.87*
- Barotrauma
  - *Oba [467]: RR 0.95; 95%-CI 0.89-1.58; p=0.25*
  - *Phoenix [510]: RR 0.95; 95%-CI 0.62-1.45; p=0.81*
  - *Briel [75] (ARDS alle): RR 1.19; 95%-CI 0.89-1.60; p=0.24*
  - *Briel [75] (schweres ARDS): RR1.25; 95%-CI 0.94-1.68, p=0.13*
  - *Dasenbrook [150]: RR 1.17; 95%-CI 0.90-1.52; p=0.25*
  - *Santa Cruz [587]: RR 0.97; 95%-CI 0.66-1.42; p=0.87*
  - *Putensen [530] (Analyse_1): RR 0.20; 95%-CI 0.06-0.63; p=0.006*
  - *Putensen [530] (Analyse_2): RR 0.19; 95%-CI 0.89-1.59; p=0.25*
- Aufenthaltsdauer Intensivstation (ICU-LOS)
  - *Oba [467]: RR 0.04; 95%-CI -1.03-1.10; p=0.94*
- Beatmungsdauer bzw. beatmungsfreie Tage
  - *Oba [467]: RR 1.50; 95%-CI -1.44-3.51; p=0.41*
  - *Briel [75]: (ARDS alle): RR 0.64; 95%-CI -0.12-1.39; p=0.10*
  - *Briel [75] (schweres ARDS): RR 1.22; 95%-CI 0.39-2.05; p=? (Angabe 0.004 wahrscheinlich falsch)*
  - *Santa Cruz [587]: Mean Difference 1.89; 95%-CI -3.58-7.36; p=0.50*

Ob bei invasiver Beatmung die Wahl eines höheren PEEP per se zu pulmonalen Langzeitschäden führt, kann aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht beantwortet werden. Ebenfalls liegen keine Studien vor, welche den Einfluss einer Beatmung mit höherem PEEP (per se) auf das Langzeitüberleben und die Lebensqualität untersucht haben.

Patienten mit erhöhten ICP

Bei Patienten, welche neben einem ARDS auch an erhöhtem intrazerebralen Druck (ICP) leiden (beispielsweise Patienten nach Polytrauma), gestaltet sich die Einstellung des PEEPs insofern schwierig, als dass beim ARDS mit einem höheren PEEP und bei erhöhtem ICPs mit einem eher niedrigen PEEP beatmet werden sollte. Während eine Beatmung mit höherem PEEP die Oxygenierung u.a. auch für das Gehirn verbessert, kann der höhere PEEP direkt (via venösem Rückstau) oder indirekt (via vermindertem Herzzeitvolumen) zu einem weiteren Anstieg des ICP führen. Es liegen derzeit keine kontrollierten Studien vor, welche bei Patienten mit ARDS und erhöhtem ICP den Effekt eines unterschiedlich hohen PEEPs auf Überleben, neurologischen Outcome, usw. untersucht haben. Die in Reviews z.B. [396] zum Ausdruck gebrachten Expertenmeinungen sprechen sich in solchen Situationen für die Wahl eines höheren PEEPs unter kontinuierlicher Kontrolle von ICP und zerebralem Perfusionsdruck (CPP) aus.

Empfehlung

27	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, invasiv beatmete Patienten mit einem PEEP nicht unter 5 cm H_2O zu beatmen.	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur: - Guo L, Wang W, Zhao N, Guo L, Chi C, Hou W, Wu A, Tong H, Wang Y, Wang C, Li E. Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Critical	

	Care 2016; 20:226, DOI 10.1186/s13054-016-1396-0 [282] - AHRQ/National Guideline Clearing-house NGC-8695, Care of the patient with aneurysmal subarachnoidal hemorrhage [455] - ÖGARI: Österreichische Gesellschaft für Anästhesie, Rettungsmedizin und Intensivmedizin. W. Oczenski, Ch. Hörmann: ÖGARI-Leitlinien zur invasiven Beatmung von Intensivpatienten 2012 [469] - Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2 J Bras Pneumol. 2014;40:458-86. doi: 10.1590/S1806-37132014000500003 [32] - Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558] • Kontrollgruppen in RCTs (siehe 3.2)
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften:100%
28	**Schlüsselempfehlung** 2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, Patienten mit ARDS mit einem höheren PEEP zu beatmen.
Qualität der Evidenz **++++**	Literatur: - Oba Y, Thameem DM, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. Respir Med 2009; 103:1174-81. doi: 10.1016/j.rmed.2009.02.008 [467] - Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, Vincent JL, Nirmalan M. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. Anesthesiology 2009; 110:1098-105. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819fae06 [510] - Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. 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 3;303:865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218 [75] - Dasenbrook EC, Needham DM, Brower RG, Fan E. Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. Respir Care 2011; 56:568-75. doi: 10.4187/respcare.01011 [150] - Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009098. doi: 10.1002/14651858.CD009098.pub2 [587] - Hata JS, Togashi K, Kumar AB, Hodges LD, Kaiser EF, Tessmann PB, Faust CA, Sessler DI. The effect of the pressure-volume curve for positive end-expiratory pressure titration on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome: a systematic review. J Intensive Care Med 2014; 29:348-56. doi: 10.1177/0885066613488747 [290] - Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med 2009; 151:566-76 [530] - Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558]
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften:100%
29	Empfehlung 2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, für die orientierende Einstellung des PEEP eine der im einleitenden Abschnitt dieses Kapitels vorgeschlagenen bettseitigen Methoden anzuwenden, unter Berücksichtigung der einfachen Anwendbarkeit schlagen wir orientierend die Einstellung nach der ARDS-Network Tabelle vor.
Qualität der Evidenz **++**	Literatur (und Beschreibung der Methoden): - Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Caspani ML, Marino A, Gallazzi E, Caironi D, Lazzerini M, Moerer O, Michael Quintel M, Gattinoni L. Bedside Selection of Positive End-Expiratory Pressure in Mild, Moderate, and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Crit Care Med 2014; 42:252-64 [125] - Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2004;351:327-36. **[ALVEOLI]** [81] - Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD009098. doi: 10.1002/14651858.CD009098.pub2 [587]

Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften:100%	
30	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei Patienten mit 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.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: - Lowe GJ, Ferguson ND: Lung-protective ventilation in neurosurgical patients. Curr Opin Crit Care. 2006; 12:3-7 [396]	
Konsensstärke:	Delegierte: 86% Fachgesellschaften: 75%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Trotz der bisher fehlenden Nachweise positiver Effekte einer Beatmung mit mindestens 5 cm H_2O PEEP beim Patienten ohne ARDS auf kritische Outcome-Parameter wie Überleben und ITS-Verweildauer vergibt die Leitliniengruppe aufgrund der nachgewiesenen positiven Effekte auf Oxygenierung und Lungencompliance und fehlenden Hinweisen auf relevante Risiken eine starke Empfehlung für die Anwendung von mindestens 5 cm H_2O PEEP allgemein bei invasiv beatmeten Patienten ohne respiratorisches Versagen auf der Intensivstation.

Aufgrund der in mehreren RCTs und nachfolgenden Meta-Analysen nachgewiesenen Verminderung der Sterblichkeit des ARDS durch eine Beatmung mit höherem PEEP-Niveau in Verbindung mit niedrigen Tidalvolumina im Vergleich zur nicht-protektiven Beatmung sowie der zumindest für das schwere ARDS nachgewiesenen Verminderung der ITS- und Krankenhaus-Sterblichkeit durch die Beatmung mit höheren PEEP – Werten im Vergleich zu niedrigen PEEP-Werten (unter Einhaltung protektiver Tidalvolumina in beiden Gruppen) vergibt die Leitliniengruppe in Abwägung von Nutzen und möglichem Schaden (kein erhöhtes Risiko für Barotraumata) für die gesamte Gruppe der ARDS- Patienten eine starke Empfehlung für die Anwendung eines höheren PEEP-Niveaus.

Von den verschiedenen Möglichkeiten der Einstellung eines für den individuellen Patienten adäquaten PEEP-Niveaus ist aus Sicht der LL-Gruppe die Anwendung der ARDS-Network-Tabelle die am besten belegte und zugleich einfachste Methode, sie lässt aber individuelle atemmechanische Begebenheiten unberücksichtigt. Gleichzeitig ist die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz für die Einstellung eines individuell adäquaten PEEP sowie für konkret für die Auswahl der Methode als gering einzuschätzen.
Daher vergibt die Leitliniengruppe hier eine schwache Empfehlung für diese Methode als orientierende Hilfe zur Einstellung eines adäquaten PEEP-Niveaus.

Für die Auswirkungen der Anwendung von unterschiedlichen PEEP-Niveaus in der Beatmung von Patienten mit ARDS und erhöhtem ICP auf die kritischen Endpunkte Überleben, ITS-Verweildauer und Lebensqualität/neurologisches Outcome gibt es keine hochwertigen klinischen Studiendaten. Die Leitliniengruppe schließt sich hier bisherigen Empfehlungen anderer Expertengremien an, und vergibt auf Grundlage eines Expertenkonsens eine schwache Empfehlung für die Anwendung eines höheren PEEP bei

Patienten mit ARDS und erhöhtem ICP unter kontinuierlicher Überwachung des cerebralen Perfusionsdrucks.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Aufgrund der erwähnten Nebenwirkungen ist bei Patienten mit instabiler Herzkreislauffunktion Nutzen und Risiko eines höheren PEEP individuell zu bewerten. Ebenso ist bei Patienten mit regional unterschiedlicher Ausprägung des ARDS der Nutzen (Rekrutierung atelektatischer Lungenareale) und das Risiko (Überdehnung weniger betroffener Lungenareale mit konsekutiver Totraumventilation) bei der Applikation eines höheren PEEP zu berücksichtigen.

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem hypoxämischem respiratorischen Versagen gelten die oben genannten Empfehlungen zur Einstellung des PEEP bei invasiver Beatmung in Analogie (Expertenkonsens).

4.1.2 PEEP beim akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen

Hintergrundinformation

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) ist atemmechanisch charakterisiert durch eine exspiratorische Flussbehinderung infolge einer progressiven Atemwegsobstruktion. Dabei kann es end-exspiratorisch durch eine unvollständige exspiratorische Lungenentleerung zur dynamischen Volumenretention (trapped volume) beziehungsweise zu end-exspiratorisch alveolärem Überdruck (intrinsischer PEEP, auto-PEEP) kommen. Der intrinsische PEEP wirkt sich dann als ein zusätzlicher inspiratorischer Widerstand aus, welcher die inspiratorische Atemarbeit des Patienten – sowie bei intubierten spontanatmenden Patienten die inspiratorische Triggerarbeit am Beatmungsgerät – erhöht [637, 226, 579, 500]. Es kann zwischen einem dynamischen und einem statischen intrinsischen PEEP unterschieden werden, wobei der dynamische intrinsische PEEP jeweils einen tieferen Wert einnimmt als der statische intrinsische PEEP [548]. Diese Unterscheidung ist insofern von Bedeutung, als zur Initiierung des inspiratorischen Gasflusses bei Spontanatmung bzw. zur inspiratorischen Triggerung des Beatmungsgerätes bei unterstützter Spontanatmung jeweils der dynamische (tiefere) und nicht der statische intrinsische PEEP die relevante Größe darstellt. Gemessen werden kann der dynamische intrinsische PEEP mittels gleichzeitiger Messung von Gasfluss und Ösophagusdruck [303] und der statische intrinsische PEEP bei intubierten Patienten mittels eines end-exspiratorischen Verschlussmanövers [500, 548]. Letzteres setzt aber zwingend einen, bezogen auf die Atemmuskeltätigkeit, inaktiven Patienten voraus [500]. Dies ist in der Regel nur bei relaxierten oder tief analgosedierten Patienten gegeben, kaum jedoch bei Patienten unter unterstützter Spontanatmung. Ferner kann die Atemwegsobstruktion bei forcierter (aktiver) Ausatmung (infolge des dabei erhöhten pleuralen Druckes) zu einem Kollaps der kleineren Atemwege führen [52].

Sofern Patienten mit COPD eine Atemunterstützung benötigen, beispielsweise bei akuter Exazerbation, ist die nicht-invasive Atemunterstützung Mittel der Wahl [548]. Ist diese erfolglos bzw. nicht durchführbar oder die Exazerbation sehr ausgeprägt, wird eine Intubation mit invasiver Beatmung bzw. Atemunterstützung unumgänglich [548].

Durch die Applikation von externem PEEP kann bei intubierten spontanatmenden Patienten die durch den intrinsischen PEEP bewirkte zusätzliche inspiratorische Triggerarbeit reduziert [637, 683, 503] sowie dem Atemwegskollaps bei forcierter (aktiver) Exspiration durch „Schienung der Atemwege“ vorgebeugt werden [684]. Damit der extern applizierte PEEP nicht zu einer zusätzlichen Lungenüberdehnung führt, sollte seine Höhe maximal ca. 75-85% des intrinsischen PEEP betragen [683, 503, 684, 254]. Dabei ist zu beachten, dass durch die Applikation eines „globalen“ externen PEEP der regional unterschiedlich ausgeprägten Lungenpathologie (typisch für COPD) keine Rechnung getragen werden kann und daher immer auch die Überdehnung von weniger betroffenen Lungenarealen mit geringerem oder fehlendem intrinsischem PEEP in Kauf genommen werden muss. Unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko und angesichts der bei unterstützter Spontanatmung erschwerten zuverlässigen Messung des intrinsischen PEEP scheint ein extern applizierter PEEP in der Höhe von 6-8 cmH_2O bei Patienten mit akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen gerechtfertigt. Während einer kontrollierten (passiven) Beatmung entfallen die oben genannten Vorteile eines extern applizierten PEEP weitgehend, wohingegen das Risiko einer Überdehnung von normalen Lungenalveolen bestehen bleibt.

Beschreibung der recherchierten Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Es liegen keine randomisiert-kontrollierten Studien vor, welche bei intubierten und beatmeten Patienten mit akutem hyperkapnisch respiratorischem Versagen den Effekt von extern appliziertem PEEP hinsichtlich Überleben und Lebensqualität sowie Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer (Intensivstation, Krankenhaus) untersucht haben. Es gibt einige bereits ältere Arbeiten, in denen die Reduktion der inspiratorischen Atemarbeit [503, 684, 254, 539] und eine Verbesserung des Gasaustauschs [574] durch extern applizierten PEEP bei intubierten spontanatmenden COPD-Patienten mit intrinsischem PEEP aufgezeigt werden konnte.

Die Leitlinie der British Thoracic Society zum hyperkapnischen respiratorischen Versagen aus dem Jahr 2016 kommt auf Grundlage einer Evidenz niedriger Qualität (Fall-Kontroll-Studien, physiologische Outcome-Parameter) zu der allgemeinen Aussage, dass der extern applizierte PEEP bei Patienten mit hyperkapnischen respiratorischen Versagen normalerweise 12 cm H_2O nicht überschreiten sollte.

Eine brasilianische S2-Leitlinie aus dem Jahre 2014 schlägt bei invasiver Beatmung von Patienten mit akutem Asthma bronchiale die Anwendung eines externen PEEP von 3-5 cmH_2O vor, wohingegen bei Patienten mit exazerbierter COPD der externe PEEP in Abhängigkeit von der Änderung des ausgeatmeten Tidalvolumens eingestellt werden kann: der extern applizierte PEEP kann solange erhöht werden, bis die PEEP-induzierte Zunahme des ausgeatmeten Tidalvolumens in eine Abnahme desselben umschlägt. Bei unterstützter Spontanatmung empfiehlt die brasilianische Leitlinie einen externen PEEP in der Höhe von ca.

85% des intrinsischen PEEP anzuwenden, wobei auf die Schwierigkeit der Messung des intrinsischen PEEPs unter Spontanatmung nicht näher eingegangen wird. Die Aussagen der zitierten brasilianischen Leitlinie entsprechen aus methodischer Sicht einer Expertenempfehlung.

Empfehlung

31	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	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	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: - BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults; Davidson AC, et al. Thorax 2016;71:ii1–ii35. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208209 [151] - Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 1 REv Bras Ter Intesniva 2014;26:89-121. doi 10.5935/0103-507X.20140017 [32] - Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive disease. Am Rev Respir Dis 1990;141:281-9 [503] - Gay CC, Rodarte JR, Hubmayr RD. The effect of positive exspiratory pressure on isovolume flow and dynamic hyperinflation in patients receiving mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1989;139:621-6. [254] - Ranieri M, Giuliani R, Cinella G, Pesce C, Brienza N, Ippolito EL, Pomo V, Fiore T, Gottfried SB, Brienza A. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilator failure and controlles mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1993;147:5-13. [539] - Rossi A, Santos C, Roca J, Félez MA, Rodriguez-Roisin R. Effects of PEEP on VA/Q mismatching in ventilated patients with chronic airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1077-84. [574]	
Konsensstärke	Delegierte: 86% Fachgesellschaften: 88%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des Fehlens hochwertiger klinischer Daten hinsichtlich kritischer Outcome-Paramter wie Überleben, ITS-Verweildauer u.ä. stützt sich die Empfehlung zur Einstellung des PEEP bei akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen auf pathophysiologische Überlegungen zu atemmechanischen Gesichtspunkten (Atemarbeit, Triggerung, usw.) und schließt sich der Expertenempfehlung der brasilianischen Leitlinie an. Die Leitliniengruppe vergibt somit hier eine schwache Empfehlung (Expertenkonsens).

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem hyperkapnisch respiratorischem Versagen gelten die oben genannten Empfehlungen zur Einstellung des PEEP bei invasiver Beatmung in Analogie (Expertenmeinung).

4.2 Inspiratorische Sauerstoffkonzentration – FiO_2

Autoren: Marcus Hennersdorf, Christian Karagiannidis

Hintergrundinformation

Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) stellt die Sauerstoffzumischung dar, die mittels Beatmung über eine Maske, einen Endotrachealtubus oder eine Trachealkanüle zwischen 21% und 100% (FiO_2 0,21-1,0) appliziert werden kann. Seit Jahrzehnten werden schädigende Einflüsse hoher Sauerstoffkonzentrationen angenommen [33, 227, 262]. Dies rührt aus pathophysiologischen Überlegungen wie beispielsweise der Bildung von toxischen Sauerstoffradikalen oder Resorptionsatelektasen durch zu hohe Sauerstoff-konzentrationen. Nicht-kontrollierte Studien und Nachbeobachtungen legen eine Verschlechterung der Prognose unter hohen Sauerstoffkonzentrationen nahe, allerdings spielen hier die Erkrankungsschwere und die übrigen Beatmungsparameter mindestens eine ebenso entscheidende Rolle [70, 200]. Zu Thematik der „permissiven Hypoxämie“ sei auf Kapitel 4.5 verwiesen.

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

Trotz der Wichtigkeit der Einstellung der FiO_2 gibt es bisher keine randomisierten kontrollierten Studien und insgesamt keine Evidenz für eine mögliche Toxizität hoher Sauerstoffkonzentrationen bei erwachsenen Patienten mit Lungenversagen. Ebenso fehlen randomisiert kontrollierte Studien zum Zusammenhang zwischen FiO_2 und Sterblichkeit oder Outcome nach invasiver Beatmung. In einer kleineren prospektiven

Studie bei 105 Patienten konnten Suzuki et al. [661] zumindest zeigen, dass bei einer Beatmung mit einer Sauerstoffzielsättigung von 90-92% kein Schaden (Organdysfunktion auf der ITS, ITS – und Krankenhaussterblichkeit) auftritt, allerdings wies die Studie für diese Outcome-Parameter eine zu geringe Fallzahl auf. Panwar et al. [482] konnten in einem RCT mit kleiner Fallzahl zeigen, dass eine Zielsättigung von 88-92% einer Sättigung von 96% ebenbürtig ist. In dieser Studie lagen die SpO2-Werte bei 93.4% [92.9-93.9%] vs. 97% [96.5-97.5%] und SaO2 bei 93.5% [93.1-94%] vs. 96.8% [96.3-97.3%], und damit immer deutlich über 90%. In einer niederländischen retrospektiven Analyse fanden Jonge et al. [335], dass die Höhe der FiO_2 (in 10%-Schritten) mit einer OR von 1,12 (1,10-1,13) bei Erfassung der FiO_2 am ersten Beatmungstag bzw. einer OR von 1,63 (1,47-1,81) bei Erfassung der FiO_2 als Mittelwert des gesamten Beatmungszeitraums mit der Sterblichkeit assoziiert war. Hier spielten jedoch auch andere Faktoren (Grunderkrankungen, Klinik) sicher für die Prognose der Patienten eine ebenso wichtige Rolle. In der wegweisenden Studie des ARDS-Network zur Analyse der Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina (ARDS

Network 2000 [679]) wurde als Ziel für die Oxygenierung eine Sauerstoffsättigung von 88-95% bzw. ein PaO_2 von 55-80 mmHg (7,3-10,7 kPa) angestrebt.

Empfehlung

32	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz bei der Einstellung von der FiO_2 **nicht** auf die Normalisierung der Blutgaswerte zu zielen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** - Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. Crit Care Med. 2014; 42:1414-22. [661] - de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. Crit Care 2008;12(6):R156. [335] - 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. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193:43-51. [482]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
33	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz den niedrigst möglichen FiO_2 – Wert zu wählen um eine arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) von 90-94% bzw. ein PaO_2 von 60-80 mmHg (8,0-10,7 kPa) zu erreichen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** - Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ, Peck L, Young H, Garcia-Alvarez M, et al. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. Crit Care Med 2014; 42:1414-22. [661] - de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. Crit Care 2008; 12:R156. [335] - 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. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193:43-51. [482]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Eine Evidenz zur Assoziation zwischen FiO_2 und Sterblichkeit bzw. Outcome nach invasiver Beatmung existiert in der betrachteten Literatur nicht. Daher kann im Rahmen der Leitlinie keine evidenzbasierte Empfehlung für oder gegen eine bestimmte FiO_2 oder auch eine Grenze gegeben werden. Da zudem aus ethischer Sicht diesbezügliche randomisierte Studien heute wohl nicht mehr zu rechtfertigen sind (ein Teil der Patienten wäre hyperoxygeniert), sollte die niedrigst mögliche Sauerstoffkonzentration appliziert werden, um eine bestimmte Zielsättigung und ein minimales PaO_2 zu erreichen. Die im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Studien belegen bisher nur exemplarisch, dass Patienten mit niedrigeren Zielsättigungen keinen Nachteil im Vergleich zur Standardbehandlung haben. Weiterhin ist es schlüssig, dass eine hohe FiO_2 mit einer hohen Sterblichkeit korreliert ist, da dies die Schwere der Erkrankung reflektiert.

Aufgrund der bisher für die konkrete Fragestellung unzureichenden Literatur vergibt die Leitliniengruppe auf Grundlage eines Expertenkonsens den Vorschlag, die FiO_2 bei invasiver Beatmung so einzustellen, dass eine arterielle Sauerstoffsättigung von 90-94% bzw. ein PaO_2 von 60-80 mmHg (8,0-11,7 kPa) erreicht wird. Die Leitliniegruppe empfiehlt als unter Grenze der SaO_2 90%, da die tatsächlich gemessene Sättigung in vielen Studien über 90% lag, auch wenn im Einzelfall im Studienprotokoll eine Bandbreite von 88-x% angegeben worden war.

Die Leitliniengruppe empfiehlt primär die Verwendung der arteriellen Sättigung auf Grund von möglichen Schwierigkeiten bei der peripheren Ableitung über ein Pulsoxymeter, z.B: bei Zentralisierung. Sollte die periphere Sättigung mit der arteriellen gut übereinstimmen kann auch diese alternativ verwendet werden.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Einzelne invasive beatmete Patienten mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz bei denen eine temporäre Hyperoxie therapeutisch sinnvoll ist (Kohlenmonoxidintoxikation, Tauchunfall/Dekompressionserkrankung, arterielle Gasembolie) sind von den Empfehlungen zur Einstellung der FiO_2 ausgenommen.

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem hypoxämischem respiratorischen Versagen gelten analog die oben genannten Empfehlungen zur Einstellung der FiO_2 bei invasiver Beatmung (Expertenkonsens).

4.3 Tidalvolumen

Autoren: Christian Putensen, Thomas Nicolai

4.3.1 Tidalvolumen bei beatmeten ARDS Patienten

Hintergrundinformation

Bei Applikation des Tidalvolumens (V_T) wird die Lunge gedehnt, und es resultiert eine Zunahme der Spannung und Dehnung. „Dehnung“ ist definiert als Elongation der Lungenstrukturen, verglichen mit der Atemruhelage. Ein Surrogatparameter für die Lungendehnung ist der Quotient von V_T zu end-exspiratorischem Lungenvolumen (EELV), der infolge nicht belüfteter Lungenareale durch Reduktion des EELV zunimmt [124, 412]. „Spannung“ wird definiert als Krafteinwirkung pro Fläche, also als Druck oder Zug, auf das Lungenfasergerüst. Indikator für die Spannung, die auf das Lungengewebe einwirkt, ist der transpulmonale Druck (P_{TP}), welcher der Differenz zwischen Atemwegsdruck (P_{AW}) und Pleuradruck (P_{PL}) entspricht ($P_{TP}=P_{AW}–P_{PL}$) [124, 412].

In der erkrankten Lunge ist die Verteilung von Dehnung und Spannung nicht homogen [124, 412]. Spannung und Dehnung sollten in belüfteten Lungenregionen höher als in nicht ventilierten Lungenarealen sein, da auf nicht ventilierte Lungenareale zwar eine Spannung einwirkt, aber keine Dehnung erfolgt. Erlangt ein nicht

belüfteter Anteil der Lunge die Belüftung wieder, so liegt eine Rekrutierung vor. Kommt es nur während der Applikation des V_T zur Belüftung nicht belüfteter Anteile der Lunge, so liegt eine „tidale Rekrutierung“, also ein zyklisches Kollabieren und eine Wiedereröffnung von Alveolen vor. Das zyklische Kollabieren und die Wiedereröffnung der Alveolen verursachen regional eine Zunahme des P_{TP} und von Scherkräften, wobei auf Alveolarzellen respektive andere Lungenstrukturen ein P_{TP} von bis zu 100 cm H_2O ausgeübt werden kann [425].

Unter der beatmungsassoziierten Lungenschädigung versteht man die Progression der vorhandenen Lungenschädigung als Folge einer invasiven Beatmung [412]. Ursächlich hierfür ist die während der Beatmung auf das Lungenparenchym einwirkende Kraft, die dem P_{TP} entspricht. Während eine hohe Dehnung und Spannung zur direkten Schädigung des Lungenparenchyms führt (z. B. Barotrauma), induziert eine moderate Dehnung und Spannung die systemische Freisetzung von Mediatoren und die Translokation von Bakterien, die für eine Progression von Organversagen und eine Erhöhung der Sterblichkeit bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) verantwortlich gemacht werden [412].

In einer eröffneten, homogen belüfteten Lunge sollte die Spannung gleichmäßig auf das Lungenparenchym verteilt, die Lungendehnung reduziert und eine inflammatorische Reaktion respektive beatmungsassoziierte Lungenschädigung vermeidbar sein [251]. Lungenprotektive Beatmungsstrategien versuchen durch die Verwendung kleiner V_T und einer Begrenzung des P_{aw} das Risiko einer beatmungsassoziierten Lungenschädigung zu minimieren indem eine end-inspiratorische Überdehnung von Alveolen vermieden wird, während ein adäquater positiv end-exspiratorischer Druck (PEEP) einen end-exspiratorischen Alveolarkollaps vermeiden soll [514]. Lungenprotektive Beatmungsstrategien akzeptieren in unterschiedlichem Ausmaß Hyperkapnie und eine respiratorische Azidose, die bei kritisch kranken Patienten Auswirkungen auf den intrakranialen Druck, eine pulmonale Hypertension, myokardiale Depression, Reduktion des renalen Blutflusses und Freisetzung endogener Katecholamine haben kann [221]. Zudem wurde diskutiert welche PEEP-Werte zu einer Überdehnung von normal aerierten Alveolen führen und dadurch einem möglichen positiven Effekt einer Beatmung mit kleinen V_T und einer Begrenzung des P_{aw} auf die beatmungsassoziierten Lungenschädigung entgegenwirken kann [514].

Beschreibung der recherchierten Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Ein V_T >7 ml/kg KG dürfte bei den meisten Patienten mit ARDS eine Überdehnung von Lungenarealen bedingen [578]. Zahlreiche RCTs haben die Auswirkung der Größe des V_T auf die Sterblichkeit bei Patienten mit ARDS untersucht [679, 16, 78, 83, 648, 707]. Studien, die ein $V_T \leq 6$ ml/kg KG mit einem $V_T \geq 12$ ml/kg KG verglichen haben, beobachteten bei $V_T \leq 6$ ml/kg KG eine Reduktion der systemischen Inflammation und der Sterblichkeit [679, 16, 648].

Mehrere Meta-Analysen zeigen eine Reduktion der Krankenhaussterblichkeit durch die Anwendung von kleinen V_T bei adulten (> 16 Jahre) invasiv beatmeten Patienten mit ARDS [530, 506].

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2009 [530] inkludierte 9 RCTs [679, 16, 78, 83, 648, 707, 81, 439, 426] mit insgesamt 3596 Patienten. 4 RCTs [679, 78, 83, 648] verglichen eine Beatmung mit kleinem (6 bis 7 ml/kg KG) versus einem hohen (10 bis 15 ml/kg KG) V_T und vergleichbaren PEEP-Werten bei 1149

Patienten. 3 RCTs [81, 439, 426] verglichen eine Beatmung mit niedrigem versus hohem PEEP mit kleinen V_T (bis 6 ml/kg KG) bei 2299 Patienten. 2 RCTs [16, 707] verglichen eine Beatmung mit kleinen V_T (5 bis 8 ml/kg KG) und hohem PEEP versus einer Beatmung mit hohem V_T (9 bis 12 ml/kg KG) und niedrigem PEEP bei 148 Patienten. Diese Meta-Analyse [530] von 4 RCTs [679, 78, 83, 648] zeigt eine Reduktion der Krankenhaussterblichkeit durch Anwendung von kleinen im Vergleich zu hohen V_T und vergleichbaren PEEP-Werten bei ARDS Patienten (odds ratio, 0.75 [95% CI, 0.58 bis 0.96 {P < 0.02}]; I^2 = 18.3% [P = 0.29]), aber nicht der Langzeitsterblichkeit (odds ratio, 0.94 [CI, 0.62 bis 1.41 {P < 0.75}]; I^2 = 40.9% [P = 0.17]) oder des Auftretens von Barotrauma (odds ratio, 0.99 [CI, 0.68 bis 1.46 {P < 0.98}]; I^2 = 0% [P = 0.78]). Allerdings bedingt eine RCT [679], welche während der Beatmung mit hohen V_T einen P_{EI} von mehr als 30 cm H_2O akzeptierte, 86% der Gewichtung des gepoolten Effektes, die beobachtete Heterogenität und den positiven Effekt der Anwendung von kleinen V_T auf die Krankenhaussterblichkeit. Zudem wurde in diesem positiven RCT [679] das Körpergewicht nicht gemessen, sondern das Standard-KG aufgrund der Körpergröße berechnet:

Standard-KG (Frau) = 45.5 + 0.91 (Größe [cm] /- 152.4)
und:
Standard-KG (Mann) = 50 + 0.91 (Größe [cm] – 152.4)

Ohne diese RCT [679] lässt sich keine Reduktion der Krankenhaussterblichkeit durch Anwendung von kleinen im Vergleich zu hohen V_T und vergleichbaren PEEP-Werten bei ARDS Patienten nachweisen (odds ratio, 1,15 [CI 0,63 bis 2.09 {P = 0,65}]; I^2 = 0% [P = 0,98]) [530]. Diese Meta-Analyse [530] von 2 RCTs [16, 707] zeigt für die Kombination von kleinen V_T und hohem PEEP im Vergleich zu einer Beatmung mit hohem V_T und niedrigem PEEP eine Reduktion der Krankenhaussterblichkeit (odds ratio, 0,38 [CI 0.20 bis 0.75 {P = 0.005}]; I^2 = 0% [P = 0.77]) und des Auftretens von Barotrauma (odds ratio, 0.20 [CI, 0,06 bis 0,63 {P = 0,006}]; I^2 = 25,1% [P = 0,25]) [530]. Allerdings weist eine inkludierte RCT [16] eine überdurchschnittlich hohe Krankenhaussterblichkeit von 70% in der Gruppe auf, welche mit hohem V_T und niedrigem PEEP beatmet wurde, und mit einer hohen Inzidenz von Leptospirose und iatrogener Sterblichkeit erklärt werden.

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2013 [506] inkludierte 6 RCTs [679, 16, 78, 83, 648, 707] mit insgesamt 3596 Patienten, die eine Beatmung mit kleinem V_T oder niedrigem P_{EI} < 30 cm H_2O (welche in einem V_T von< 7 ml/kg KG resultierte) gegen eine Beatmung mit V_T 10 bis 15 ml/kg KG verglichen. 4 RCTs [679, 78, 83, 648] verglichen eine Beatmung mit kleinem versus hohem V_T und vergleichbaren PEEP-Werten. 2 RCTs verglichen eine Beatmung mit kleinem V_T und hohem PEEP versus eine Beatmung mit hohem V_T und niedrigem PEEP bei 148 Patienten. Diese Meta-Analyse [506] zeigt für 5 RCTs [679, 16, 83, 648, 707] eine Reduktion der Krankenhaussterblichkeit durch Anwendung von kleinen im Vergleich zu hohen V_T bei ARDS Patienten (RR 0,81 (95% CI 0,66 bis 0,98), absolute Risikoreduktion -9% (95% CI -18% bis 0%), I^2 = 30,8%). Diese Meta-Analyse [506] zeigt für 6 RCTs [679, 16, 78, 83, 648, 707] aber keine Reduktion der Sterblichkeit zum letzten „Follow Up“ (studienabhängig Tag 28 bis Tag 180) (RR 0,86 (95% CI 0,69 bis 1,06), absolute Risikoreduktion von -6% (95% CI -16% bis 3%) I^2 = 45,9%). Eine inkludierte RCT [16] weist eine überdurchschnittlich hohe Krankenhaussterblichkeit von 70% in der Gruppe auf, welche mit hohem V_T und

niedrigem PEEP beatmet wurde, und die mit einer hohen Inzidenz von Leptospirose und iatrogen Sterblichkeit erklärt werden könnte. Zudem bedingt ein RCT [679], welche die V_T auf Standard-KG bezog und während der Beatmung mit hohen V_T einen P_{EI} von mehr als 30 cm H_2O akzeptierte, 67% der Gewichtung des gepoolten Effektes sowie die beobachtete Heterogenität.

Die aktuelle internationale Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign [558] empfiehlt zur Beatmung bei Patienten mit ARDS, die eine schwerere Sepsis bzw. einen septischen Schock aufweisen, ein $V_T \leq 6$ ml/kg Standard-KG (starke Empfehlung, hohe Qualität der Evidenz), um einen $P_{EI} < 30$ cm H_2O anzustreben (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz).

Empfehlung

34	Schlüsselempfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen die Beatmung von Patienten mit ARDS mit einem $V_T \leq 6$ ml/kg Standard-KG.	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** - Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med 2009; 51:566-76. [530] - Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;2:CD003844 [506] - Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Mehrere Meta-Analysen [530, 506], die sowohl RCTs die eine Beatmung mit kleinem V_T oder niedrigem $P_{EI} < 30$ cm H_2O (die in einem $V_T < 7$ ml/kg KG resultierten) gegen eine Beatmung mit V_T 10 bis 15 ml/kg KG mit und ohne Änderung des PEEP verglichen, zeigen eine Reduktion der Sterblichkeit bei adulten (> 16 Jahre) invasiv beatmeten Patienten mit ARDS [679, 16, 78].

Andere aktuelle internationale Leitlinien empfehlen zur Beatmung von Patienten mit schwerer Sepsis bzw. einen septischen Schock (die nahezu regelmäßig auch ein ARDS aufweisen) ein $V_T \leq 6$ ml/kg Standard-KG, um einen $P_{EI} < 30$ cm H_2O zu erreichen.

Aufgrund der in den Meta-Analysen nachgewiesenen Reduktion der Sterblichkeit von ARDS-Patienten durch eine Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina mit zugrundeliegender moderater Qualität der Evidenz vergibt die Leitliniengruppe bei somit nachgewiesenem Nutzen und fehlenden Nachweis von relevantem Schaden für Patienten mit ARDS, welche invasiv beatmet werden, eine starke Empfehlung für die Beatmung mit einem Tidalvolumen $V_T \leq 6$ ml/kg Standard-KG.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Die Anwendung von V_T ≤ 6 ml/kg Standard-KG, um einen P_{EI} < 30 cm H_2O zu erreichen, kann in unterschiedlichem Ausmaß zur Hyperkapnie und respiratorischer Azidose führen. Die resultierende Hyperkapnie und respiratorischer Azidose wurde in den RCTs in unterschiedlichem Ausmaß toleriert (siehe Kapitel 4.5) und therapiert [530]. Hyperkapnie und respiratorische Azidose können bei kritisch kranken Patienten den intrakranialen Druck erhöhen, eine pulmonale Hypertension und eine myokardiale Depression verstärken, sowie den renalen Blutfluss reduzieren [221]. Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Hyperkapnie und respiratorische Azidose vermieden werden soll, ist daher Nutzen und Risiko der Reduktion des V_T individuell zu bewerten [514].

4.3.2 Tidalvolumen bei beatmeten Patienten ohne ARDS

Hintergrundinformation

Zahlreiche klinische Studien zeigen, dass es auch bei Patienten ohne primäre Lungenerkrankung bzw. ARDS während invasiver Beatmung im Rahmen operativer Eingriffe und auf der Intensivstation zur Bildung von Atelektasen durch Alveolarkollaps primär in den posterioren und zwerchfellnahen Lungenregionen kommt [293]. Daher ist auch in den Lungen dieser primär „lungengesunden“ Patienten von keiner homogenen Verteilung von Spannung und Dehnung auszugehen.

Auch in den Lungen dieser primär „lungengesunden“ Patienten sollte unter invasiver Beatmung Spannung und Dehnung in belüfteten Lungenregionen höher als in nicht ventilierten Lungenarealen sein, da das zyklische Kollabieren und die Wiedereröffnung der Alveolen regional zu einer Zunahme des P_{TP} und von Scherkräften führen [124, 576]. Jedenfalls scheint die während der Beatmung mit hohen V_T auf das Lungenparenchym einwirkende Kraft bzw. Dehnung mit einer systemische Freisetzung von Mediatoren und die Translokation von Bakterien assoziiert zu sein, die für eine Progression von Organversagen und eine Erhöhung der Sterblichkeit bei Patienten verantwortlich gemacht werden [531, 733].

Daher wird allgemein in der Literatur auch für die Beatmung bei Patienten ohne primäre Lungenerkrankung bzw. ARDS während invasiver Beatmung im Rahmen operativer Eingriffe und auf der Intensivstation die Anwendung kleiner V_T und niedriger P_{EI} empfohlen [531, 733].

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

Mehrere Meta-Analysen zeigen eine Reduktion der Beatmungsdauer bzw. der pulmonalen Komplikationen durch die Anwendung von kleinen V_T bei adulten (> 16 Jahre) invasiv beatmeten Patienten ohne ARDS [607, 604, 605].

Eine Meta-Analyse individueller Patientendaten aus dem Jahre 2014 [607] inkludierte 4 RCTs [733, 170, 513, 658] und 4 klinische Beobachtungsstudien [734, 750, 393, 205] mit insgesamt 2184 Patienten. Die Patienten wurden den folgenden drei Gruppen zugeordnet: V_T ≤ 6 ml/kg Standard-KG, V_T 6 bis 10 ml/kg Standard-KG und V_T > 10 ml/kg Standard-KG. 372 (17%) Patienten erhielten ein V_T ≤ 6 ml/kg Standard-KG, 1102 (50%) Patienten ein V_T 6 bis 10 ml/kg Standard-KG und 710 (33%) Patienten ein V_T > 10 ml/kg Standard-KG. Das Standard-KG war höher bei den Patienten, die ein V_T ≤ 6 ml/kg Standard-KG erhielten.

Eine hohe Anzahl von Patienten, die wegen eines Schlaganfalls beatmet wurden, erhielten ein V_T > 10 ml/kg Standard-KG.

Die Anzahl der Patienten, die ohne maschinelle Unterstützung am Tag 28 spontan atmeten, war höher in der Gruppe, die ein V_T ≤ 6 ml/kg Standard-KG erhielten verglichen mit der Gruppe, die mit einem V_T > 10 ml/kg Standard-KG beatmet wurden (92,4 vs. 88,.6%; p = 0,027; adjustierte HR 1,20; 95% CI 1,02-1,42) [607]. Daten von 187 Patienten [607] zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Sedierungsstiefe bzw. der Anwendung von Opioiden oder Muskelrelaxation.

Eine Meta-Analyse individueller Patientendaten aus dem Jahre 2012 [604] inkludierte 15 RCTs [170, 513, 658, 736, 115, 363, 735, 773, 444, 97, 392, 392, 658, 746, 723, 248] und 5 klinische Beobachtungsstudien [734, 750, 228, 380, 171] mit insgesamt 2822 Patienten, die eine Beatmung mit kleinem (5 bis 9 ml/kg KG) versus einem hohen (9 bis 12 ml/kg KG) V_T verglichen. In 15 dieser Studien [734, 170, 750, 658, 736, 115, 363, 735, 773, 444, 97, 392, 658, 746, 723] wurden die Patienten wegen elektiver Operationen intubiert und maschinell beatmet. In 5 dieser Studien [750, 513, 228, 380, 248] erfolgte die Intubation und Beatmung wegen elektiver Operationen oder akuter Erkrankung auf der Intensivstation.

47 von 1113 Patienten (4,2%), die eine protektive Beatmung mit kleinen V_T erhielten, und 138 von 1090 Patienten (12,7%), die eine konventionelle Beatmung mit hohen V_T erhielten, entwickelten ein ARDS (RR 0,33; 95% CI 0,23 bis 0,47; I^2 = 0%, Number Needed to Treat [NNT] = 11) [604]. Die RR unter einer konventionellen Beatmung mit hohen V_T ein ARDS zu entwickeln betrug 0,26 (95% CI = 0,10 bis 0,66; NNT = 10) [604]. Das Sterblichkeitsrisiko war unter protektiver Beatmung mit kleinen V_T reduziert (RR = 0,64; 95% CI = 0,46 bis 0,89; I^2, 0%; NNT = 23). Zudem zeigte diese Meta-Analyse unter protektiver Beatmung mit kleinen V_T eine Reduktion von pulmonalen Infektionen (RR 0.45; 95% CI 0,22 bis 0,92; I^2= 32%; NNT = 26), und des mittleren Krankenhausaufenthaltes (6.91 [2.36] vs. 8.87 [2.93] Tage, (Standardisierte mittlere Differenz [SMD] = 0.51; 95% CI, 0,20 bis 0.82; I^2 = 75%) [604].

Eine Meta-Analyse individueller Patientendaten aus dem Jahre 2015 [605] inkludierte 15 RCTs [733, 658, 736, 773, 392, 658, 723, 245, 680, 555, 593, 690, 432, 695, 415] mit insgesamt 2127 Patienten, die intraoperativ eine Beatmung mit kleinem (≤ 8 ml/kg Standard-KG) versus einem hohen (> 8 ml/kg Standard-KG) V_T verglichen.

97 von 1118 Patienten (8,7%), die eine protektive Beatmung mit kleinen V_T erhielten, und 148 von 1009 Patienten (14,7%), die eine konventionelle Beatmung mit hohen V_T erhielten, entwickelten eine postoperative pulmonale Komplikation (PPC) (Postoperatives ARDS, pulmonale Infektion, oder Barotrauma) (adjustiertes relatives Risko = 0,93; 95% CI = 0,64 bis 1,37; P = 0,72)) [49]. Zudem zeigt diese Meta-Analyse eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Auftreten von PPC und der Größe des V_T (R^2 = 0,39) [605].

Empfehlung

35	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen die invasive Beatmung von Patienten ohne ARDS mit einem V_T von 6 – 8 ml/kg Standard-KG.	

Qualität der Evidenz	Literatur
+++	- Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ.Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. JAMA 2012; 308:1651-9. [604] - Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CS, Biehl M, Determann RM, Elmer J, Friedman G, Gajic O, Goldstein JN, Horn J, Juffermans NP, Linko R, de Oliveira RP, Sundar S, Talmor D, Wolthuis EK, de Abreu MG, Pelosi P, Schultz MJ. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. Intensive Care Med 2014; 40:950-7. [607] - Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, Canet J, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Gajic O, Hedenstierna G, Hollmann MW, Jaber S, Kozian A, Licker M, Lin WQ, Maslow AD, Memtsoudis SG, Reis Miranda D, Moine P, Ng T, Paparella D, Putensen C, Ranieri M, Scavonetto F, Schilling T, Schmid W, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Sundar S, Talmor D, Treschan T, Unzueta C, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; PROVE Network Investigators. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Anesthesiology 2015; 123:66-78. [605]
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Mehrere Meta-Analysen belegen eine Reduktion der Beatmungsdauer bzw. der postoperativen pulmonalen Komplikationen (PPC) durch die Anwendung von kleinen V_T (6 bis 8 ml/kg Standard-KG) bei adulten (> 16 Jahre) Patienten ohne ARDS, die entweder intraoperativ oder auf der Intensivstation invasiv beatmet wurden [607, 604, 605]. Zudem zeigte eine Meta-Analyse eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Auftreten von PPC und der Größe des V_T (R^2 = 0,39) [605]. Daher vergibt die Leitliniengruppe aufgrund des nachgewiesenen Patientenutzens und fehlenden Hinweisen für relevante Risiken eine starke Empfehlung für die invasive Beatmung von Patienten ohne ARDS mit einem V_T von 6 – 8 ml/kg Standard-KG.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Die Anwendung von V_T von 6 bis 8 ml/kg Standard-KG kann auch bei Patienten ohne ARDS in unterschiedlichem Ausmaß zur Hyperkapnie und respiratorischer Azidose führen [604]. Hyperkapnie und respiratorische Azidose können bei kritisch kranken Patienten den intrakranialen Druck erhöhen, eine pulmonale Hypertension und myokardiale Depression verstärken sowie den renalen Blutfluss reduzieren [221]. Bei Patienten, bei denen aufgrund der Grunderkrankung eine Hyperkapnie und respiratorische Azidose vermieden werden soll, ist daher Nutzen und Risiko der Reduktion des V_T individuell zu bewerten [514].

4.4 Inspiratorischer Beatmungsdruck

Autoren: Andreas Bauer, Hermann Wrigge

Hintergrundinformation

Zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Oxygenierung und CO_2-Elimination kann bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz eine invasive Beatmung mit positiven Beatmungsdrücken notwendig werden. Bei der Beschreibung der inspiratorischen Beatmungsdrücke werden die Begriffe Atemwegsspitzendruck (P_{peak}), endinspiratorischer Druck (P_{EI}) und Inspirationsdruck (P_{insp}) verwendet. Bei volumenkontrollierter Beatmung mit konstantem inspiratorischem Fluss wird abhängig vom Gasfluss und der Resistance der Atemwege ein Atemwegsspitzendruck (P_{peak}) erreicht, der höher als der endinspiratorische Druck ist. Dieser wird während der bei dieser Beatmungsform typischen inspiratorischen Pause gemessen und ist nur von der Compliance der Lunge abhängig. Bei druckkontrollierten Beatmungsformen fehlt diese Zweiteilung der inspiratorischen Beatmungsdrücke und es wird hier zumeist ein inspiratorischer Atemwegsdruck (P_{insp}) angegeben, der weitgehend mit dem endinspiratorischen Druck (P_{EI}) gleichzusetzen ist. Bei sonst identischen Beatmungsparametern führt eine druckkontrollierte Beatmung zu niedrigeren maximalen Beatmungsdrücken [524]. Allerdings werden die höheren maximalen Atemwegsdrücke vor dem Tubus im Beatmungsgerät gemessen und übertragen sich meist nicht nach intrapulmonal, da der Endotrachealtubus den größten Atemwegswiderstand darstellt.

Obwohl bekannt ist, dass die Überdruckbeatmung zu einem beatmungsassoziierten Lungenschaden führen kann, sind bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz abhängig vom Schweregrad der Erkrankung hohe Atemwegsdrücke notwendig. Als Mechanismus der Lungenschädigung unter invasiver Beatmung kann hierbei ein Barotrauma angenommen werden. Im Rahmen von Konzepten zur lungenprotektiven Beatmung wird daher auch eine Limitation der inspiratorischen Atemwegsdrücke angestrebt.

Lungenprotektive Beatmung zielt neben der Limitation des Tidalvolumens auch auf einen begrenzten endinspiratorischen Druck bei optimalem PEEP ab. Der inspiratorische Atemwegsdruck ist hierbei jedoch in der Regel nur einer von mehreren Beatmungsparametern, die im Rahmen der Intervention geändert wurden. Zu berücksichtigen gilt, dass je nach Studiendesign und dortigem Schwerpunkt der Beatmungsstrategie der endinspiratorische- und auch Atemwegsspitzendruck teilweise eine Resultante aus angestrebtem PEEP, Tidalvolumen und der je nach Schweregrad der Erkrankung verminderten Compliance des respiratorischen Systems ist.

Beschreibung der recherchierten Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

In einer qualitativ hochwertigen Cochrane-Metanalyse [506] wurde der Effekt einer lungenprotektiven Beatmung bei Patienten mit ARDS analysiert. Während insgesamt sechs randomisiert kontrollierte Studien in die Meta-Analyse einbezogen wurden [78, 648, 16, 83, 679, 707] war nur bei drei Studien [16, 679, 707] in der Kontrollgruppe ein erhöhter endinspiratorischer Druck bei der Beatmung der Patienten notwendig. Bei insgesamt 1009 Patienten aus diesen 3 Studien zeigte sich in der Interventionsgruppe (511 Patienten) mit der Reduktion des endinspiratorischen Drucks auf ≤ 30 cm H_2O ein relatives Risiko von 0,74 [0,63; 0,87] bezüglich der Sterblichkeit. Die absolute Reduktion der Sterblichkeit betrug 10,7%. Für die analysierten sekundären Outcomeparameter Beatmungsdauer, Verweildauer auf Intensivstation und Inzidenz eines

Multiorganversagens, aber auch Lebensqualität und kognitives Outcome existieren keine ausreichenden Daten.

Auch in einer großen retrospektive Analysen von septischen Patienten mit akutem Lungenversagen war ein endinspiratorischer Druck > 30 mmH_2O mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert [414].

Weder die einzelnen RCTs noch die Meta-Analyse waren jedoch in der Lage zu klären, ob die Reduktion des Plateaudrucks oder die Begrenzung des Tidalvolumens (ebenfalls im lungenprotektiven Beatmungsschema enthalten) für die Sterblichkeitsreduktion verantwortlich waren.

Eine weitere Differenzierung des Grenzwertes eines schädlichen endinspiratorischen Drucks auf der Basis von randomisiert kontrollierten Studien ist bisher ebenfalls nicht möglich.

Bestehende Leitlinien [259, 179, 163, 558] nennen ebenfalls einen Ziel endinspiratorischen Druck von ≤ 30 cm H_2O und beziehen sich dabei weitgehend auf oben genannte randomisierte, kontrollierte Studie und die zitierte Cochrane-Analyse oder vorhergehende Meta-Analysen.

Die Bedeutung des inspiratorischen Atemwegdrucks und hierbei insbesondere des sogenannten „driving pressures“ wurde in einer retrospektiven Analyse der Daten von mehreren prospektiv randomisierten Studien untersucht [14]. Der „driving pressure“ ist hierbei die Differenz zwischen endinspiratorischem Druck und PEEP und damit letztendlich die treibende Kraft für die Inflation der Lunge während der Inspiration. Die Anpassung der Respiratorparameter mittels „driving pressure“ repräsentiert damit eine Beatmungstrategie mit einem auf die aktuelle Compliance der Lunge normierten Atemhub. Beatmungsparameter von insgesamt 3562 Patienten wurden retrospektiv analysiert und es zeigte sich hierbei, dass ein erhöhter „driving pressure“ bei ARDS Patienten mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert war. Dieser Zusammenhang war sowohl bei unterschiedlichen PEEP-Niveaus als auch bei unterschiedlichen endinspiratorischen Drücken nachweisbar. In einer großen Beobachtungsstudie mit 2377 ARDS-Patienten [377] war neben den Determinanten hoher PEEP, niedriger inspiratorischer Beatmungsdruck und niedrige Beatmungsfrequenz ein tiefer „driving pressure“ mit einem Überlebensvorteil assoziiert. Auch bei ARDS-Patienten, welche wegen refraktärer Hypoxämie mittels ECMO behandelt werden mussten, erwies sich der „driving pressure“ als der einzige am Beatmungsgerät einstellbare Paramter, welcher eine unabhängige Assoziation mit der Krankenhaussterblichkeit aufwies [606]. Ob alternative Druckparameter, wie z.B. der transpulmonale Druck in Zukunft die Bedeutung oder angestrebten Grenzen des endinspiratorischen Drucks verändern werden, bleibt abzuwarten [230]. Ob unter bestimmten Umständen (Adipositas, erhöhter intraabdomineller Druck, reduzierte Brustwand-Compliance) bei ARDS ein erhöhter P_{plat} (bei vergleichbarem transpulmonalem Druck) generell angestrebt werden darf oder soll, ist nicht klar [582], erscheint aber physiologisch sinnvoll.

Empfehlung

36	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei der invasiven Beatmung von Patienten mit ARDS den endinspiratorischen Atemwegsdruck (P_{EI}) ≤ 30 cm H_2O zu halten.	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** - Petrucci N, De Feo. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2:CD003844. doi: 10.1002/14651858.CD003844.pub4 [506] - ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal	

	volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342:1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801 [679] - 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. Crit Care Med 2006; 34:1311-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01 [707] - Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558] - S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung 2016 [179] - S3k-Leitlinie ARDS/ALI im Kindesalter 2011[259]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
37	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz einen endinspiratorischen Atemwegsdruck (P_{EI}) ≤ 30 cm H_2O zu halten	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** - Petrucci N, De Feo. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2:CD003844. doi: 10.1002/14651858.CD003844.pub4 [506] - ARDS Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 2000; 342:1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801 [679] - 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. Crit Care Med 2006; 34:1311-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01 [707] - Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558] - S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung 2016 [179] - S3k-Leitlinie ARDS/ALI im Kindesalter 2011[259]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
38	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei der invasiven Beatmung eine inspiratorische Druckdifferenz (driving pressure) von ≤ 15 cm H_2O anzustreben	
Qualität der Evidenz **+**	**Literatur:** - Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2015; 372:747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639 [14]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Trotz der aktuell noch offenen Frage, ob der inspiratorische Beatmungsdruck Hauptdeterminante oder nur ein Resultat anderer Parameter - wie beispielsweise PEEP, Tidalvolumen und Compliance bei der lungenprotektiven Beatmung sowie der Schwere der Erkrankung - ist, spricht die Leitliniengruppe in Abwägung von Nutzen und Schaden eine starke Empfehlung zur Limitierung des endinspiratorischen Beatmungsdruckes ≤ 30 cmH_2O bei Patienten mit ARDS und eine schwache Empfehlung bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz aus, da ein Nutzen für die überwiegende Mehrzahl der Patienten angenommen werden kann..

Das Konzept des driving pressure und dessen Limitierung auf ≤ 15 cmH_2O – wiewohl bisher nur auf retrospektiven Daten [14] bzw. einer großen prospektiven Beobachtungsstudie [377] beruhend – hat die

Leitlineingruppe in der Abwägung von Nutzen und Schaden zu einer diesbezüglichen (schwachen) Empfehlung veranlasst.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Bei adipösen Patienten oder Patienten mit einem erhöhten intra-abdominellen Druck kann gegebenenfalls ein höherer endinspiratorischer Druck bis zu 35 cm H_2O notwendig werden. Während pathophysiologische Überlegungen dies zu rechtfertigen scheinen, da der transpulmonale Druck unter diesen Umständen reduziert sein kann [582], existieren keine prospektiv randomisierten Studien, welche die Unbedenklichkeit eines solchen Vorgehens belegen.

Bei Kindern existieren keine prospektiv randomisierten Studien, die eine abweichende Empfehlung rechtfertigen. In einer prospektiven Observationsstudie wurde jedoch eine steigende Sterblichkeit beschrieben, wenn Kinder mit ARDS mit höheren inspiratorischen Drücken beatmet werden mussten [212].

Für die Beatmung von Patienten unter Extrakorporalverfahren wird eine weitere Reduktion des Plateaudrucks [218] und des „driving pressures“ [606] angestrebt. Prospektiv randomisierte Studien, die hierfür Grenzen untersucht haben, fehlen jedoch bisher (siehe Kapitel 6.4)

4.5 I:E Verhältnis

Autoren: Onnen Mörer, Michael Quintel

Unter den Bedingungen der kontrollierten Beatmung können die In- und Expirationszeiten und damit das I:E Verhältnis vom Anwender definiert werden. Das Ziel der Anpassung des I:E Verhältniss ist abhängig von der zugrundeliegenden Ursache des respiratorischen Versagens. Beim hypoxämischen respiratorischen Lungenversagen und ARDS ist in der Regel die Compliance der Lunge infolge des Verlusts an belüfteter Lungenfläche erniedrigt und die Resistance mäßiggradig erhöht. Beim akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen steht häufig die Obstruktion mit pulmonaler Überblähung und expiratorischer Flusslimitierung im Vordergrund [367].

4.5.1 I:E Verhältnis beim akuten hypoxämischen respiratorischen Versagen

Hintergrundinformation

Eine Verlängerung der Inspirationszeit erfolgt mit dem Ziel, die Oxygenierung zu verbessern. Beim akuten respiratorischen Versagen mit reduzierter Compliance, kollabierten Lungenarealen, reduzierter funktioneller Residualkapazität (FRC) und erhöhtem Rechts-Links Shunt kann die Verlängerung der Inspirationszeit zu einer Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs beitragen [440]. Wesentlich für die arterielle Oxygenierung ist das Verteilungsverhältnis von Ventilation und Perfusion auf alveolärer Ebene. Der Effekt eines inversen Inspirations-Exspirationsverhältnises (I:E) bei hypoxämischen Patienten mit ARDS resultiert

aus dem Anstieg des intrinsischen PEEP (PEEPi), der Verbesserung der Ventilation/Belüftung von Lungenarealen mit langen Zeitkonstanten und alveolärer Rekrutierung aufgrund der Erhöhung des mittleren Atemwegsdrucks [384]. In diesem Kontext stellt eine APRV Beatmung (Airway Pressure Release Ventilation), bei der der Atemwegsdruck über eine prolongierte Inspirationsphase konstant gehalten und nur während eine kurzen “Release” Phase auf das PEEP-Niveau abfällt, das Extrem einer Beatmung mit inversen Atemzeitverhältnissen dar. Die Verbesserung der Oxygenierung durch Verkürzung der Exspirationszeit wird auf die Erhöhung des mittleren Atemwegsdrucks und resultierenden intrinsischen PEEP zurückgeführt [23].

Beschreibung der recherchierten Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien, bei denen der Einfluss unterschiedlicher I:E Verhältnisse untersucht wurde, sind widersprüchlich. In einer frühen Studie von Lessart und Mitarbeitern [384] wurde bei neun hämodynamisch stabilen Patienten mit ARDS der Einfluss unterschiedlicher I:E Verhältnisse auf den pulmonalen Gasaustausch und applizierte Atemwegsdrücke untersucht. Die Patienten wurden mit einer volumenkontrollierten Beatmung im Vergleich zu einer druckkontrollierten Beatmung mit einem I:E von 1:2, 2:1 und 3:1 untersucht. Die lungenmechanischen Kenngrößen (end-exspiratorische statische Drücke, Compliance) unterschieden sich nicht. Die druckkontrollierte Beatmung (PCV, Pressure Controlled Ventilation) mit einem I:E von 3:1 musste, wegen hämodynamischer Kompromittierung, häufiger abgebrochen werden. Eine Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs konnte nicht gezeigt werden. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die Beatmungseinstellungen zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nicht dem heutigen Erkenntnisstand entsprachen und sowohl applizierte Tidalvolumina (Mittelwert zwischen 612 und 620 ml) als auch Spitzen- (Mittelwert zwischen 39 und 51 cmH_2O) und Plateaudrücke (Mittelwert zwischen 35 und 40 cmH_2O) deutlich erhöht waren. Mercat et al. [438] untersuchten bei 10 Patienten mit ARDS den Einfluss einer druckkontrollierten Beatmung mit inversem Atemzeitverhältnis (PCV-IRV; I:E=2:1) im Vergleich zu PCV mit I:E=1:2 und VCV mit I:E=1:2. Zwischen den drei Beatmungsmodalitäten gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des erreichten PaO_2. Die Spitzendrücke während inverser druckkontrollierter Beatmung waren signifikant niedriger (PCV-IRV: 39,4±4 mmHG, PCV: 42±5 mmHg, VCV: 45±5 mmHg), die Plateaudrücke unterschieden sich nicht. Unter PCV-IRV wurde ein höherer Atemwegsmitteldruck erreicht, allerdings auf Kosten der Hämodynamik (signifikante Reduktion des cardiax index und des Sauerstoffangebots (DO_2). Zavala E et al. [765] zeigten bei 8 Patienten ebenfalls keine kurzfristige Verbesserung des Gasaustausch, wenn vergleichbare externe PEEP-Level eingestellt wurden. Auch in einer Folgestudie von Mercat et al. [440], in der bei 16 Patienten in einer frühen Phase des ARDS (<48 h) die kurzfristigen Effekte einer verlängerten Inspirationszeit in einem cross-over Design untersucht wurden, konnte keine konsistente Verbesserung der Oxygenierung gezeigt werden (PaO_2 86±16 mmHg (11,5±2,1 kPa) vs. 93±21 mmHg (12,4±2,8kPa)), wenn eine Erhöhung des intrinsischen PEEP durch Anpassung des externen PEEP egalisiert wurde. Die $PaCO_2$-Werte waren unter IRV-Beatmung allerdings signifikant niedriger ($PaCO_2$ 67±13 mmHg (8,9±1,7 kPa) vs. 62±1 mmHg (8,3±0,1kPa), $p<0,01$).

Empfehlung

39	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen bei Patienten mit hypoxämischem respiratorischen Versagen eine Beatmung mit verlängerter Inspirationszeit (I:E 1:1 bis 1:1,5) vor.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur -	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

40	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor: Keine Anwendung einer Beatmung mit inversem Atemzeitverhältnis (Inspirationszeit > Expirationsszeit) bei Patienten mit hypoxämischem respiratorischen Versagen	
Qualität der Evidenz **++**	Literatur: - Mercat A, Titiriga M, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Inverse ratio ventilation (I/E = 2/1) in acute respiratory distress syndrome: a six-hour controlled study. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1637-42. [440] - Lessard MR, Guérot E, Lorino H, Lemaire F, Brochard L. Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. 1. Anesthesiology 1994; 80:983-91. [384] - Mercat A, Graïni L, Teboul JL, Lenique F, Richard C. Cardiorespiratory effects of pressure-controlled ventilation with and without inverse ratio in the adult respiratory distress syndrome. Chest 1993; 104:871-5. [438] - Zavala E, Ferrer M, Polese G, et al. Effect of inverse I:E ratio ventilation on pulmonary gas exchange in acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology 1998; 8:35–42. [765]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Bei den vorliegenden Studien zum Einfluss einer IR-Beatmung handelt es sich überwiegend um Kurzzeituntersuchungen, die die direkten Effekte inverser Beatmungszeiten auf den pulmonalen Gasaustausch, resultierende Beatmungsdrücke und atemmechanische Kenngrößen untersuchten. Insbesondere die fehlende Differenzierung der Schweregrade des ARDS und die Tatsache, dass bei den älteren Studien keine lungeprotektiven Beatmungseinstellungen vorgenommen wurden, erschweren die Einschätzung eines möglichen Behandlungsvorteils.

Allerdings ist die Anpassung des externen PEEP wahrscheinlich der physiologischere Ansatz, da aus dessen Anwendung kontrollierte und konstante Drucklevel resultieren. Der mögliche Einfluss eines inkonstanten PEEPi auf die Pathogenese eines VILI ist unklar. Tierexperimentelle Studien, die in dieser Leitlinie formal keine Berücksichtigung finden, weisen auf eine mögliche Lungenschädigung bei Beatmung mit inversen Atemzweitverhältnissen hin [105, 451].

In Abwägung von Nutzen und Schaden wird eine schwacher Empfehlungsgrad gegen den Einsatz einer inversen Beatmung ausgesprochen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem hypoxämisch respiratorischem Versagen gelten die oben genannten Empfehlungen zur Einstellung des Atemzeitverhältnisses (I:E) bei invasiver Beatmung in Analogie (Expertenmeinung).

4.5.2 I:E Verhältnis beim akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen

Hintergrundinformation

Beim akuten hyperkapnischen Lungenversagen mit Überlastung der Atemmuskulatur lässt sich durch Verlängerung der Exspirationszeit die pulmonale Überblähung mit Entwicklung eines intrinsischen PEEP

reduzieren [367]. Weiterhin ist beschrieben, dass die exspiratorische Flusslimitierung mit dynamischer Überblähung und Entwicklung eines intrinischen PEEP beim invasiv beatmeten Patienten u.a. durch maximale Verlängerung der Exspirationszeit positiv beeinflusst werden kann [411].

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

Die Literatursuche hat ergeben, dass keine relevante klinische Studie vorliegt, die den Einfluss verschiedener I:E Verhältnisse bei Patienten mit akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen untersucht.

Empfehlung

41	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei der Einstellung des Atemzeitverhältnisses die Charakteristik der Druck- und Flusskurven, die vom Beatmungsgerät dargestellt werden, zu berücksichtigen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: -	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
42	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit hyperkapnischem respiratorischem Versagen mit Zeichen der exspiratorischen Flusslimitierung das I:E Verhältnis so anzupassen, dass bei gleichzeitigem Erhalt eines ausreichenden Tidal- und Atemminutenvolumens eine möglichst lange Exspirationsphase resultiert.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: -	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich nur auf der Basis einer Expertenmeinung aus der klinischen Erfahrung ableiten, dass invasiv beatmeten Patienten mit hyperkapnischem respiratorischen Versagen von einer Verlängerung der Exspirationszeit profitieren. Die Einstellung der I:E Verhältnisse sollte hierbei auf der Basis von Fluss- und Druckkurven erfolgen, um ein optimierte Beatmungeinstellung zu ermöglichen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem hyperkapnischem respiratorischem Versagen gelten die oben genannten Empfehlungen zur Einstellung des Atemzeitverhältnisses (I:E) bei invasiver Beatmung in Analogie (Expertenmeinung).

4.6 Permissive Hypoxämie und permissive Hyperkapnie

Autoren: Marcus Hennersdorf, Christoph Haberthür

4.6.1 Permissive Hypoxämie

Hintergrundinformation

Permissive Hypoxämie beschreibt die klinische Hinnahme niedrigerer Sauerstoff-Partialdrucke (PaO_2), mit dem Ziel, schädigende Effekte sehr hoher Sauerstoffzumischungen zu vermeiden. [33, 262, 27]. Es ist zu postulieren, dass eine niedrige Sauerstoffzumischung (FiO_2) die toxischen Einflüsse des Sauerstoffes geringer werden lässt, auf der anderen Seite ist zu bedenken, dass möglicherweise kritisch niedrige PaO_2-Werte das Behandlungsergebnis verschlechtern könnten.

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

Zum Einfluss der permissiven Hypoxämie auf das Outcome und die Sterblichkeit nach Beatmung existieren keine Daten (Literaturanalyse dieser Leitliniengruppe und auch einer Cochrane-Analyse von 2014 [261]). Es existieren keine Studien, die eine permissive Hypoxämie im Hinblick auf Outcome und Überleben untersucht haben. Insofern kann auch keine Evidenz benannt und keine Empfehlung abgegeben werden. Basierend auf dem Expertenkonsens dieser Leitlinie zur Einstellung der FiO_2 (Kapitel 4.2; Empfehlung 4.2.2) schlagen wir vor, bei invasiver Beatmung von ARDS-Patienten eine Sauerstoffzumischung zu verwenden, um eine arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) von 90-94% bzw. ein PaO_2 von 60-80 mmHg (8,0-10,7 kPa) zu erreichen.

4.6.2 Permissive Hyperkapnie

Hintergrundinformation

Die permissive Hyperkapnie beschreibt das Tolerieren erhöhter $PaCO_2$-Werte (50-60 mmHg bzw. 6,7-8,0 kPa) zugunsten geringer Tidalvolumina (6 ml/kg KG) im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung [15, 648]. Dabei kommt es in der Regel zu einem renalen Ausgleich der konsekutiven respiratorischen Azidose, so dass ein pH-Wert von >7,20 bestehen sollte. Für die permissive Hyperkapnie sind Beatmungseinstellungen evaluiert worden, die eine lungenprotektive Beatmung zulassen, auf der anderen Seite aber nicht dazu führen dürfen, dass hohe CO_2-Patialdrücke negative Folgen haben könnten (zerebrale Krämpfe, Arrhythmien, intrapulmonale Shunts) [508, 567, 681, 708]. Als relative Kontraindikation gilt ein erhöhter intrakranieller Druck, da die Hyperkapnie zu einer zerebralen Vasodilatation mit Anstieg des intrazerebralen Druckes führen kann. Zudem kann es unter einer permissiven Hyperkapnie kurzfristig zu einem hyperdynamen Zustand mit Vasodilatation in der systemischen Zirkulation kommen, welcher aber für den weiteren Verlauf der Beatmung ohne Konsequenzen ist [104]. Hämodynamisch kann zudem ein Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes bei jedoch nahezu unverändertem pulmonal-vaskulären Widerstand beobachtet werden. Bei manifester Rechts- oder Linksherzinsuffizienz sollte daher aufgrund der (oft vorübergehenden) hämodynamischen Effekte erhöhte Aufmerksamkeit gelten.

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

In einer randomisierten Fall-Kontroll-Studie konnten Amato et al. [16] an 53 Patienten mit ARDS zeigen, dass eine lungenprotektive Beatmung (dabei wurden $PaCO_2$-Werte bis 80 mmHg (10,7 kPa) toleriert) zu einer Sterblichkeitsverminderung (28-Tage-Sterblichkeit) um 46% führt. Auch ein Barotrauma trat nur bei 7% der protektiv beatmeten Patienten auf (vs. 42% bei den konventionell beatmeten Patienten). Jene konnten somit auch signifikant häufiger nach 28 Tagen vom Beatmungsgerät entwöhnt werden (66% vs. 29%). Ähnliche Ergebnisse konnten in einer nicht-randomisierten Studie erreicht werden [256]; wobei in dieser Studie 91% der protektiv beatmeten gegenüber nur 48% der konventionell beatmeten Patienten überlebten. Hickling et al. [309] stellten unter lungenprotektiver Beatmung ein besseres Überleben fest, als es aufgrund des APACHE-II-Scores zu erwarten gewesen wäre. Jardin [329] wies nach, dass durch die Einführung der lungenprotektiven Beatmung und den dabei akzeptierten $PaCO_2$-Werten von 51±10 mmHg (6,8±1,3 kPa) in den Jahren 1993-1996 ein verbessertes Überleben gegenüber 1978-1981 erreicht werden konnte (damals $PaCO_2$ 36±6 mmHg bzw. 4,8±0,8 kPa).

Empfehlung

43	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, zur Erreichung der angestrebt niedrigen Beatmungs-volumina bzw. -drücke eine permissive Hyperkapnie innerhalb definierter Grenzen zuzulassen.	
Qualität der Evidenz **EK** **(Expertenkonsens)**	**Literatur:** - Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1458-66. [104] - 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. N Engl J Med 1998; 338:347-54. [16] - Gentilello LM, Anardi D, Mock C, Arreola-Risa C, Maier RV. Permissive hypercapnia in trauma patients. J Trauma 1995;3 9:846-52. [256] - Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. Crit Care Med 1994; 22:1568-78. [309] - Jardin F, Fellahi JL, Beauchet A, Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Page B. Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. Intensive Care Med 1999; 25:936-41. [329]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Es existieren keine Studien, die den Zusammenhang zwischen permissiver Hyperkapnie und Überleben bzw. Outcome nach Beatmung von Patienten mit ARDS untersucht haben. Dennoch ist es die Auffassung der Autoren, dass eine permissive Hyperkapnie zur Erreichung einer lungenprotektiven Beatmung mit kleineren Tidalvolumina und höherem PEEP sowie zur Reduzierung von Baro-/Volutrauma für invasiv beatmete Patienten von Vorteil sein kann. Zusammenfassend kann eine permissive Hyperkapnie zur konsequenten Erreichung einer lungenprotektiven Beatmung bei ARDS erwogen werden, sofern (a.) der arterielle pH über 7.20 gehalten und (b.) es zu keiner relevanten hämodynamischen Nebenwirkung

(Rechtsherzbelastung) kommt sowie (c.) keine zerebrale Pathologie mit erhöhtem intrakraniellem Druck (ICP) vorliegt (Expertenmeinung).

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Bei Patienten mit erhöhtem intrazerebralen Druck (ICP) oder Patienten mit Herzinsuffizienz, insbesondere Rechtsherzinsuffizienz, sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen wie ICP-Anstieg und pulmonal-arterieller Druckanstieg eine permissive Hyperkapnie nicht oder nur unter Berücksichtigung von Nutzen und Nebenwirkungen und in beschränktem Ausmaß eingesetzt werden.

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem hypoxämischem respiratorischen Versagen gelten die oben genannten Empfehlungen zur permissiven Hyperkapnie bei invasiver Beatmung in Analogie (Expertenmeinung).

4.7 Beatmungsfrequenz

Autoren: Thomas Nicolai, Marcelo Gama de Abreu

Hintergrundinformation

Die Beatmung von ARDS-Patienten erfolgt mit reduziertem Atemzugsvolumen. Die Aufrechterhaltung tolerabler $PaCO_2$- und pH-Werte ist hierunter teilweise erschwert, so dass die Wahl der Beatmungsfrequenz und damit des erzielbaren Atemminutenvolumens für die CO_2-Elimination von erheblicher klinischer Relevanz ist.

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

Es liegen keine RCTs vor, die sich mit der Frage der optimalen Beatmungsfrequenz beim ARDS befasst haben. In Leitlinien wird das ARDS-Net [82] Studienprotokoll zitiert, obwohl die Studie zur Evaluierung der optimalen Frequenz oder möglicher Auswirkungen auf klinisch relevante Outcome-Parameter oder auch nur Surrogatparameter keine Angaben macht. In einer grossen Beobachtungsstudie mit 2377 ARDS-Patienten war neben den Determinanten hoher PEEP, niedriger inspiratorischer Beatmungsdruck und tiefer „driving pressure“ eine Beatmung mit tiefer Beatmungsfrequenz mit einem Überlebensvorteil assoziiert [566]. Physiologische Messungen bei intraindividuell sequenziell veränderten Einstellungen der Beatmungsfequenz an wenigen Patienten deuten auf eine Überblähung bzw. Breath-Stacking bei zu hoher Atemfrequenz hin [377]. Zum Ausmaß oder Auftreten von (negativen oder evtl. positiven) Auswirkungen dieses Effektes auf relevante Outcome-Parameter gibt es keine klinischen Daten.

Empfehlung

44	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **-**	Wir können keine Empfehlung zur idealen Einstellung der Beatmungsfrequenz bei Erwachsenen mit akuter respiratorischer Insuffizienz abgeben.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** - Brower, R. G.; Matthay, M. A.; Morris, A.; Schoenfeld, D.; Thompson, B. T.; Wheeler, A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. New England Journal of Medicine 2000, 342: 1301-8 [82] - Richard, Jean-Christophe; Brochard, Laurent; Breton, Lucie; Aboab, Jerome; Vandelet, Philippe; Tamion, Fabienne; Maggiore, Salvatore M.; Mercat, Alain; Bonmarchand, Guy. Influence of respiratory rate on gas trapping during low volume ventilation of patients with acute lung injury. Intensive Care Med 2002, 28:1078-83 [566]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der fehlenden Literatur zur idealen Einstellung der Beatmungsfrequenz kann keine Empfehlung abgegeben werden. Pragmatisch kann die Beatmungsfequenz bei Erwachsenen mit akutem respiratorischen Versagen initial mit 20/min gewählt werden, eine Erhöhung auf bis zu 35/min ist je nach pH/$PaCO_2$ möglich. Air-Trapping durch eine zu hohe Atemfrequenz soll vemieden werden.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Zur Einstellung der Beatmungsfrequenz bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem respiratorischem Versagen liegt keine ausreichende Evidenz vor, so dass ebenfalls keine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Analog zum Vorgehen in der ARDS-Net-Studie [82] bei Erwachsenen kann initial eine - gegenüber der Spontanatemfrequenz gesunder Kinder gleichen Alters - leicht höhere Beatmungsfrequenz gewählt werden, welche dann sekundär - je nach Blutgaswerten - gegebenenfalls weiter erhöht werden kann.

4.8 Monitoring

Autoren: Andreas Bauer, Marcus Hennersdorf

Einleitung

Patienten, die infolge akuter respiratorischer Insuffizienz (akutes hypoxämisches respiratorisches Versagen oder akutes hyperkapnisches respiratorisches Versagen) invasiv beatmet werden müssen, gelten als Hochrisikopatienten mit akuter vitaler Gefährdung. Die Überwachung der Beatmungsparameter und die Überwachung der Effekte einer invasiven Beatmung, insbesondere der Oxygenierung und CO_2-Elimination, gilt allgemein als obligat. Die Auswirkungen der invasiven Beatmung und gegebenenfalls des Einsatzes von extrakorporalen Verfahren auf das Herz-Kreislauf-System von Patienten mit schwerem ARDS und bei Patienten mit kardialer Dysfunktion sind vielfältig und müssen mit im Fokus der intensivmedizinischen Behandlung dieser Patienten stehen. Auch für die Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie ist bei

diesem Patientenkollektiv ein ausreichendes Maß an hämodynamischer Überwachung notwendig. Gerade bei Patienten mit schwerer akuter respiratorischer Insuffizienz oder kardialer Dysfunktion kann ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sinnvoll sein. Aufgrund der hohen Relevanz von Monitoringverfahren für die Patientensicherheit bei gleichzeitig sehr geringem Umfang und Qualität der zugrundeliegenden Evidenz gibt es in der Literatur v.a. Empfehlungen von Expertengremien für die Versorgungsstandards bestimmter Patientengruppen. Als Beispiel sind hier die aktuellen Empfehlungen der Expertengruppe der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum hämodynamischen Monitoring zu nennen [328].

4.8.1 Basismonitoring

Hintergrundinformation

Bis heute existieren keine prospektiv randomisierten Studien, die den Nutzen der Verfahren des Basismonitorings für das Überleben von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz nach heutigen Maßstäben der evidenzbasierten Medizin belegen (siehe auch [497]). Solche Studien sind aus ethisch-moralischen Gründen wohl auch nicht mehr durchführbar, da die Verfahren als allgemein anerkannt gelten.

Die lungenprotektive Beatmung bei akutem hypoxämischem respiratorischen Versagen zielt auf eine Limitation des Tidalvolumens und auf einen begrenzten Beatmungsdruck bei optimalem PEEP und sowie einem optimalen I:E-Verhältnis ab. Um eine zuverlässige Steuerung dieser Beatmungsstrategie zu gewährleisten und akute Veränderungen der Beatmungssituation frühzeitig zu erkennen, ist eine kontinuierliche Überwachung der Beatmungsparameter unabdingbar.

Beschreibung der recherchierten Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Sowohl in der S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen" (Qualität der Evidenz 2b, Empfehlungsgrad A) [172] als auch in der S2k-Leitlinie „Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter“ (ohne Nennung eines Qualität der Evidenzes) [259] wird ein Basismonitoring empfohlen. Die S3-Leitlinien zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten [28] befasst sich zwar nicht explizit mit respiratorisch insuffizienten Patienten, jedoch können die im Fokus stehenden Patientengruppen als intensivmedizinische Hochrisikokollektive betrachtet werden und in der Leitlinie wird ein vergleichbares Basismonitoring (starke Empfehlung, Qualität der Evidenz A und C) gefordert. Gesonderte, dezidierte Ausführungen sowie Empfehlungen zum kontinuierlichen Monitoring von Beatmungsparametern fehlen in diesen Leitlinien.

Empfehlung

45	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein Monitoring mindestens bestehend aus kontinuierlicher Pulsoximetrie, EKG, und Blutdrucküberwachung durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** DGTHG, DGAI (2010) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Accessed 31 May 2016 [28] DGAI (2015) S2e-Leitlinie: "Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen." Accessed 31 May 2016 [172] DNPI (2011) Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter. Accessed 31 May 2016 [259]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
46	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei invasiv beatmeten Patienten die regelmäßige Kontrolle der arteriellen Blutgase.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** DGTHG, DGAI (2010) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Accessed 31 May 2016 [28] DGAI (2015) S2e-Leitlinie: "Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen." Accessed 31 May 2016 [172] DNPI (2011) Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter. Accessed 31 May 2016 [259]	
Konsensstärke	Delegierte: 95%; Fachgesellschaften: 100%	
47	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz die Beatmungsparameter (Beatmungsdrücke, Tidalvolumen, PEEP, I:E Verhältnis, Beatmungsfrequenz, Fluss-Zeitkurven) kontinuierlich zu überwachen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** DGTHG, DGAI (2010) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Accessed 31 May 2016 [28] DGAI (2015) S2e-Leitlinie: "Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen." Accessed 31 May 2016 [172] DNPI (2011) Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter. Accessed 31 May 2016 [259]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Trotz fehlender prospektiver Studien zum Nutzen eines Basismonitorings bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz hat die Leitliniengruppe in Abwägung von Nutzen und Schaden eine starke Empfehlung vergeben, da ein Nutzen für die überwiegende Mehrzahl der Patienten angenommen wird. Zum Nutzen/Risiko Verhältnis einer bestimmten Häufigkeit mit der Blutgasanalysen bei Patienten mit akut respiratorischer Insuffizienz bestimmt werden sollen, gibt es keine verwertbaren Daten. Als Nutzen stehen die frühzeitige Erkennung von Gasaustauschverschlechterungen sowie die Detektion einer durch die Pulsoxymetrie nicht erfassbaren Hyperoxie einem möglichen Schaden durch kumulativen Blutverlust sowie

durch die Invasivität des arteriellen Gefäßzuganges gegenüber. Der Begriff „regelmäßig“ lässt sich auf dem Boden wissenschaftlicher Erkenntnis nicht näher definieren. Die Frequenz regelmäßiger Blutgasbestimmungen sollte in jedem Fall an die klinischen Zustandsveränderungen oder den Gasaustausch beeinflussender Maßnahmen (z.B. Veränderungen der Beatmungseinstellung o.Lagerungstherapie) individuell angepasst werden.

Darüberhinaus kommt die Leitliniengruppe zu dem Schluß, dass bei beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein Monitoring der Beatmungsparameter zur Steuerung der Beatmungstherapie sowie aus Gründen der Patientensicherheit unabdingbar ist.

4.8.2 Kapnometrie und Kapnografie

Hintergrundinformation

Bei der Kapnometrie wird der Kohlendioxid-Partialdruck im Atemgas mithilfe der Infrarotspektrometrie im Haupt- oder Nebenstromverfahren bestimmt. Die zusätzliche grafische Darstellung wird Kapnografie genannt. Die Genauigkeit der Messung liegt bei ±5%. Bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und ARDS ist jedoch zu beachten, dass es aufgrund von Ventilation-Perfusions Mismatch zu einer großen Differenz zwischen dem endtidalen und arteriellen CO_2-Partialdruck kommen kann.

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

In der Leitlinie der American Association for Respiratory Care [714] (GRADE 1A) und der S3-Leitlinie Polytrauma [179] (GoR A) wird eine Kapnografie/Kapnometrie zur Kontrolle der endotrachealen Tubuslage nach Intubation empfohlen. Zudem wird in der Leitlinie der American Association for Respiratory Care [714] (GRADE 2B) und der S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen" [172] (Qualität der Evidenz 3, Empfehlung Grad B) eine Kapnometrie/-grafie bei invasiv beatmeten Patienten empfohlen.

Empfehlung

48	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, eine Kapnometrie/-grafie im Rahmen der Intubation zur Kontrolle der endotrachealen Tubuslage durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	**Literatur:** DGU (2016) S3-Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung AWMF [179] Walsh BK, Crotwell DN, Restrepo RD (2011) Capnography/Capnometry during mechanical ventilation: 2011. Respir Care 56:503–509. doi: 10.4187/respcare.01175 [714]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

49	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, eine Kapnometrie oder -grafie mit zur Steuerung der Ventilatoreinstellung und Überwachung der Beatmung zu nutzen.	
Qualität der Evidenz **++**	**Literatur:** Walsh BK, Crotwell DN, Restrepo RD (2011) Capnography/Capnometry during mechanical ventilation: 2011. Respir Care 56:503–509. doi: 10.4187/respcare.01175 [714] DGAI (2015) S2e-Leitlinie: "Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen." Accessed 31 May 2016 [172]	
Konsensstärke	Delegierte: 93% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Trotz fehlender qualitativ hochwertiger Daten vergibt die Leitliniengruppe aufgrund des erwartbaren Nutzens einer erhöhten Patientensicherheit, fehlendem Risiko und des geringen materiellen Aufwandes eine starke Empfehlung für die Anwendung der Kapnometrie im Rahmen der endotrachealen Intubation invasiv zu beatmender Patienten. Nach sicher etablierter invasiver Beatmung kann eine Kapnometrie die Einstellung sowie die Überwachung der invasiven Beatmung erleichtern, auch hier liegen keine belastbaren Studiendaten vor. Die Leitliniengruppe vergibt hier aufgrund des möglichen Nutzens einer verbesserten Beatmungseinstellung und, bei korrekter Anwendung, fehlender Risiken eine schwache Empfehlung für die Anwendung der Kapnometrie bei invasiver Beatmung einzusetzen.

4.8.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Hintergrundinformation

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels Echokardiographie, pulmonal-arteriellem Katheter, transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse kann wichtige Informationen über die kardiale Funktion und den Volumenstatus von Patienten erbringen. Die systemimmanenten Limitationen der jeweiligen gewählten Untersuchungsmethode sind allerdings zu berücksichtigen und die Messergebnisse sind richtig zu interpretieren. Zudem kann ein Monitoringverfahren *per se* nicht das Outcome von Patienten verbessern, sondern lediglich ein Behandlungsalgorithmus, der auf den Ergebnissen eines Monitoringverfahrens basiert.

Beschreibung der recherchierten Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

Bisher fehlen Studien bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz, die einen Überlebensvorteil durch den Einsatz von Behandlungsalgorithmen, die durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring gesteuert werden, zeigen.

In den internationalen Leitlinien zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks [163], auch in der aktualisierten Version 2016, wird eine starke Empfehlung gegen den routinemäßigen Einsatz des pulmonal-arteriellen Katheters bei Patienten mit Sepsis-induziertem ARDS ausgesprochen. Ein möglicher Informationsgewinn durch das erweiterte hämodynamische Monitoring mittels pulmonal-arteriellem

Katheter bei ausgewählten Patienten und korrekter Interpretation der Messwerte wird zwar eingeräumt, dieser sollte jedoch zu einer Therapieentscheidung führen oder zur Kontrolle einer Therapie (z.B. Senkung des pulmonal-arteriellen Drucks) genutzt werden. Bei der Bewertung der Evidenz für diese Empfehlung wurden drei randomisierte, kontrollierte Studien mit ARDS-Patienten eingeschlossen [726, 565, 288]. Hierbei zeigte sich bezüglich der primären Endpunkte 28-Tage-Sterblichkeit [565], Krankenhaussterblichkeit [288] und 60-Tage-Sterblichkeit [726] keine signifikanten Unterschiede durch den Einsatz eines pulmonal-arteriellen Katheters.

Eine aussagekräftige Datenlage zum Einsatz der transpulmonalen Thermodilution oder der Pulskonturanalyse bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz existieren bisher nicht. Eine prospektiv randomisierte Studie, die den Nutzen einer mittels transpulmonalen Thermodilution gesteuerten Volumen- und Katecholamintherapie bei Patienten mit septischen Schock und/oder ARDS untersucht hat, wurde bei fehlendem Nutzen der Intervention vorzeitig abgebrochen [769]. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit ARDS aber ohne septischen Schock (n=76) zeigte sich jedoch eine erhöhte 28-Tage-Sterblichkeit in der Interventionsgruppe (Relatives Risiko: 4,4 95%-Konfidenzintervall: 1,4–14,2). Durch den vorzeitigen Studienabbruch ist dieses Ergebnis jedoch nicht abschließend zu bewerten und es sind dringend weitere Studien zur Klärung des Stellenwerts eines durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring gesteuerte Behandlungsregimes notwendig.

Eine ausreichende Vorlast ist zur hämodynamischen Stabilisierung von kritisch kranken Patienten entscheidend. Eine Volumenüberladung ist andererseits bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz zu vermeiden [163, 769]. Der passive Beinhebeversuch stellt einen klinisch einfachen Test dar, mit dem der Volumenbedarf mit akzeptabler Sicherheit vorausgesagt werden kann [108]. Große Studien zur Evaluation der Vorhersagekraft des passiven Beinhebeversuchs bei Patienten mit ARDS existieren bisher noch nicht. Eine kleine prospektive Untersuchung hat jedoch die Validität dieser Untersuchung zur Volumenreagibilität auch bei ARDS-Patienten während veno-venöser ECMO-Therapie nachweisen können [280].

Die dynamischen Vorlastparameter Schlagvolumenvariation (SVV) oder Pulsdruckvariation (PPV) scheinen den statischen Vorlastparametern bezüglich der Vorhersagekraft einer Volumenreagibilität überlegen zu sein [4, 15-17]. Allerdings wird die Validität der Prognose der Volumenreagibilität durch SVV und PPV während lungenprotektiver Beatmung mit kleinen Tidalvolumina teilweise in Frage gestellt [18].

Eine Alternative kann die sonografische Bestimmungen der beatmungsabhängigen Variation des Durchmessers der Vena cava inferior darstellen [19, 20].

Für die Diagnosestellung einer akuten Rechtsherzdekompensation bei invasiv beatmeten Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz spielt die Echokardiographie eine wichtige Rolle [20, 21].

Den Empfehlungen zur Echokardiografie liegen aufgrund bisher fehlender klinischer Daten lediglich Expertenmeinungen verschiedener internationaler Fachgremien zugrunde [20].

Empfehlung

50	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen: Kein routinemäßiger Einsatz eines pulmonalarteriellen Katheters bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558] DGTHG, DGAI (2010) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Accessed 31 May 2016 [28]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
51	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	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.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** DGTHG, DGAI (2010) S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Accessed 31 May 2016 [28] Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, et al (2016) Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography. Crit Care Med 44:1206–1227. doi: 10.1097/CCM.0000000000001847 [386]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Bei bisher fehlender Evidenz für den Nutzen des generellen Einsatzes von erweiterten hämodynamischen Messverfahren bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und in Abwägung möglichen Schäden schließt sich die Leitliniengruppe der Empfehlung der SSC Guideline Committees [163] an. In der Subgruppe von Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion oder akutem Cor pulmonale kann die Therapie durch den Einsatz eines pulmonal-arteriellen Katheters [28] oder der Echokardiographie gesteuert werden.

4.8.4 Sonstiges Monitoring

Es existiert eine große Anzahl weiterer Monitoringverfahren, die bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz zusätzliche Informationen liefern können [76, 126]. Eine systematische Literaturrecherche zu den einzelnen Formen des Monitorings mit den für diese Leitlinie relevanten Outcome-Parametern wurde aufgrund des zu erwartend geringen Umfangs klinisch relevanter Literatur nicht durchgeführt. Es wird daher in diesem Abschnitt lediglich auf einige Monitoringverfahren hingewiesen. Empfehlungen zu deren Anwendung können bisher nicht gegeben werden, da nicht ausreichend viele Outcome-relevante Daten im Sinne der Fragestellungen dieser Leitlinie vorliegen.

Die transpulmonale Thermodilution ermöglicht die Bestimmung des intrapulmonalen Blutvolumens und des extravaskulären Lungenwassers (EVLW). Hieraus lässt sich zudem der pulmonal-vaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) errechnen. Das EVLW korreliert mit dem Ausmaß eines pulmonalen Ödems und

unterscheidet sich bei Patienten mit ARDS oder einem kardialen Lungenödem von dem bei Patienten mit Atelektasen oder einem Pleuraerguss [373]. Der PVPI ist zudem in der Lage, die unterschiedliche Pathophysiologie eines kardialen Lungenödems und ARDS zu differenzieren [373]. In einer weiteren Studie konnte bei 195 Patienten mit ARDS abhängig von der Schwere der Erkrankung, kategorisiert nach der Berlin-Klassifikation, ein signifikant höheres EVLW nachgewiesen werden und es zeigte sich bei diesen Patienten eine moderate aber signifikante Korrelation zwischen dem EVLW und dem Oxygenierungsindex [372].

Die elektrische Impedanztomographie (EIT) ist ein bildgebendes Verfahren, das auf der repetitiven Messung der elektrischen Leitfähigkeit biologischer Gewebe beruht. Mithilfe von Elektroden, die um den Thorax angeordnet werden, können während des Beatmungszyklus intrathorakale Impedanzänderungen detektiert und visualisiert werden, die stark mit Veränderungen der regionalen Lungenventilation korrelieren. Der Effekt von Beatmungsverfahren, Recruitment-Manövern und Änderungen des PEEP und Tidalvolumens sowie der Körperlagerung auf die Homogenität einer Lungenventilation konnte bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz mittels EIT nachgewiesen werden [130]. Einheitliche Standards der Untersuchungsmethode sowie der Datenanalysen und Dateninterpretation sind jedoch notwendig, um hier in Zukunft den Stellenwert der EIT bei der Behandlung von Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz weiter zu untersuchen [357][238].

Nennung von Ausnahmen

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit akutem respiratorischen Versagen gelten die in diesem Kapitel genannten Empfehlungen für das Monitoring in Analogie, wobei Nutzen und Risiko der invasiven Methoden besonders abzuwägen sind (Expertenmeinung). Dabei ist auch zu beachten, dass bei Kleinkindern invasive Monitoringverfahren aufgrund der anatomischen Verhältnisse nicht oder nur erschwert einsetzbar sind.

4.9 Wichtige Forschungsfragen

Im Folgenden sind wichtige Forschungsfragen, die sich aus der Sichtung der Literatur und Erstellung der Evidenzprofile zur Einstellung der Beatmungsparameter während invasiver Beatmung bei Patienten mit akut respiratorischer Insuffizienz ergeben gebündelt dargestellt. Zur Beantwortung dieser Fragen sind weiterführende Studien notwendig.

Atemwegsdruck

Der Stellenwert des „driving pressure“ ist in prospektiven Studien bisher nicht ausreichend untersucht [14, 377]. Auch die Rolle des transpulmonalen Drucks bedarf nach Ansicht der Autoren prospektiver Studien. Hierzu wird aktuell eine multizentrische prospektiv randomisierte Studie [606] durchgeführt. Auch die Frage nach der optimalen Beatmungsstrategie während des Einsatzes von Extrakorporalverfahren ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Atemzeitverhältnis

Genaue Aussagen darüber, welches Atemzeitverhältnis optimal ist, können aufgrund der aktuell unzureichenden Studienlage nicht getroffen werden. Zudem fehlen klinische Untersuchungen, welche die Outcome Relevanz untersucht haben. Ob es weitere Vorteile einer IR-Beatmung gegenüber eine Beatmung mit höherem PEEP gibt, kann nur in prospektiven randomisierten Studien geklärt werden. Es gibt bisher keine Studien, die bei invasiv beatmeten Patienten mit hyperkapnischem respiratorischem Versagen den Einfluss unterschiedlicher Atemzeitverhältnisse untersucht haben.

Behandlungsalgorithmen mittels hämodynamischen Monitoring

Die Bedeutung von Behandlungsalgorithmen der Volumen- und Katecholamintherapie, die auf einem erweiterten hämodynamischen Monitoring basieren, ist bisher bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz unzureichend in prospektiven Studien untersucht worden. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass in weiterführenden Studien nicht das Monitoringverfahren *per se* sondern ein klar definierter Behandlungsalgorithmus, der auf den Ergebnissen einer erweiterten hämodynamischen Messung basiert, zu untersuchen ist.

5 Begleitende Therapien

5.1 Sedierung, Analgesie, Delirmanagement, neuromuskuläre Blockade

Autoren: Björn Weiß, Jan-Oliver Neumann, Anika Müller, Steffen Weber-Carstens

Hintergrundinformation

Zur Diagnostik und Behandlung von Agitation, Schmerzen und Delir sowie zum Einsatz von Sedativa wurde im Jahre 2015 die aktualisierte S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ (AWMF-Nr. 001/012, gültig bis 30.08.2020) veröffentlicht [34]. Sie ist unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), sowie Beteiligung weiterer 15 nationalen Fachgesellschaften entwickelt und verabschiedet worden. Die Empfehlungen dieser nationalen Leitlinie gelten auch im Rahmen der vorliegenden Leitlinie.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Hinsichtlich der angewandten Methodologie zur Festlegung von Evidenzstärken unterscheidet sich die DAS-Leitlinie von der vorliegenden Leitlinie („Oxford Level of Evidence (Oxford LoE)“ versus GRADE- Methodik), erfüllt aber ebenfalls den geforderten Standard einer S3-Leitline. Eine Übersicht der Beschreibung der Evidenz nach Oxford Level of Evidence findet sich im Leitlinienreport. Die Empfehlungsgrade werden in der DAS-Leitlinie mit „A“- starke Empfehlung (⇑⇑), „B“- Empfehlung (⇑) und „0“ – offene Empfehlung (⇔) angegeben. Da eine Übersetzung des Oxford-LoE in den vorliegenden GRADE-LoE nicht ohne weiteres möglich ist, werden im Folgenden die wesentlichen Empfehlungen der DAS-Leitlinie unter spezieller Berücksichtigung von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz unter Beibehaltung der Nomenklatur des Oxford LoE kurz dargestellt. Für eine ausführlichere Auseinandersetzung mit diesem Themenbereich wird auf den Hintergrundtext der DAS-Leitlinie verwiesen. Die Empfehlungen aus der DAS-Leitlinie, werden im Folgenden mit den ursprünglichen Empfehlungsnummern und – graden wiedergegeben, für die diesen Empfehlungen zugrundeliegende Literatur und deren Evidenzbewertung verweisen wir auf den Originaltext der DAS-Leitlinie.

Sedierung, symptomorientierte Behandlung von Agitation

Erläuterungen

Die protokollbasierte Sedierung mit dem Ziel der Wachheit oder einer leichten Sedierung (RASS -1; Patient kann auf Ansprache die Augen öffnen und den Untersucher mind. 10 Sekunden fixieren) ist der Durchführung von täglichen Aufwachversuchen nicht unterlegen. In einer Cochrane-Analyse von 9 RCTs (N = 1282) an invasiv beatmeten Patienten konnte kein Vorteil einer täglichen Sedierungsunterbrechung gegenüber einer protokollbasierten Sedierung gefunden werden [93].

Insbesondere die frühe, tiefe Sedierung zeigt konsistent ein verschlechtertes Überleben von Patienten. Die zugrundeliegenden Daten entstammen Observationsstudien an invasiv beatmeten Patienten [616, 615]. Die Empfehlungen der DAS-Leitlinie decken sich mit den Konsensusempfehlungen der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), die ein frühzeitiges, protokollbasiertes Management von „Wachheit/minimaler Sedierung“ empfiehlt [709].

Als Goldstandard zur Sedierungstiefenmessung gilt nach psychometrischen Testungen der amerikanischen Leitlinie die *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) [608, 207, 35].

Ist eine symptomorientierte Behandlung von Agitation indiziert (bei Ziel-RASS 0/-1), werden empfohlen: Alpha-2-Agonisten als Basistherapie zur Stressreduktion, bei Angst die diskontinuierliche Applikation von Benzodiazepinen, bei psychotischen Symptomen und Halluzinationen Neuroleptika, Melatonin-Agonisten sowie nicht-pharmakologische Maßnahmen zur Erhaltung des Tag/Nachtrhythmus.

Ist die Indikation für eine moderate/tiefe Sedierung gegeben, wird in der DAS-Leitlinie Propofol empfohlen bzw. werden der Einsatz von volatilen Anästhetika oder Midazolam mit einer „kann"- Empfehlung versehen.

Empfehlung

52 (nachfolgend Empfehlungs-Nr. u. -grad der DAS-Leitlinie)	Empfehlungen der DAS-Leitlinie zur Sedierung Der Übersichtlichkeit halber sind selektierte Empehlungen der DAS-Leitlinie teilweise zusammengefasst und gekürzt worden. Es hat keine Neubewertung der Evidenz stattgefunden. (S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)" (AWMF-Nr. 001/012, gültig bis 30.08.2020)) [175]
5.c.1, 5.c.2, Empfehlungsgrad A „soll"	Bei intensivmedizinisch behandelten Patienten soll außerhalb von spezifischen Indikationen (z.B. therapeutische Sedierung im Rahmen eines erhöhten intrakraniellen Drucks, Bauchlagerungstherapie im Rahmen des ARDS) ein *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) Zielwert von 0/-1 angestrebt werden.
5d.4, Empfehlungsgrad A „soll"	Eine tägliche Sedierungsunterbrechung ist aktuell nur bei Patienten mit IST-RASS $\leq$ -2 empfohlen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.
4.5-4.8, Empfehlungsgrad A „soll"	Um die Sedierungstiefe adäquat zu überwachen und ein frühzeitiges, protokollbasiertes Management zu ermöglichen, soll die Sedierungstiefe mittels validierter Messskala mindestens einmal pro Schicht (i.d.R. 8-stündlich) gemessen und ein objektives Sedierungsziel regelmäßig festgelegt werden, welches ggf. an eine veränderte klinische Situation angepasst werden muss.
5.e.1; Empfehlungsgrad B „sollte"	Zur Stressreduzierung und vegetativen Dämpfung intensivmedizinisch behandelter erwachsener Patienten sollten Alpha-2-Agonisten eingesetzt werden.
5.e.2; Empfehlungsgrad B „sollte"	Zur symptomorientierten Agitationsbehandlung und Anxiolyse intensivmedizinisch behandelter Patienten sollte titriert zu einem Ziel-RASS 0/-1 die bolusweise Applikation von Benzodiazepinen erwogen werden.
5.e.3; Empfehlungsgrad A „soll"	Die Behandlung von psychotischen Symptomen (im Delir, beginnendem Delir oder isoliert vorkommend) soll mit Neuroleptika erfolgen.
5.e.4; Empfehlungsgrad B „sollte"	Ein Tag-Nacht-Rhythmus sollte bei allen intensivmedizinsich behandelten Patienten angestrebt werden, wobei medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie die Optimierung der intensivstationären Umgebungsbedingungen (Reduktion von Licht, Lärm und nächtliche Beschränkung auf die notwendigen Maßnahmen) angewendet werden sollten.

5.d.1; Empfehlungsgrad A „soll“	Bei invasiv-beatmeten Patienten soll Propofol (off-label-use: nach 7 Tagen Anwendung und unter 16 Jahren; Dosisbegrenzung <4mg/kgKörpergewicht/h) erwogen werden.
5.d.2; Empfehlungsgrad 0 „kann“	Die inhalative Sedierung kann bei invasiv-beatmeten Patienten angewandt werden, wenn kurze Aufwachzeiten angestrebt werden.
5.d.3; Empfehlungsgrad 0 „kann“	Midazolam kann unter adäquatem Sedierungsmonitoring zu einer Sedierung mit Ziel-RASS ≤ -2 eingesetzt werden.
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Delir
Erläuterung

Das Delir ist die häufigste klinische Manifestation einer akuten Organdysfunktion des Gehirns im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung. Studien an internistischen, beatmungspflichtigen Patienten haben gezeigt, dass bis zu 80% der Patienten während der Behandlung auf der Intensivstation ein Delir erleiden [209, 210]. Der größte Anteil an Deliren verläuft hypoaktiv und bleibt damit häufig unentdeckt [480].

Grundsätzlich sind zwei verschiedene Typen des Delirs bekannt: das sogenannte „sedation-related delirium“ (auch: „rapid reversible delirium“) und das „non-sedation-related delirium“ (auch: „persistent delirium“). Eine Untersuchung zeigte, dass ca. 20% der Delire dem ersten Typ zuzuordnen und somit direkt sedierungsinduziert sind [491]. Bei Patienten mit einem Delir vom zweiten Typ zeigte sich ein im Vergleich schlechteres Behandlungsergebnis, da vermutlich in diesem Fall eine endogene Funktionsstörung des Gehirns vorliegt.

Patienten mit akuter, respiratorischer Insuffizienz leiden häufig unter Bewusstseinsstörungen, die letztlich neben der respiratorischen Insuffizienz auch eine Indikation zur Beatmung darstellen können. Ein Delir ist mit einer längeren Beatmungsdauer, Intensivliegedauer, einer eingeschränkten kognitiven Rehabilitationmöglichkeit mit dem Risiko eines persistierenden Defizits und einer erhöhten Sterblichkeit verbunden [481, 181, 38].

Neuere Daten legen nahe, dass das Delirmonitoring für sich einen positiven Effekt auf die Zielgrößen Sterblichkeit, ICU-LOS und Hospitalisierungsdauer hat. Die DAS-Leitlinie empfiehlt explizit keine pharmakologische Prävention, sondern empfiehlt den Fokus auf nicht-pharmakologische Maßnahmen zu legen. Allenfalls bei Hochrisikopatienten wird eine offene Empfehlung („kann“) zu einer niedrig dosierten Haloperidolprophylaxe ausgesprochen.

Zur symptomorientierten Therapie wird die kontinuierliche Gabe von Alpha-2-Agonisten empfohlen sowie die Vermeidung von Entzugssymptomen durch ein Ausschleichen einer sedierenden Therapie und eine offene Empfehlung zur Gabe von niedrig dosiertem Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin unter Beachtung der individuellen Indikation ausgesprochen.

Empfehlung

53 (nachfolgend Empfehlungs-Nr. u. -grad der DAS-Leitlinie)	Empfehlungen der DAS-Leitlinie zum Delir (S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ (AWMF-Nr. 001/012, gültig bis 30.08.2020)) [175] Der Übersichtlichkeit halber sind selektierte Empehlungen der DAS-Leitlinie teilweise zusammengefasst und gekürzt worden. Es hat keine Neubewertung der Evidenz stattgefunden.
4.11, Empfehlungsgrad A „soll“	Um ein Delir als Manifestation einer Organdysfunktion zu erkennen, die zugrundeliegende Ursache abzustellen und symptomorientiert behandeln zu können, wird das Monitoring auf ein Delir mittels einer validierter Messskala (z.B. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) [210] oder Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [181]), mindestens einmal pro Schicht empfohlen.
2.1, Empfehlungsgrad B „sollte nicht“	Eine routinemäßige pharmakologische Delirprävention sollte nicht bei allen erwachsenen, intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden.
2.4 Empfehlungsgrad B „sollte“	Eine nicht-pharmakologische Prävention des Delirs sollte bei allen intensivmedizinisch-behandelten Patienten durchgeführt werden.
2.2 Empfehlungsgrad 0 „kann“	Zur Delirprophylaxe können Patienten mit einem hohen Risiko für ein Delir eine low-dose Haloperidol-Prophylaxe erhalten.
5.f.4 Empfehlungsgrad A „soll“	Eine kontinuierliche Alpha-2-Agonist-Gabe soll zur Therapie eines Delirs verwendet werden.
5.f.3 Empfehlungsgrad B „sollte“	Die Beendigung einer länger dauernden sedierenden Therapie sollte zur Vermeidung von Entzugssyndromem ausschleichend erfolgen, ggf. unter Nutzung adjuvanter Substanzen (z.B. Alpha-2-Agonisten).
5.f.2, Empfehlungsgrad 0 „kann“	Bei der Behandlung des Delirs kann niedrig dosiert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin eingesetzt werden.
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Analgesie

Erläuterung

Schmerzen sind ein häufiges Symptom intensivpflichtiger Patienten, bedeuten für die Patienten unmittelbares Leid und können Langzeitfolgen wie chronische Schmerzsyndrome nach sich ziehen [38]. Daher soll jeder Patient eine auf die individuelle Situation abgestimmte Schmerztherapie erhalten. Dies deckt sich mit Empfehlungen der amerikanischen PADS-Leitlinie und des europäischen Konsensusstatements. In erster Linie sollten dazu Opioide genutzt werden. Ko-Analgetika/Nicht-Opioidanalgetika können unter

Nutzen-Risiko Abwägung genutzt werden. Herausgestellt wird die antizipative Analgetikagabe bei schmerzhafter Wundversorgung.

Zum adäquaten Monitoring des aktuellen Schmerzniveaus stehen verschiedene Selbst- und Fremdeinschätzungsinstrumente zur Verfügung, welche zum Einsatz kommen sollten. Referenzstandard zur Schmerzmessung sollte der Einsatz eines validierten Selbsteinschätzungsinstruments (z.B. Numeric Rating Scale) [118] sein. Fremdeinschätzungsinstrumente kommen dann zum Einsatz, wenn die Selbsteinschätzung nicht vorgenommen werden kann, bzw. nicht valide ist (z.B. Delirtest positiv, RASS < -2). Hier stehen insbesondere die Behavioral Pain Scale (BPS) für beatmete und Behavioral Pain Scale, not intubated (BPS-NI) für nicht-beatmete Patienten zur Verfügung [117, 496]. Das Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) [255] erlaubt die Erfassung von Schmerzen bei beatmeten und nicht-beatmeten Patienten.

Empfehlung

54 (nachfolgend Empfehlungs-Nr. u. -grad der DAS-Leitlinie)	Empfehlungen der DAS-Leitlinie zur Analgesie (S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ (AWMF-Nr. 001/012, gültig bis 30.08.2020)) [175] Der Übersichtlichkeit halber sind selektierte Empehlungen der DAS-Leitlinie teilweise zusammengefasst und gekürzt worden. Es hat keine Neubewertung der Evidenz stattgefunden.
5.b.1; Empfehlungsgrad A, „soll“	Patienten auf Intensivstationen sollen eine an die individuelle Situation angepasste Schmerztherapie erhalten.
5.b.2; Empfehlungsgrad B, „sollte“	Zur Analgesie sollte bei intensivmedizinisch-behandelten Patienten in erster Linie eine Opioid-basierte Therapie verwendet werden.
5.b.3; Empfehlungsgrad 0 „kann“	In Abhängigkeit von der Schmerzsituation und den potentiellen Nebenwirkungen der Medikamente können alternativ oder adjuvant Nicht-Opioid-Analgetika und/oder Koanalgetika eingesetzt werden.
5.b.7; Empfehlungsgrad A „soll“	Potenziell schmerzende Wundversorgungen sollen nur mit ausreichender analgetischer Abschirmung durchgeführt werden (Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Analgosedierung oder Narkose).
4.3; Empfehlungsgrad A „soll“	Validierte Scoringsysteme sollen zur Therapiesteuerung und Überwachung der Analgesie, der Sedierung, der Angst und des Delirs eingesetzt werden.
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Neuromuskuläre Blockade

Erläuterung

Während die neuromuskuläre Blockade mittels Muskelrelaxantien früher zum Standard einer Intensivtherapie gehörte, ist sie heute nur speziellen Indikationen vorbehalten. Wird sie durchgeführt, ist auf eine ausreichende Narkosetiefe ggf. unter Einsatz eines EEG-Monitorings zu achten und die Muskelrelaxation mittels Relaxometrie (Train-of-Four, TOF) zu überwachen.

In einer vielbeachteten RCT war die kontinuierliche Infusion von Cis-Atracurium bei tief sedierten Patienten in einem frühen Stadium des ARDS (PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg) mit einem verbesserten Überleben ohne ein erhöhtes Risiko einer erworbenen Muskelschwäche im Vergleich zu nicht-relaxierten, tief sedierten Patienten verknüpft [483]. Es wurde eine hohe, fixe Dosis von Cis-Atracurium ohne Relaxometrie angewendet die Hälfte der Patienten in der Placebo-Gruppe erhielten wenigstens eine Einzeldosis Cis-Atracurium im Verlauf des Intensivaufenthalts. Aus heutigem Standpunkt ist kritisch zu bewerten, dass die Patienten beider Gruppen tief sediert waren und somit die Behandlung nicht den heutigen Empfehlungen zur Sedierung entsprach. Beide Gruppen waren vollständig immobilisiert. Eine Behandlung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien bleibt bei der aktuellen Evidenzlage eine Einzelfallentscheidung und sollte mit den oben genannten Sicherheitsmaßnahmen kombiniert werden.

Empfehlung

55 (nachfolgend Empfehlungs-Nr. u. -grad der DAS-Leitlinie)	Empfehlungen der DAS-Leitlinie zur Muskelrelaxation (S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ (AWMF-Nr. 001/012, gültig bis 30.08.2020)) [175] Der Übersichtlichkeit halber sind selektierte Empehlungen der DAS-Leitlinie teilweise zusammengefasst und gekürzt worden. Es hat keine Neubewertung der Evidenz stattgefunden.
7.1; Empfehlungsgrad A „soll“	Muskelrelaxantien sollen nur bei speziellen Indikationen auf der Intensivstation eingesetzt werden.
7.2; Empfehlungsgrad A „soll“	Wenn Muskelrelaxantien eingesetzt werden, soll eine adäquate Analgesie und Sedierung sichergestellt sein.
7.3; Empfehlungsgrad A „soll“	Die Sedierungstiefe und die neuromuskuläre Blockade, falls diese uberhaupt erforderlich ist, sollen engmaschig kontrolliert werden.
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Nennung von Ausnahmen/besonderen Patientengruppen

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode gelten in der Regel gleiche Prinzipien zu Sedierung, Analgesie und Delirtherapie. Jedoch müssen spezielle auf Alter, Entwicklungsstand und Ausdrucksmöglichkeiten angepasste Monitoring-Verfahren verwendet werden, für Details wird auf die DAS-Leitlinie verwiesen.

5.2 Frühmobilisation

Autor: Thomas Bein

Hintergrundinformation:

Der Begriff Mobilisation beschreibt Maßnahmen am Patienten, die passive oder aktive Bewegungsübungen einleiten und/oder unterstützen und das Ziel haben, die Bewegungsfähigkeit zu fördern und/oder zu erhalten. Unter Frühmobilisation wird der Beginn der Mobilisation innerhalb von 72 h nach Aufnahme auf die Intensivstation verstanden [271]. Ziele der Mobilisation sind es, die Bewegungsfähigkeit zu fördern und zu erhalten sowie die Effekte der Immobilisierung (Ruhigstellung von Körperteilen oder des gesamten Körpers zu Behandlungszwecken) zu verhindern und/oder zu reduzieren. Unerwünschte Effekte der Immobilisierung sind ein generelles „*deconditioning*“, d.h. die Entwicklung einer Schwäche, einer schnellen Ermüdbarkeit und Atrophie der muskulären Atempumpe und der Skelettmuskeln (‚ICU-aquired weakness‘), die Entwicklung psycho-kognitiver Defizite und eines Delir, die Entstehung von lagerungsbedingten Haut- und Weichteilschäden sowie die Reduktion der hämodynamischen Reagibilität [80]. In einer aktuellen bi-nationalen multizentrischen nicht-interventionellen Kohortenstudie [313] an 192 Patienten mit 1288 geplanten Mobilisierungs-Maßnahmen wurde gezeigt, dass nur 16 % dieser Maßnahmen in der Frühphase der Intensivbehandlung durchgeführt worden waren. Zum Verlegungszeitpunkt bestand eine ICU-aquired weakness bei 52 % der Überlebenden, diese war signifikant weniger ausgeprägt bei Patienten, die während maschineller Beatmung mobilisiert worden waren ($p = 0.003$).

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die Behandlung des Themas folgt grundsätzlich der S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen - Revision 2015 – Reg-Nr.: 001-015“ [44], allerdings wurden eine systematische Übersicht [289] und eine randomisierte Studie [313] hier mit aufgenommen, die nach Redaktionsschluss der S2e-Leitlinie erschienen. Beide Arbeiten unterstützen die Aussagen der S2e-Leitlinie: Frühmobilisation wird als eine sichere Maßnahme angesehen, die zu einem verbesserten Outcome nach Intensivbehandlung im Vergleich zur verzögerten Mobilisation *nach bisherigem Standard* beiträgt.

Die Effekte der Frühmobilisation auf das Outcome wurden mittels unterschiedlicher Parameter beurteilt (körperlich-funktionelles Outcome, periphere Muskelkraft, Funktion der muskulären Atempumpe, neuro-kognitive Kompetenz, „ventilator-free days“, ICU-Aufenthalt, Hospitalaufenthalt, Sterblichkeit, „quality of life“ und Entlassung nach Hause). Ein Teil dieser Parameter (z.B. ICU-Aufenthalt, Sterblichkeit, QoL) wurde von der Leitliniengruppe im Sinne PICO-Struktur als kritische, also für den Patienten wichtigste Outcome-Parameter bewertet. In mehreren prospektiv-randomisierten Studien [4, 289, 313] wurden eine signifikant kürzere Behandlungsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus, eine signifikant höhere Muskelkraft des M. quadriceps femoris, sowie ein signifikant höherer Status funktioneller Unabhängigkeit (SF-36) nach Entlassung gefunden. *Schweickert et al.* [601] beschreiben eine signifikant größere Gehstrecke nach Intensivbehandlung, einen signifikant höheren Barthel-Index, einen signifikant höheren Status funktioneller

Unabhängigkeit (SF-36), eine kürzere Beatmungsdauer während Intensivbehandlung, und einen Trend zur höheren Entlassungswahrscheinlichkeit nach Hause in der Frühmobilisations-Gruppe (alle Qualität der Evidenz 2b).

Aspekte der Durchführbarkeit und notwendige Voraussetzungen zur Frühmobilisation

Zur sicheren Durchführung sind die angepasste, Score-gesteuerte Symptomkontrolle von Schmerz, Angst, Agitation und Delir, sowie eine ausreichende respiratorische und kardiovaskuläre Reserve erforderlich. Wenn sich unter laufender Mobilisierung eine kardiopulmonale Instabilität entwickelt, soll die Übungseinheit bis zur Stabilisierung unterbrochen oder in adaptiertem Maße durchgeführt werden. Klar definierte Ausschlusskriterien zur Frühmobilisation sind in der Literatur nicht benannt. Allerdings sollte bei bestimmten akuten Situationen (z.B. erhöhter intrakranieller Druck, aktive Blutung, akute myokardiale Ischämie, agitiertes Delir) die Voraussetzung zur Mobilisation symptomadaptiert evaluiert werden.

Tabelle 5.1: Komponenten für einen Algorithmus „Frühmobilisation“ (nach S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation“) [44]

Patient	Hilfsmittel	Verfahren	Ziel
eingeschränkte Vigilanz (RASS ≤ –3)	-	- passives Bewegen - passives cycling	Prophylaxe von Gelenkkontrakturen und Muskelabbau
zunehmende Vigilanz (RASS -3 bis -1)	Mobilisations-Stuhl Kipptisch	Aktivierendes Sitzen im Bett Bewegen der Extremitäten gegen Schwerkraft Vertikale Mobilisation passives cycling (passiver) Transfer in Mobilisations-Stuhl	Prophylaxe von „deconditioning“ und Delir
Vigilanzrückkehr (RASS ≥ 0)	Mobilisations-Stuhl	aktives Cycling (aktiver) Transfer in Mobilisations-Stuhl	Prophylaxe von *deconditioning*, Delir und Lungenfunktionsstörungen
keine schwerwiegende hämodynamische Instabilität	Mobilisations-Stuhl	Stehen vor dem Bett Gehübungen im Stehen	Prophylaxe von *deconditioning*, Delir und Lungenfunktionsstörungen
	Gehhilfen	Gehen mit und ohne Gehhilfe	Prophylaxe von *deconditioning*, Delir und Lungenfunktionsstörungen

Frühmobilisation stellt ein interdisziplinäres, zielgerichtetes Vorgehen zur Verbesserung des Ergebnisses der Intensivbehandlung dar. Die Erstellung eines Konzeptes für das abgestufte, spezifische Vorgehen unter Berücksichtigung von Sicherheitsaspekten wurde als vorteilhaft eingestuft [502].

Empfehlung

	Empfehlung	2017
56 Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, die Frühmobilisation bei allen intensivmedizinisch behandelten Patienten durchzuführen, für die keine Ausschlusskriterien gelten.	
Qualität der Evidenz 2b	Adler J, Malone D (2012) Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J 23: 5 – 13 [4] Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik A, Esbrook CL et al. (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 373: 1874 – 82 [601]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
57 Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, zur Vorbereitung der Frühmobilisation die Information des Patienten, die Bereitstellung ausreichenden Personals und die Sicherung/Verlängerung von Strukturen des künstlichen Atemwegs, der Infusionsleitungen oder anderer Drainagen durchzuführen. Zur Überwachung der Vitalfunktionen während Mobilisation wird die Erfassung von Herzfrequenz, Blutdruck und arterieller Sauerstoffsättigung kontinuierlich/engmaschig empfohlen.	
Qualität der Evidenz 2b	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Perme C, Chandrashekar R (2009) Early mobility and walking program for patients in intensive care units: creating a standard of care. Am J Crit Care 18: 212 – 221 [502]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
58 Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, die Behandlung spätestens 72 h nach Aufnahme auf die Intensivstation zu beginnen und zweimal täglich mit einer Dauer von mindestens je 20 Minuten für die Dauer des Intensivaufenthalts durchzuführen. Es soll ein stufenweises Vorgehen - beginnend mit passiver Mobilisation - angestrebt werden (Tabelle 5.1).	
Qualität der Evidenz 3	Adler J, Malone D (2012) Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J 23: 5 – 13 [4] Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M et al. (2008) Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. Intensive Care Med 34: 1188 – 1199 [271] Kalisch BJ, Dabney BW, Lee S (2013) Safety of mobilizing hospitalized adults: review of the literature. J Nurs Care Qual 28: 162 – 168 [341]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

59 Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, einen stations- oder krankenhauseigenen Algorithmus zu entwickeln und für die Durchführung der Frühmobilisation protokoll-basiert vorzugehen. Aktive Mobilisation soll von mindestens zwei qualifizierten Mitarbeitern vorgenommen werden, ein(e) Physiotherapeut(in) soll regelhaft integriert sein. Ausreichende räumliche Voraussetzungen und Hilfsmittel sollen vorgehalten werden. Frühmobilisation soll in ein Maßnahmenbündel eingebunden sein, welches die Konzepte zur angepassten Symptomkontrolle von Schmerz, Angst, Agitation und Delir, sowie zur täglichen Überprüfung der Spontanatmung enthält.
Qualität der Evidenz 2b	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M et al. (2008) Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. Intensive Care Med 34: 1188 – 1199 [271] Perme C, Chandrashekar R (2009) Early mobility and walking program for patients in intensive care units: creating a standard of care. Am J Crit Care 18: 212 – 221 [502]
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Begründung der Empfehlungsgrade

Trotz eingeschränkter Datenlage ist die Frühmobilisation mit einem hohen zu erwartenden Patientennutzen und einem geringen Risikoprofil verknüpft [313, 341]. Voraussetzung hierfür ist die interdisziplinär-routinierte Anwendung mit Kenntnis der Ein-, Auschluss-, und Abbruchkriterien der schrittweise zunehmenden Mobilisationsmaßnahmen sowie die sichere Beherrschung möglicher Komplikationen [502].

Nennung von Ausnahmen

Zur Frühmobilisation von invasiv beatmeten Kindern liegen keinen spezifischen Daten vor. Literatur zu pädiatrischen Patienten wurde zur Leitlinienerstellung der S2e-Leitlinie zur Frühmobilisation nicht berücksichtigt. Auf Grund des geringen Nebenwirkungspektrums halten wir jedoch eine Übertragung der Empfehlungen auf pädiatrische Patienten im Grundsatz für möglich.

5.3 Ernährung

Autoren: Michael Adamzik, Falk Fichtner

Einleitung:

Die künstliche Ernährung bei beatmeten Patienten hat die Prävention von Mangelernährung als wesentliches Ziel. Darüber hinaus müssen Schäden, welche durch Fehl- oder Mangelernährung bei beatmeten, kritisch

kranken Patienten aufgetreten sind, möglichst behoben werden, damit insbesondere die für die Weaningphase benötigte Muskelkraft nicht durch Fehl- oder Mangelernährung beeinträchtigt ist. Dabei kann die Ernährungstherapie als begleitende Therapiemaßnahme im Wesentlichen in 3 physiologische Prozesse eingreifen.

1. in den Stoffwechsel des beatmeten Patienten (und damit auch in die Rate der CO_2-Produktion)

2. in den Volumenhaushalt des beatmeten Patienten

3. auf die Funktion des Immunsystems.

Da sich beatmete Patienten nicht selbständig ernähren können und sich kritisch erkrankte Patienten zusätzlich im Stressstoffwechsel befinden können, können sowohl die Kalorienzufuhr als auch die Kalorienverwertung gestört sein.

Deshalb stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt die enterale Ernährung bei intensivmedizinisch erkrankten Patienten begonnen werden soll. Eine zu spät begonnene Ernährungstherapie kann zur Mangelernährung führen, eine zu frühzeitige Ernährungstherapie hingegen kann die physiologischen sinnvollen Kompensationsmechanismen hemmen und zu Hyperglykämien führen. Aufgrund des restriktiven Flüssigkeitsmanagements, welches bei ARDS Patienten empfohlen wird, stellt sich die Frage, ob der invasiv beatmete Patient eine energiedichte, hochkalorische enterale Ernährung erhalten muss, um eine restriktive Flüssigkeitstherapie etablieren zu können.

Neben dem Volumen, welches durch die Ernährungstherapie verabreicht wird, hat die Zusammensetzung der Ernährung unmittelbar Einfluss auf den respiratorischen Quotienten und damit auf die CO_2 Produktion, die wiederum die Beatmungsinvasität beeinflussen kann. Deshalb muss die Frage diskutiert werden, welches Kohlenhydrat-Fett Verhältnis optimal für den kritisch kranken Patienten ist. Ernährung kann inflammatorische als auch antiinflammatorische Reaktionen des Immunsystems hervorrufen, sodass die Leitliniengruppe auch die Frage bearbeitet, ob die Ernährung des invasiv beatmeten Patienten mit immunmodulatorischen Lipiden und Antioxidantien angereichert werden sollte.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die Behandlung des Themas Ernährung bei invasiver Beatmung folgt grundsätzlich nach systematischer Qualitätsbewertung von verschiedenen Leitlinien zum Thema Ernährung bei kritisch kranken Patienten der Leitlinie „Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [671]. Die zitierte Leitlinie hat eine hohe methodische Qualität in allen Kategorien und entspricht den internationalen Standards für Behandlungsleitlinien wie auch dem aktuellen deutschen S3-Leitlinien Standards. In der Leitlinie wurde zur systematischen Literaturbewertung die GRADE – Methodik verwendet.

Zur Frage der Ernährungsdosis in der initialen Phase (7-10 Tage) der Behandlung von invasiv beatmeten Patienten wurde in der ASPEN Guideline 2 RCTs analysiert und bewertet. Die Qualität der Evidenz wurde hoch eingeschätzt. Es wurden in den Studien insgesamt 1190 Patienten eingeschlossen. Hinsichtlich der

Outcome-Variablen Sterblichkeit, VAP-Rate und beatmungsfreie Tage konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden.

Zur Frage des Nutzens einer hochkalorischen, energiedichten Ernährung für Patienten mit akutem respiratorischem Versagen verabschiedete die Leitliniengruppe der ASPEN-Guideline aufgrund des Fehlens jeglicher kontrollierter Studien eine Expertenempfehlung. Hintergrund ist hier der aktuell angenommene mögliche Nutzen einer restriktiven Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit ARDS, welcher aus den Ergebnissen einer aktuellen Meta-Analyse [622] abgeleitet werden kann (s. 5.6.3 Restriktive Volumentherapie).

Zur Frage, ob eine spezielle Ernährungszusammensetzung mit einem hohen Fett- aber niedrigem Kohlenhydratanteil zur Veränderung des respiratorischen Quotienten und damit zur Verminderung der CO2-Produktion eine klinischen Nutzen für den Patienten wurde in der ASPEN guideline 2 RCTs analysiert. Der in der initialen Arbeit von al-Saady et al. [12] an 20 Patienten nachgewiesene Effekt einer verminderten Beatmungsdauer konnte bisher in weiteren Studien nicht reproduziert werden.

Zur Frage, ob eine routinemäßige Anwendung einer immunmodulierenden Ernährungslösung mittels antiinflammatorischer Lipide oder Antioxidantien bei Patienten mit ARDS eine Nutzen erbringt, konnte die Leitliniengruppe der ASPEN-Guideline keine Empfehlung abgeben, da die aggregierten Daten zur ICU-LOS, Beatmungsdauer, Organversagen, Krankenhaus-Sterblichkeit aus insgesamt 6 RCT keinen deutlichen Vorteil zeigten und die Studien im Design sehr heterogen waren.

60	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen eine frühzeitige enterale Ernährung bei Patienten, die voraussichtlich länger als 72h invasiv beatmet werden oder ein ARDS haben. Dabei ist in der Frühphase (in den ersten 7-10 Tagen) die normokalorische Ernährung (25-30 kcal/kg/d) der niedrigkalorischen Ernährung (500kcal/d) gleichwertig.	
Qualität der Evidenz ++++	Literatur: Leitlinie „Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [2016] Taylor BE et al., Crit Care Med, Feb 2016 Volume 44 • Number 2:390-438 [671] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al: Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307(8):795–803. [562] Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967–974 [560]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
61	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, die Gabe einer energiedichten hochkalorischen enteralen Ernährung zu erwägen, um eine restriktive Flüssigkeitstherapie beim ARDS Patienten zu etablieren.	
Qualität der Evidenz **-**	Literatur: Leitlinie „Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for	

Expertenkonsens	Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [2016 Taylor BE et al., Crit Care Med, Feb 2016 • Volume 44 • Number 2:390-438] [671]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
62	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen: **Keine** spezielle Ernährungszusammensetzung mit einem hohen Fett- aber niedrigem Kohlenhydratanteil für invasiv beatmete Patienten.	
Qualität der Evidenz **+**	Leitlinie „Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [2016 Taylor BE et al., Crit Care Med, Feb 2016 • Volume 44 • Number 2: 390-438] [671] al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED: High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO2 and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* 1989; 15:290–295 [12] Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, et al: Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr* 2003; 22:295–305 [441]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	
63	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **-**	Wir können aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse keine Empfehlung für oder gegen eine **routinemäßige** Anwendung immunmodulierender Ernährungslösung mittels antiinflammatorischer Lipide oder Antioxidantien bei Patienten mit ARDS abgeben.	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur: Leitlinie „Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) (2016 Taylor BE et al., Crit Care Med, Feb 2016 • Volume 44 • Number 2: 390-438) [671] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators; NHLBI ARDS Clinical Trials Network: Enteral omega-3 fatty acid, gammalinolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581 [561] Singer P, Theilla M, Fisher H, et al: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1033–1038 [627] Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409–1420 [246] Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al: Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30:578–584 [273]	

	Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2325–2333 [521] Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al: A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39:1655–1662 [644]
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der hohen Qualität der Evidenz und des zu erwartenden Nutzens bei geringem Risiko für die Patienten vergibt die LL-Gruppe zur Frage (1) eine starke Empfehlung (5.4.1).

Der Empfehlung 5.4.2 liegt aufgrund fehlender Studiendaten lediglich ein Expertenkonsens zugrunde. Hier übernimmt die Leitliniengruppe die Empfehlung der ASPEN-Guideline Group mit einem schwachen Empfehlungsgrad, da sie einen möglichen Nutzen bei geringem Risiko annimmt.

Aufgrund der bisher nicht sicher reproduzierten Studienergebnisse zu der Frage einer speziellen Ernährungszusammensetzung mit einem hohen Fett-, aber niedrigem Kohlenhydratanteil schließt sich die Leitliniengruppe unter Abwägung des nicht sicher nachweisbaren Nutzens gegenüber einem möglicherweise sogar negativen Effektes einer Ernährung, welcher den Energiebedarf des Patienten überschreitet, der Empfehlung der ASPEN-Guideline Group an (Empfehlung 5.4.3).

Die Leitliniengruppe schließt sich zur Frage der Anwendung einer immunmodulierenden Ernährungslösung bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS der Einschätzung der ASPEN- Leitliniengruppe an, dass aktuell auf Grundlage der bisher widersprüchlichen Daten keine Empfehlung für o. gegen eine routinemäßige Anwendung immunmodulierender Ernährungslösungen gegeben werden kann.

Nennung von Ausnahmen/Forschungsbedarf

Zur Ernährungstherapie invasiv beatmeter Kinder gibt es bisher fast keine relevanten Studiendaten. Ein Systematic Review der Cochrane Group zur Ernährungstherapie kritisch kranker Kinder von Anfang 2016 [333] identifizierte lediglich eine relevante klinische Studie mit Kindern mit Verbrennungsverletzungen. Zu der in unserer Leitlinie gestellten Frage kann somit hier keine Empfehlung abgeleitet werden.

5.4 Prävention der ventilator-assoziierten Pneumonie

Maria Deja, Iris Chaberny, Frauke Mattner, Christian Seeber

Einleitung

Die nosokomiale Pneumonie ist die häufigste nosokomiale Infektion. Patienten mit invasiver Beatmung haben ein zusätzliches Risiko für den Erwerb einer ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP). Die Inzidenz für die Entwicklung einer VAP steigt mit jedem Beatmungstag (Inzidenz bis zum 10. Beatmungstag ca. 2-3 %/Tag). Die zusätzliche Sterblichkeit durch den Erwerb VAP beträgt in klinischen Studien zwischen 4 und 13,5% [431, 49]. Die nosokomiale Pneumonie verursacht laut einer prävalenz-adjustierten Studie des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) unter den untersuchten nosokomialen Infektionen die Infektion mit der höchsten Krankheitslast [106]. Danach wird der nosokomialen Pneumonie in Europa ein Verlust von 103 Lebensjahren pro 100.000 Einwohner/Jahr und weitere 67 Lebensjahren mit einer Einschränkung/100.000 Einwohner zugeschrieben [106]. Als Einschränkungen nach einer nosokomialen Pneumonie werden Langzeitfolgen wie die Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, kognitive Dysfunktion und posttraumatische Belastungsstörungen oder ein chronisches Nierenversagen berichtet. Die VAP verlängert den Krankenhausaufenthalt um etwa sechs bis neun Tage und verursacht zusätzliche Kosten.

Hauptproblem bei der Beurteilung der Effekte einer Präventionsmaßnahme ist die geringe Spezifität und Sensitivität der Diagnose der Pneumonie (neu aufgetretenes oder persistierendes Infiltrat im Röntgen-Thorax plus 2 von den 3 folgenden Kriterien: purulentes Bronchialsekret, Leukozytose oder Leukopenie, Fieber >38,3°C oder Hypothermie < 36°C, Fieber) [334, 356]. Dadurch ist die Reduktion der Pneumonierate kein geeigneter Parameter für die sichere Beurteilung von Präventionsmaßnahmen. Zur sicheren Beurteilung der Wirksamkeit einer Präventionsmaßnahme eignet sich dagegen die Reduktion der Sterblichkeit [356]. Eine wirksame Präventionsmaßnahme reduziert zudem die Beatmungsdauer und die Verweildauer auf der Intensivstation.
Aufgrund dieser methodischen Problematik wurde in einer Arbeitsgruppe der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) eine neue Ventilations-assoziierte Ereignisse (VAE) Definition entwickelt [406, 406]. Die meisten der in der für diese Leitlinie durchgeführten systematischen Literaturrecherche identifzierten Studien verwenden jedoch unterschiedliche, ältere VAP-Definitionen. Daher wurden bei der Analyse und Bewertung der Literatur zu den einzelnen Maßnahmen insbesondere die kritischen Outcome-Variablen Überleben, Beatmungsdauer und ITS-Verweildauer, welche unabhängig von den VAP-Definitionen sind, betrachtet.

Möglicher Infektionsweg zur Entwicklung einer VAP sind Mikroaspirationen von bakteriell kolonisiertem Mageninhalt oder vom oberen Respirationstrakt. Allerdings wird in neueren Untersuchungen zum Mikrobiom der Lunge und des oberen Atemwegstrakts deutlich, dass Mageninhalt als Aspirat eine geringere Rolle als angenommen darstellt [449]. Eine Infektion wird erst durch eine hinreichende Infektionsdosis von Erregern

ausgelöst, diese Infektionsdosis kann bei herabgesetzter Abwehr eines Patienten im Vergleich zu Gesunden vermindert sein.
Strategien zur Prävention einer VAP zielen entsprechend der dargestellten Pathomechanismen auf a) eine Reduktion von Mikroaspiration von Mageninhalt oder oropharyngealen Sekreten, b) eine Reduktion der oropharyngealen Sekretmenge und c) auf eine Vermeidung eines Überwucherns des Oropharynxs mit pathogenen Erregern. Maßnahmen, die zur Reduktion von Dauer und Invasivität der maschinellen Beatmung beitragen wie z.B. die Vermeidung tiefer Sedierung und die frühe Anwendung von Mobilisation, sollten die Inzidenz der VAP reduzieren [265, 601].

International haben die CDC und in Deutschland die KRINKO umfangreiche Präventionsempfehlungen evidenzbasiert erarbeitet. Für die vorliegenden Empfehlungen wurden diese erneut bewertet und Ergebnisse zwischenzeitlich publizierter Meta-Analysen und systematischer Reviews mit in Betracht gezogen. Entsprechend wurden teilweise die Bewertungen der Qualität der Evidenz angepasst.

Selektive Darmdekontamination (SDD) und selektive orale Dekontamination (SOD) mit Antiinfektiva

Hintergrundinformation

Die Kombination einer oralen und enteralen Verabreichung topisch wirksamer, nicht resorbierbarer Antibiotika in Kombination mit einer zeitlich begrenzten parenteral verabreichten intravenösen Antibiotikatherapie (in der Regel für vier Tage) zur selektiven Dekontamination des Oropharynx und des Gastrointestinaltrakts von aeroben, potentiell pathogenen Erregern als Präventionsmaßnahme zur beatmungsassoziierten Pneumonie wird als **selektive Darmdekontamination (SDD)** bezeichnet[1-4] Die Reduktion der oralen, pharyngealen und im Darm befindlichen Erregerlast soll die Infektionsdosis im individuellen Patienten senken. Die alleinige Gabe von topisch wirksamen Antiinfektiva wird als **selektive orale Dekontamination (SOD)** bezeichnet. Alternativ zu Antiinfektiva werden Antiseptika zur oralen und pharyngealen Keimzahlreduktion eingesetzt (s.u.)

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Während das Health Care Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) 2003 keine Empfehlung zur SDD zur VAP Prävention aussprach, empfiehlt auf Grund der neuen Datenlage die jüngere KRINKO –Empfehlung in 2013 keine generelle SDD zur VAP-Prophylaxe, sondern wegen der Sorge um Resistenzentwicklung eine individualmedizinische Entscheidung für die Anwendung von SDD. Zusätzlich soll eine Surveillance für Resistenzen einschließlich der jeweiligen SDD-Substanzen z.B. Colistin erhoben werden. Die Stellungnahmen der KRINKO 2013, CDC 2003 und SARI working group 2011 machen keine Aussage zur SOD mit topischen Antibiotika.

In mehreren Meta-Analysen konnte durch Anwendung einer SDD eine Reduktion der Sterblichkeit gezeigt werden [570, 526, 623, 146, 505].

Silvestri et al. berichten 2007 [623] in einer Meta-Analyse bei 8065 Patienten aus 51 Studien zu SDD im Vergleich zu Placebo bzw. ohne Behandlung eine Reduktion der Sterblichkeit (OR 0,80; 95% 0,69 bis 0,94 p=0,0064). Die Autoren untersuchten zusätzlich Blutstrominfektionen und konnten auch dort einen Vorteil zugunsten von SDD darstellen. Silvestri et al. berichten in ihrer Analyse außerdem über einen positiven Einfluss auf die Sterblichkeit insbesondere durch die systemische Verabreichung von Antiinfektiva im Rahmen von SDD im Vergleich zu alleinigen topischen Anwendung von Antiinfektiva.

Eine Cochrane Analyse von [146] mit 6914 Patienten aus 36 RCTs ergab einen Sterblichkeitsvorteil für die Anwendung von SDD (OR 0,75, 95% CI 0,65 bis 0,87; p 0,000081) und ermittelte keinen Sterblichkeitsvorteil für SOD (OR 0,97; 95% CI 0,82 bis 1,16, p=0,97), wohl aber einen Effekt von SOD zur Vermeidung der Pneumonie.

In der 2015 publizierten Meta-Analyse von Price et al. [526] wurden zwei große gewichtige neuere RCTs eingeschlossen [335, 633]. De Smet, et al. hatten neben der Reduktion der Sterblichkeit für SDD (odds ratio 0.86 (95% Konfidenz-Interval [CI], 0.74 bis 0.99) auch eine Sterblichkeitsreduktion für SOD im Vergleich zur Standard-Care-Gruppe (odds ratio 0.83 (95% KI, 0.72 bis 0.97) zeigen können, außerdem wurde eine geringere Rate von Bakteriämien in der SDD Gruppe berichtet. In dieser Meta-Analyse wurde zusätzlich zu SDD und SOD die Anwendung von Antiseptika bewertet, wobei als Antiseptikum Chlorhexidin in den Konzentrationen 0,12%, 0,2% und 2% und PVP-Jod 10% berücksichtigt wurden [526]. Price et al. berichten bei 3912 Patienten im Vergleich zu 3927 Kontrollpatienten aus 29 Studien einen Überlebensvorteil zugunsten von SDD (OR 0,73, 95% Konfidenzintervall 0,64-0,84, p< 0,001). Bei der alleinigen Anwendung von SOD bei 2058 Patienten zu 2208 Patienten ohne SOD wird nur eine schwache Sterblichkeitsreduktion beobachtet (OR 0,85 (KI 95% 0,74-0,97). Die Autoren berichten zudem eine signifikante Zunahme der Sterblichkeit bei der Anwendung von Chlorhexidin zur oropharyngealen Spülung im Vergleich zu Kontrollpatienten (OR 1,25; CI 95% 1,05 bis 1,50, p=0,01).

Roquilly, et al untersuchten in einer ebenfalls 2015 publizierten Meta-Analyse [570] bei 37156 Patienten aus 157 Studien, eine Vielzahl verschiedener Interventionen zur VAP Prävention und konnten einen signifikanten Überlebensvorteil für SDD (OR 0,84, KI 95%, 0,76 bis 0,92, p=0,001) berichten, wobei für keine andere VAP-Präventionsmaßnahme wie z.B. SOD (OR0,99;95% KI 0,92 bis 1,08, p=0,89), subglottische Absaugung (OR 0,98; 95 KI 0,84 bis 1,15, p 0,85), geschlossene Absaugsysteme (OR 0,98, KI 0,83 bis 1,17, p=0,85) oder Oberkörperhochlagerung (OR 1,06, 95% KI 0,82 bis 1,38, p=0,65) ein Überlebensvorteil ermittelt wurde. In dieser viel beachteten Meta-Analyse von Roquilly, et al. wurde die Studie von de Smet wegen des Studien-Designs einer cluster-randomisierten Studie ausgeschlossen. Auch unter Ausschluss dieser großen Patientenzahl, blieb die Reduktion der Sterblichkeit unter Anwendung von SDD als einzige VAP-Präventionsmaßnahme erhalten.

Petros et al. erarbeiteten eine Meta-Analyse zu den Effekten einer Anwendung von SDD auf Morbidität (VAP-Rate und Anzahl von Infektionen) und Sterblichkeit kritisch kranker Kinder. Insgesamt wurden 4 Studien (n=335 Patienten) in die Analyse eingeschlossen, dabei handelte es sich bei 3 der 4 Studien um

besondere Patientengruppen (Kinder mit Verbrennungen, lebertransplantierte o. kardiochirurgisch therapierte Kinder). Die Qualität der Studien ist durch die teilweise fehlende Verblindung und fehlende Randomisierung eingeschränkt.
Es wurde bei insgesamt niedriger Heterogenität eine Reduktion der VAP-Rate durch die Anwendung von SDD (OR 0.31; 95%CI 0.11-0.87, p 0.027, I^2 0%) nachgewiesen. Ein Effekt auf die allgemeine Infekthäufigkeit bzw. die Gesamt- Sterblichkeit war nicht nachweisbar [504].

Zusammenfassend ist somit zumindest für erwachsene Patienten ein klarer Überlebensvorteil durch SDD in den Meta-Analysen trotz Limitationen wegen der Heterogenität bzgl. der Antiinfektivaverordnungen (Dauer, Dosis, Auswahl des Antiinfektivums) und der eingeschlossenen Patienten (Schweregrad der Erkrankung) nachweisbar.

Trotz dieser Daten wird die SDD aktuell nur auf wenigen Intensivstationen routinemäßig eingesetzt, weil Sorge vor der Entwicklung von Resistenzen gegen die im Rahmen der SDD eingesetzten Substanzen besteht [37, 518].
Weiterhin besteht die berechtigte Annahme für ein zusätzliches individuelles Risiko für die Selektion bereits vorhandener resistenter Erreger. So könnte das Risiko für eine Infektion und/oder Kolonisation von resistenten Erregern unter der Therapie mit SDD erhöht sein, insbesondere wenn eine hohe Prävalenz von resistenten Erregern bereits vorhanden ist [518].

Aus kleineren Einzelstudien gibt es Hinweise für eine Zunahme der Resistenznachweise in einer prospektiven Studie mit intestinalem Nachweis von carbapenem-resistenten Erregern unter SDD im Vergleich zu Plazebo ebenso wie in Ausbruchssituationen mit hochresistenten Erregern [584, 397]. Andrerseits gibt es ebenso Hinweise aus kleinen monozentrischen Studien, dass Patientengruppen mit hohem Risiko für Besiedelungen von resistenten Erregern wie carbapenem-resistenten K. pneumoniae oder A. baumannii von einer Dekolonisation mit SDD/SOD profitieren könnten [474, 9].
In einer großen Studie auf 13 Intensivstationen untersuchten Oostdijk et al. wöchentlich vor, während und nach Interventionsphasen mit SDD bzw. SOD/SDD die Prävalenz von resistenten Erregern in Rektalabstrichen und trachealen Abstrichen mit Resistenzen gegen Ciprofloxacin, Ceftazidim und Tobramycin. Sie beobachteten nahezu eine Verdoppelung von resistenten gramnegativen Erregern in Tracheal- und Rektalabstrichen [473]. Auch wenn in einer viel diskutierten Meta-Analyse über 35 RCTs unter SDD/SOD keine Resistenzzunahme beschrieben wird, räumen die Autoren der Analyse aber ein, dass Resistenzentwicklung unter SOD/SDD in den Studien in Bereichen mit niedriger Prävalenz von resistenten Erregern unzureichend untersucht bzw. erfasst wurde [148, 383]. In einer 2014 publizierten Punkt-Prävalenzstudie konnten Oosterdijk, et al. auf 16 Intensivstationen dann bei 11997 Patienten mit SDD oder SOD eine insgesamt geringe Nachweisrate von resistenten Erregern in Rektalabstrichen und im Tracheobronchialabstrich in der SDD-Gruppe verglichen mit der SOD-Gruppe nachweisen [472]. Auch wenn die Patienten mit SDD in dieser Studie eine signifikant geringere Nachweisrate von Bakteriämien mit gramnegativen Erregern im Vergleich zu SOD Gruppe aufwiesen, beobachteten sie eine signifikante Zunahme an Aminoglykosid-resistenten Erregern in der SDD-Gruppe.

Es besteht grundsätzlich ein Risiko der Transmission des unter SDD resistent gewordenen oder selektionierten Erregers für die jeweiligen Mitpatienten. Das Transmissionsrisiko könnte so auch für die Ökologie der gesamten Intensivstation und für die nachfolgenden Patienten relevant werden [518].

Empfehlung

64	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, die Durchführung einer selektiven Darmdekontamination (SDD) nur bei ausgewählten Risiko-Patienten zu erwägen.	
Qualität der Evidenz +++	**Literatur:** Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Rober Koch-Institut Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 1578-1590 [523] Tablan, OC , Anderson LJ Besser, R, Bridges, C Hajjeh, R, CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for Preventing Health-Care--Associated Pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2004 Mar 26; 53 (RR-3):1-36 [665] SARI working group. Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) working group; Health Protection Surveillance Centre 2011; ISBN 978-0-9551236-8-9)). [650] Roquilly A, Marret E, Abraham E. and Asehnoune K. Pneumonia Prevention to Decrease Mortality in Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Infectious Diseases® 2015; 60(1):64–75. [570] Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2014; 348: g2197. [526] Silvestri L[1], van Saene HK, Milanese M, Gregori D, Gullo A. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. J Hosp Infect. 2007 Mar; 65(3):187-203. [623] D'Amico R, Pifferi S, Torri V, Brazzi L, Parmelli E. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. Cochrane Database Syst Rev. 2009, 4;CD000022 [146] Petros A, Silvestri L, Booth R, Taylor N, van Saene H. Selective decontamination of the digestive tract in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Crit care Med 2013; 14 (1):89-97 [505] Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, Thieme Groen ES, van Asselt GJ, Benus RF, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant Gram-negative bacterial colonization. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:452–7. [473] Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, Visser CE, de Jonge E, van Essen EH, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312:1429–37. [472] Daneman N, Sarwar S, Fowler RA, Cuthbertson BH. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013; 13: 328–41. [148]	
Konsensstärke:	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Reduktion der Sterblichkeit unter Anwendung von SDD in zahlreichen Meta-Analysen spricht klar für den Einsatz von SDD, aber die globale Zunahme resistenter Bakterien erfordert einen verantwortungsvollen Umgang mit dem Einsatz potentiell resistente Bakterien selektierender Massnahmen [518].
Der weiterhin im allgemeinen liberale Antibiotikaeinsatz und die über die letzten 20 Jahre dramatisch zunehmenden Antibiotikaresistenzen bei gram-positiven wie gram-negativen Erregern lässt befürchten, dass bei einer VAP-Prävention mit Antiinfektiva zur Darmdekontamination die Antibiotikaresistenzen auf den jeweiligen Stationen zunehmen und wichtige Behandlungsoptionen zukünftig eingeschränkt werden. Es besteht die berechtigte Annahme eines zusätzlichen Risikos für die Selektion und Transmission bereits vorhandener resistenter Erreger, insbesondere wenn eine hohe Prävalenz resistenter Erreger vorhanden ist.
In Abwägung des nachgewiesenen Nutzens der Anwendung von SDD gegen das Risiko zunehmender Antibiotikaresistenzen durch den häufigen Gebrauch von Antiinfektiva auf der Intensivstation schlägt die Leitliniengruppe vor, die Anwendung von SDD nur bei invasiv beatmeten Patienten mit erhöhten Aspirations – und Sterblichkeitsrisiko (s.u.) zu erwägen (schwache Empfehlung).

Patienten mit einer hohen Risiko für Aspiration und Mikroaspiration und einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko könnten besonders für SDD geeignet sein. Dazu gehören z.B. komatöse und tief sedierte Patienten. Eine monozentrische Untersuchung bietet außerdem Hinweise, dass Patienten mit höherem APACHE II Score von 20-29 Punkten als Ausdruck der Krankheitsschwere einen Überlebensvorteil durch die Anwendung von SDD haben im Vergleich zu Patienten mit einem APACHE von ≤19 Punkten [284]). Der Einsatz von SDD bei Patienten mit Kolonisation von hoch-resistenten Erregern ist dagegen derzeit nicht ausreichend geklärt, um eine Empfehlung für SDD abzugeben [584, 474, 397].

Nennung von Ausnahmen, besondere Patientengruppen

Zur Anwendung von SDD bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode existiert bisher kein Nachweis eines Überlebensvorteils durch die Anwendung von SDD. Lediglich die Rate an ventilator-assoziierten Pneumonien innerhalb bestimmter Gruppen von Hochrisikopatienten lässt sich möglicherweise vermindern. Die Entscheidung für o. gegen eine SDD bei invasiv beatmeten Kindern bedarf daher einer individuellen Abwägung von Nutzen und Schaden vor dem Hintergrund der Kenntnis über die Erkrankungsschwere der Patienten und der Prävalenz multiresistenter Erreger auf der jeweiligen Station.

Selektive orale Dekontamination mit antiseptisch wirkenden Substanzen

Hintergrundinformation

Mikroaspirationen von bakteriell kolonisierten Sekreten des Oropharyngnx oder des Magens werden als ein möglicher Infektionsweg zur Entwicklung einer Ventilator-assoziierten Pneumonie angesehen. Dabei wird eine Infektion erst durch eine hinreichende Infektionsdosis von Erregern ausgelöst. Daher scheint es folgerichtig, die Infektionsdosis über Reduktion der Keimdichte in Oropharynx quantitativ zu reduzieren. Diese Reduktion der Erreger im Oropharynx durch Anwendung von Antiseptika und der Effekt auf den Erwerb einer ventilator-assoziierten Pneumonie oder die Sterblichkeit wurden in zahlreichen Studien

untersucht. Als Antiseptika fanden in den meisten Studien Chlorhexidin in den Konzentrationen 0,12%, 0,2% und 2% und PVP-Jod 10% Anwendung.

Beschreibung der Evidenz und Nennung von Quellleitlinien

Nationale und internationale Leitlinien bewerteten die Wirksamkeit einer selektiven oralen Dekontamination mit Chlorhexidin unterschiedlich. Während in der KRINKO Empfehlung von 2013 eine antiseptische SOD mit hohem Empfehlungsgrad versehen wurde, dabei aber weder Angaben zu Art, Konzentration, Häufigkeit der Anwendung gemacht wurden und auch nicht hervorgehoben wurde, dass bislang keine Sterblichkeitsreduktion nachweisbar war, bewerteten die CDC 2003 die Effektivität bislang als ungelöste Frage [523, 665]. Die irische Guideline empfiehlt eine antiseptische Mundpflege mit Chlorhexidin und lediglich für Schädel-Hirn-Trauma- Patienten eine mögliche Durchführung mit PVP-Jod [650]. In den kanadischen Empfehlungen zur VAP Prävention wird die Anwendung von Chlorhexidin zur Mundpflege empfohlen und die Anwendung von topischen Antibiotika als eine ungelöste Frage bewertet [453]. In den vorliegenden Leitlinien werden somit bis auf die SARI working group 2011 die Empfehlungen weder auf die Patientengruppen bezogen, mit denen die Studien durchgeführt wurden oder Analogieschlüsse auf weitere Patientengruppen begründet, noch werden die Empfehlungen in Abhängigkeit von VAP-Prävalenzen betrachtet. Ebenso bleibt unberücksichtigt, ob die Studien in einem Hoch- oder Niedrig-Prävalenzraum für Patienten mit multiresistenten Erregern durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der aktuell umfangreichsten und methodisch hochwertigen Meta-Analyse [618] zur Effektuntersuchung von Chlorhexidin und PVP-Jod sind im Evidenzprofil im Anhang dargestellt. In dieser Cochrane- Analyse war eine Mundspülung oder die Anwendung von Gel mit Chlorhexidin im Vergleich zum Standard mit einer Reduktion der VAP - Rate verbunden (RR 0.74, 95% CI 0.61-0.89, n=2451, I² 31%). Die Qualität der Evidenz für diesen Outcome – Parameter schätzten die Autoren als hoch ein, gleichwohl liegt lediglich bei 4 der 18 eingeschlossenen Studien ein sicher niedriges Bias-Risiko vor. Die Heterogenität wurde als gering bewertet und resultiert vermutlich aus den Unterschieden zwischen den Behandlungsregimen und den Definitionen der VAP. Eine Reduktion der Sterblichkeit konnte jedoch nicht gezeigt werden (RR 1.09, 95% CI 0.96 – 1-23, P = 0.18, I² 0%). Auch die Beatmungsdauer und die Dauer des Intensivaufenthaltes waren im Vergleich zum Standard unverändert. Eine Subgruppen-Analyse ergab keinen Hinweis für eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Konzentration der Chlorhexidin-Lösung) in Bezug auf VAP-Rate o. Sterblichkeit.

Die Anwendung von PVP zur Mundhygiene im Vergleich zur Anwendung von Kochsalzlösung ist nur bei wenigen Patienten und mit eingeschränkter Studienqualität untersucht, zeigt aber einen Vorteil bzgl. der Pneumonierate (RR 0.69, 95% CI 0.50 - ,0.95, P = 0.02, I^2 = 74%). Eine Reduktion der Sterblichkeit wurde in der Cochrane Analyse auch für die Anwendung von PVP-Jod nicht nachgewiesen.

In einer weiteren Meta-Analyse aus dem Jahr 2014 [526], welche Studien zur SDD, SOD und topische orale antiseptische Behandlung zur VAP- Prävention analysierte, wurde im Gegensatz zur oben beschriebenen Cochrane – Analyse eine erhöhte Sterblichkeit in der Gruppe der oralen Chlorhexidin-Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe errechnet (OR 1.25, 95%CI 1.05-1.50, I² 0%). Die Autoren dieser Meta-Analyse

diskutieren hierzu jedoch kritisch, dass die Sterblichkeit in keiner der 11 eingeschlossenen Studien den primären Endpunkt darstellte und lediglich in einer der Studien [452] mit relevantem Bias-Risiko (fehlende Verblindung, unklare Allokation) eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nachweisbar war.
Zur Frage von Subgruppen, welche in besonderem Maße profitieren könnten, wurde in einer großen monozentrischen Studie bei 561 kardiochirurgischen Patienten beschrieben, dass Chlorhexidin 0,12% die Pneumonierate insbesondere bei Patienten, die länger als 24 Stunden beatmet waren, reduzierte [319]. Die Subgruppenanalyse einer nachfolgenden Meta-Analyse bestätigte dieses Ergebnis. Unter Einschluss einer weiteren Studie mit kardiochirurgischen Patienten wurde für diese Subgruppe ein im Vergleich zur Gesamtheit der eingeschlossenen Studien deutlicherer Effekt einer Chlorhexidin-Behandlung nachgewiesen (RR 0.41, 95%CI 0.17-0.98, p 0.04) [127].
Zur Frage der Nebenwirkungen der oralen Chlorhexidin-Behandlung geben nur wenige Studien Ergebnisse an. Ein RCT mit 2 % Chlorhexidin zur VAP-Prävention bei 207 Patienten konnte einen Vorteil in der VAP Rate/1000 Beatmungstage aufzeigen (p 0,04), allerdings hatten etwa 10 % der Patienten mit 2 % Chlorhexidin- Spülung Schleimhautirritationen. [669]. Das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den Daten der Cochrane-Meta-Analyse nur schwer zu bewerten, da ein Teil der Studien mit dem Ausschlusskriterium „Anamnese Überempfindlichkeit auf Chlorhexidin“ arbeiteten [618].
Studien zur Wirksamkeit weiterer Antiseptika wie Octenidin oder Polihexanid zur Prävention der ventilator-assoziierten Pneumonie oder zur Reduktion der Sterblichkeit, existieren bislang nicht. Chlorhexidin ist in vitro gegen gramnegative Erreger schlechter wirksam.

Zur Anwendung von SOD mit antiseptischen Substanzen bei invasiv beatmeten Kinder wurde in der aktuellsten Meta-Analyse der Cochrane Library 2016 zur SOD eine gesonderte Berechnung für die 3 eingeschlossenen pädiatrischen Studien mit insgesamt 342 Patienten durchgeführt. Der Vergleich eine Chlorhexidin-Behandlung mit der Placebo-Gruppe ergab weder für den Endpunkt VAP-Rate (RR 1.04, 95% CI 0.72 to 1.51, P = 0.82, I² 0%) noch für den Endpunkt Sterblichkeit (RR 0.81, 95% CI 0.54 to 1.20, P = 0.29, I2 = 0%) einen signifikanten Unterschied bei niedriger Heterogenität der Daten [618].

Empfehlung

65	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei einer VAP-Rate >10/1000 Beatmungstagen sowie bei beatmeten kardiochirurgischen Patienten zur Verminderung der VAP-Rate die Mundpflege mit einer 0.12% Chlorhexidin Mundspüllösung durchzuführen.	
Qualität der Evidenz ++++	**Literatur:** Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie . Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 1578-1590 [523] Muscedere J, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D, Heyland D; VAP Guidelines Committee and the Canadian Care Trials Group. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. *J Crit Care* 2008; 23: 126-137. [453]	

	Masterton RG, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E *et al*. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5-34. **[416]** SARI working group. Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (SARI) working group; Health Protection Surveillance Centre 2011; ISBN 978-0-9551236-8-9)). [650] Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD008367. DOI: 10.1002/14651858.CD008367.pub3. [618] Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. [526] BMJ. 2014; 348: g2197. Chlebicki MP 2007. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis [127] Crit Care Med 2007 Vol. 35, No. 2 Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V (2008) Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 29:131–136 [669] Houston S et al. (2002) Effectiveness of 0.12% Chlorhexidine Gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery [319] Am J Crit Care **November 2002** vol. 11 no. 6 **567-570**
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Die SOD mit antiseptischen Mitteln wie Chlorhexidin und PVP-Jod reduziert die VAP-Raten, eine Reduktion der Sterblichkeit konnte jedoch bisher nicht gezeigt werden. Eine generelle starke Empfehlung zur Prävention einer VAP kann wegen der fehlenden Reduktion der Sterblichkeit nicht ausgesprochen werden. In Bereichen mit hoher VAP Rate sind Präventionsmaßnahmen als VAP – Präventionsbündel erforderlich. Chlorhexidinspülung ist als Bestandteil eines VAP-Präventionsbündels gut untersucht, so dass in Bereichen mit hoher VAP- Rate die Anwendung von Chlorhexidin empfohlen wird. Da der Effekt der Chlorhexidinspülung insbesondere bei kardiochirurgischen Patienten nachgewiesen wurde, wird die SOD mit Chlorhexidin für diese Patientengruppe gesondert empfohlen. Da die bisherigen Studien keine Hinweise für eine unterschiedliche Effektivität verschiedener Chlorhexidin-Konzentrationen ergaben, empfiehlt die Leitliniengruppe zu Minderung negativer Effekte der Anwendung (Hautirritationen) die niedrige Dosisstufe einer 0.12-prozentigen Chlorhexidinlösung.

Nennung von Ausnahmen

Aufgrund der bisher in den Studien nicht nachweisbaren positiven Effekte von SOD mit antiseptischen Substanzen bei invasiv beatmeten Kindern jenseits der Neugeborenen-Periode kann die Empfehlung nicht auf diese Patientengruppe übertragen werden.

Stressulcusprophylaxe

Hintergrundinformation

Ca. 5-15% aller kritisch kranken Patienten entwickelten in einer Untersuchung aus dem Jahr 1969 ein Stressulkus im Gastrointestinaltrakt [630]. Kam es zu relevanten gastrointestinalen Blutungen, erhöhte dies die Sterblichkeit [142, 141]. Daher wurden die Durchführung einer medikamentösen Stressulkusprophylaxe nahe gelegt und sowohl Antazida, Sucralfat, Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten (H2R-AT) [630] und später Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zur Stressulcusprophylaxe eingesetzt [620].

Mikroaspirationen von bakteriell kolonisierten Sekreten des Magens werden als ein möglicher Infektionsweg zur Entwicklung einer ventilator-assoziierten Pneumonie angesehen. Dabei wird eine Infektion erst durch eine hinreichende Infektionsdosis von Erregern ausgelöst. Die Anhebung des pH-Niveaus im Magen mit Antacida, H2-Blockern und Protonenpumpenblockern zur Stressulcusprophylaxe kann die Erregeranzahl im Magen drastisch erhöhen und somit das VAP-Risiko erhöhen. Enterale Ernährung bietet einen zusätzlichen Schutz vor Ulcera und Blutungen.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinien

Während die 2003 herausgegebene Empfehlung der CDC/HICPAC eine Indikation einer Stressulkusprophylaxe als ungelöste Frage einstufte, empfahl die SARI working group die Anwendung von H2-Rezeptor-Antagonisten oder PPIs nur bei Hochrisikopatienten für die Entwicklung einer oberen GI-Blutung und eine Sucralfat Prophylaxe für Patienten mit einem niedrigen bis moderaten Risiko. [665, 650]. Die KRINKO 2013 empfahl einen Verzicht einer alkalisierenden Stressulkusprophylaxe bei enteral ernährten Patienten und eine individualmedizinische Entscheidung bei parenteral ernährten kritisch kranken Patienten unter Abwägung des GI Blutungsrisikos gegen ein eventuelles Pneumonierisiko [523].

Über die Jahre wurden zahlreiche RCTs und Beobachtungsstudien zu Nutzen und Risiko der Durchführung einer Stressulcus-Prophylaxe durchgeführt und in Meta-Analysen zusammengefasst.
Die Meta-Analyse von Krag et al. aus dem Jahr 2013 wurde hinsichtlich der drei kompetitiven Outcome-Variablen Gesamtsterblichkeit, obere GI Blutung und VAP durchgeführt. Sie ergab, dass keine signifikanten Effekte durch eine Ulkusprophylaxe (PPI o. H2R-AT) auf die HAP – Rate (RR 1.16; 95% CI 0.84-1.58; I^2 19%; 7 Studien, 1008 Patienten) und auf die Gesamt-Sterblichkeit (RR 1.00; 95% CI 0.84-1.20; I^2 0%; 15 Studien, 1604 Patienten) nachweisbar waren [365]. Zur Frage der Häufigkeit von relevanten gastrointestinalen Blutungen wurde zwar eine Verminderung der Blutungshäufigkeit in der Gruppe der Stressulcusprophylaxe festgestellt (RR 0.41, 95% CI 0.31-0.53; I^2 48%), die Subgruppenanalyse der adäquat randomisierten Studien ergab jedoch keinen Unterschied. Die Subgruppenanalyse ergab keine Unterschiede zw. der Anwendung von PPI vs. H2R-AT für alle 3 Endpunkte. Die Analyse der Studienqualitäten ergab jedoch, dass alle eingeschlossenen Studien ein hohes Bias-Risiko und grundsätzlich eine zu niedrige Power aufwiesen. Somit ist die zugrundeliegende Qualität der Evidenz insgesamt als niedrig einzuschätzen. Die Autoren der Meta-Analyse sehen selbst den errechneten positiven Effekt der Verminderung von GI-Blutungen durch Stressulcusprophylaxe als fraglich an [365].

Die aktuelle Meta-Analyse von Alshami et al. untersuchte nochmals im Vergleich die Effekte von PPI vs. H2R-AT im Einsatz zur Stressulcusprophylaxe [13]. In Bezug auf den Endpunkt Pneumonie-Risiko wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen (RR 1.12; 95%CI 0.86-1.46; p 0.39, I^2 2%).

Zur Frage der positiven und negativen Effekte der Stressulcusprophylaxe bei kritisch kranken Kindern wurde durch Reveiz et al. eine systematische Review und Meta-Analyse von letztendlich 2 Studien durchgeführt, welche eine positiven Effekt hinsichtlich der Verminderung von gastrointestinaler Blutungshäufigkeit und keine Effekte auf die VAP-Rate zeigte [557]. Für beide eingeschlossenen Studien schätzten die Autoren das Bias-Risiko aufgrund fehlender Verblindung und unklarer Allokationsmethodik als unklar bzw. hoch und damit die Qualität der Evidenz als niedrig ein.

Insgesamt ist die Aussagekraft aller Studien und Meta-Analysen zu dieser Fragestellung aufgrund des Fehlens eindeutiger Festlegung auf bestimmte Patientenkohorten, einer einheitlichen Definition der oberen GI-Blutung sowie einer zeitabhängigen Betrachtung kompetitiver Risiken und zudem nur teilweise vergleichbarer Definitionen für eine VAP deutlich eingeschränkt.

Empfehlung

66	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen: Keine routinemäßige Gabe von H2-Blockern o. PPI zur Stressulcusprophylaxe bei invasiv beatmeten Patienten.	
Qualität der Evidenz ++	**Literatur:** Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 1578-1590 [523] SARI working group (2011) Guidelines for the prevention of ventilator associated pneumonia in adults in Ireland [650] Tablan, OC , Anderson LJ Besser, R, Bridges, C Hajjeh, R, CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for Preventing Health-Care--Associated Pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep. 2004 Mar 26; 53 (RR-3):1-36 [665] Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med. 2014 Jan;40(1):11-22. [366] Alshamsi et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Critical Care (2016) 20:120 [13] Reveiz L et al. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: A systematic review Pediatr Crit Care Med 2010 Vol. 11, No. 1:124-32 [557]	
Konsensstärke	Mandatsträger 100% Fachgesellschaften 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Studienlage zur Effektivität der Stressulkusprophylaxe und eines damit verknüpften VAP-Risikos weist eine niedrige Evidenzqualität auf. Sowohl die Patienten-Grundgesamtheiten als auch die verwendeten Definitionen in den entsprechenden Studien waren sehr heterogen. Aufgrund der nicht sicher nachweisbaren positiven und negativen Effekte einer Stressulcusprophylaxe bei invasiv beatmeten Patienten empfiehlt die Leitliniengruppe, dass bei invasiv beatmeten Patienten keine routinemäßige Anwendung einer Stressulkusprophylaxe erfolgen soll. Eine Empfehlung zu konkreten Risikogruppen ist evidenzbasiert aufgrund fehlender gezielter Studien mit eingeschränkten Patientenkollektiven aktuell nicht möglich.
Zur Anwendung der Stressulcusprophylaxe in Hinblick auf das Risiko für VAP bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode ist die Qualität der zugrundeliegenden Evidenz ebenfalls als niedrig einzuschätzen. Die Leitliniengruppe schließt Kinder jenseits der Neugeborenenperiode in Abwägung von Nutzen und Risiko einer Stressulcusprophylaxe in die obige Empfehlung mit ein.

Geschlossene Absaugung

Hintergrundinformation

Das endotracheale Absaugen ist bei invasiv beatmeten Patienten notwendig, um Atemwegsverlegungen und Tubusobstruktionen durch Sekret zu beseitigen. Das endotracheale Absaugen wird von Patienten als unangenehm und schmerzhaft erinnert, soll nur durchgeführt werden, wenn Sekret in den Atemwegen vermutet wird, soll effektiv sein und bedarf daher einiger Übung. Eine Dislokation des Atemwegsystems ist wegen Verlust des Atemwegdrucks, insbesondere des PEEP-Verlustes zu vermeiden. Prinzipiell stehen eine Absaugung via Konnektor und der Einsatz einer geschlossenen Absaugung zur Verfügung. Beim endotrachealen „offenen“ Absaugen via Konnektor besteht das Risiko einer Transmission von Erregern über die Hände des Personals (exogene Infektion). Invasiv beatmete Patienten sollten deshalb aseptisch abgesaugt werden. Nach zuvor durchgeführter Händedesinfektion und Tragen von keimarmen Einmalhandschuhen und eines Mundschutzes zum Selbstschutz des Personals vor Sekret des Patienten (Aerosol) und zusätzlich einem sterilen Einmalhandschuh zum Schutz des Patienten vor einer exogenen Erregerübertragung wird ein steriler Absaugkatheters verwendet. Geschlossene Absaugungen sollen dieses Vorgehen vereinfachen und den Eintrag von Erregern über die Hände des Personals reduzieren, da der Absaugkatheter direkt mit dem Beatmungssystem verbunden ist und in einer transparenten Folie im Sinne eines geschlossenen Systems zur Außenwelt abgeschlossen ist und zum Absaugen direkt in den Tubus oder die Trachealkanüle eingeführt werden kann. Als weiterer Vorteil wird aus krankenhaushygienischer Sicht beim Einsatz eines geschlossenen Systems die Vermeidung der Kontamination der Patientenumgebung mit Erregern durch das Aerosol beim Öffnen der Atemwege gesehen.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

In mehreren nationalen und internationalen Leitlinien [523, 453, 650, 665] wurde aufgrund der bestehenden Datenlage die vorrangige Verwendung einer geschlossenen Absaugung als eine VAP reduzierende Maßnahme bislang nicht empfohlen. Eine 2015 erschiene Meta-Analyse [371] stellte dagegen bei Einsatz

einer geschlossenen Absaugung eine Verminderung der VAP– Raten dar. Die eingeschlossenen Studien wiesen jedoch ein hohes Bias-Risiko und eine moderate Heterogenität hinsichtlich der VAP-Rate (RR 0.69; 95 % CI 0.54–0.87, I^2 46%) auf. Zentrales Problem war hierbei die unterschiedlichen genutzten Definitionen bzw. die Methode der Feststellung der VAP- Rate. Eine Verminderung der Sterblichkeit durch die Verwendung geschlossener Absaugungen war in dieser Meta-Analyse von 16 Studien mit 1929 Patienten nicht nachweisbar. Zur Senkung der Kontamination des nahen Patientenumfeldes wird die Verwendung der geschlossenen Absaugung bei Patienten mit Besiedlung des Tracheobronchialsystems mit multiresistenten Erregern (MRE) in der Empfehlung der KRINKO [523] und in der irischen Leitlinie, beruhend auf einer systematischen Literaturrecherche [453] empfohlen. Inwiefern diese Umgebungskontamination zu Kolonisationen oder Infektionen anderer Patienten oder der Mitarbeiter führt, ist jedoch bislang nur unzureichend untersucht.

Empfehlung

67	Schlüsselempfehlung 2017
Stark	Wir empfehlen: Kein **routinemäßiger** Einsatz einer geschlossenen Absaugung bei invasiv beatmeten Patienten
Qualität der Evidenz **++**	Literatur: Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut Prävention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 1578-1590 [523] SARI working group (2011) Guidelines for the prevention of ventilator associated pneumonia in adults in Ireland [650] Kuriyama A, Umaloshi N, Fujinaga J, Takada T (2015) Impact of closed versus open tracheal suctioning systems for mechanically ventilated adults: a systematic review and meta analysis. Intensive Care Medicine41: 402 – 411 [371]
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Aussagekraft bisher erschienener Arbeiten ist unzureichend. Die Arbeiten weisen einen hohen Bias und eine moderate Heterogenität auf. Die Vergleichbarkeit einzelner Arbeiten ist aufgrund der unterschiedlich verwendeten VAP Definitionen nur eingeschränkt möglich. Falsch positive bzw. falsch negative VAP-Diagnosen insbesondere durch das Problem einer effektiven Verblindung in randomisierten Studien erfordern als harten Endpunkt die Betrachtung der Reduktion der Sterblichkeit. Auch in der Meta-Analyse kann unter Einschluss von 1929 Patienten kein Unterschied bezüglich Sterblichkeit beobachtet werden und begründet insbesondere den Empfehlungsgrad. Die Verwendung einer geschlossenen Absaugung geht mit einem hohen materiellen und finanziellen Aufwand einher. Daher empfiehlt die Leitliniengruppe keinen **routinemäßigen** Einsatz der geschlossenen Absaugung.

Nennung von Ausnahmen, besonderen Patientengruppen

Der Einsatz von geschlossenen Absaugsystemen bei Patienten mit Nachweis von hochresistenten Erregern im Tracheobronchialsekret zur Reduktion der Kontamination der Patientenumgebung und zur Vermeidung von Infektionen mit diesen Erregern bei anderen Patienten ist nicht ausreichend untersucht und obliegt somit einer individuellen Festlegung. Die Reduktion der Kontamination von Mitarbeitern ist bislang nicht untersucht. Bei Patienten mit hochresistenten Erregern erscheint die Anwendung einer geschlossenen Absaugung den nationalen Empfehlungen des RKI folgend derzeit in Deutschland nachvollziehbar. Der Nachweis von Reduktionen der Transmissionsrate sowie der Infektionsrate mit MRE von anderen oder Folge-Patienten unter Einsatz von geschlossenen Absaugsystemen erfordert wegen der hohen Kosten Studien unter gleichzeitigem Monitoring der Einhaltung der Standardhygiene.

Bisher gibt es keine verwertbaren Studien zu Verwendung der geschlossenen endotrachealen Absaugung bei invasiv beatmeteten Kindern. Daher kann die Leitliniengruppe aktuell hierzu keine gesonderte Empfehlung dazu abgeben.

Silberbeschichtete Tuben

Hintergrundinformation

Die Beschichtung mit Silber ist eine Methode Oberflächen bakteriostatische Wirkungen zu verleihen. Die Kolonisation des Tubus und die Vermeidung der Bildung eines Biofilms mit pathogenen Erregern als Quelle für endogene Infektionen soll vermieden werden.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die Verwendung silberbeschichteter Tuben wurde einzig in den Empfehlungen der KRINKO mit einem unklaren Nutzen bewertet [523].

Zum Nutzen silberbeschichteter Tuben liegt nur ein zu bewertendes systematisches Review [685] vor. In diesem konnte jedoch nur eine randomisiert, kontrollierte Studie eingeschlossen werden [358]. Diese RCT untersuchte bei 1509 Patienten mit einer teilweise eingeschränkten methodischen Qualität wie einer fehlenden Möglichkeit der Verblindung neben der VAP Rate als primäres Studienziel auch die Sterblichkeit als sekundäres Studienziel bei Verwendung silberbeschichteter und konventioneller Tuben. Dort konnte ein signifikanter Rückgang der mikrobiell bestätigten VAP Rate v.a. in den ersten 10 Tagen invasiver Beatmung beobachtet werden (silber-beschichte Tuben vs. Standardtuben: 3.8% [37/968; 95% CI, 2.7%-5.2%] und 5.8% [56/964; 95% CI, 4.4%-7.5%]. Es bestehen jedoch deutliche methodische Mängel; so wurden auch üblicherweise als nicht- pathogen gewertete Erreger als Pneumonierreger (Enterkokken, koagulase-negative Staphylokokken, Candida spp.) gewertet, die berichtete VAP-Rate lag deutlich über den zu erwarteten Referenzwerten. Die Sterblichkeit war in der Interventionsgruppe höher, erreichte aber keinen signifikanten Unterschied. Bezüglich der ICU-Behandlungsdauer und der Anzahl von Beatmungstagen waren ebenfalls keine signifikanten Effekte nachweisbar. Aufgrund fehlender weiterer RCTs und der ungenügenden Präzision der Studie wurde die Qualität der Evidenz als sehr niedrig bewertet.

Empfehlung

68	Empfehlung	2017
stark	Wir empfehlen: Kein **routinemäßiger** Einsatz silberbeschichteter Tuben bei invasiv beatmeten Patienten	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur: Tokmaji G, Vermeulen H, Müller MCA, Kwakman PHS, Schultz MJ, Zaat SAJ (2015) Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator- associated pneumonia in critically ill patients (Review) (8) ArtNo. CD009201 [685]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 95% Fachgesellschaften: 95%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Die aktuell vorhandene Literatur mit insgesamt sehr niedriger Qualität der Evidenz und fehlenden Hinweisen für positive Effekte auf die kritischen Outcome-Variablen Überleben und Beatmungsdauer rechtfertigt den Einsatz silberbeschichteter Tuben nicht.

Nennung von Ausnahmen

Keine.

Subglottische Absaugung

Hintergrundinformation:

Elementarer Bestandteil zur Vermeidung einer (ventilator - sassoziierten) Pneumonie ist die Vermeidung einer Aspiration. Hierzu zählen auch Mikroaspirationen, die entlang des Cuffs des Endotrachealtubus auftreten können. Um das Risiko einer solchen Mikroaspiration entlang des Cuffs zu reduzieren, können Tuben verwendet werden, bei denen ein zusätzlicher Kanal im Endotrachealtubus oberhalb des Cuffs im subglottischen Raum endet und mit einem Absaugkatheter bestückt werden kann. Hierüber kann das Sekret, das oberhalb des Cuffs und unterhalb der Glottis steht, abgesaugt werden, um die Menge des (mikro-)aspirierten Sekrets zu vermindern.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die Empfehlung zur Verwendung einer subglottischen Drainage findet sich bereits in vielen Leitlinien [356, 650, 523] zur Prophylaxe der beatmungsassoziierten Pneumonie.

In der aktuellen Meta-Analyse von Caroff et al. [98] wird sowohl der Endpunkt der VAP-Rate als auch das Überleben und die Beatmungsdauer untersucht. Dabei zeigt sich in der Meta-Analyse von insgesamt 17 Studien mit 3369 Patienten eine signifikante Abnahme der VAP-Rate (RR 0.58; 95% CI: 0.51-0.67, I^2 = 0%) bei niedriger Heterogenität. Die Qualität der Evidenz insgesamt zur Fragestellung VAP-Rate wird aufgrund der minderen Qualität mehrerer eingeschlossener Studien sowie der unvollständigen Verblindung und eines mutmaßlich relevanten Detektionsbias als niedrig eingeschätzt. Eine Verminderung der Beatmungsdauer, ICU-LOS bzw. der Sterblichkeit (ICU bzw. KH-Sterblichkeit) konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, insgesamt wird hier die Qualität der Evidenz als moderat eingeschätzt.

Für die unter Reduktion der VAP-Rate fehlenden Effekte auf Beatmungsdauer und Sterblichkeit werden verschiedene Erklärungen diskutiert. Zum einen ist anzunehmen, dass aufgrund der geringen Sterblichkeit der VAP selbst die bisherigen Meta-Analysen eine unzureichende statistische Power aufwiesen. Eine weitere Erklärung liegt in der Subjektivität der bisher verwendeten diagnostischen Kriterien für die VAP. Unter anderem kann die durch die subglottische Absaugung resultierende Reduktion von tracheobronchialer Aspiration potentieller pathogener Erreger in mehreren Studien definitionsbedingt zu einer Reduktion der VAP-Rate geführt haben, ohne dass für die Beatmungsdauer bzw. die Sterblichkeit relevante klinische Zustandsänderungen vorlagen.

Empfehlung

69	Empfehlung	2017
schwach	Wir schlagen vor, Endotrachealtuben mit subglottischer Absaugung bei invasiv beatmeten Patienten im Erwachsenenalter mit einer zu erwartenden Beatmungsdauer von >48h einzusetzen.	
Qualität der Evidenz ++	Literatur: Bundesgesundheitsblatt (2013) Prävention der nosokomialen, beatmungsassoziierten Pneumonie. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut. 56: 1578 – 1590. [523] Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America.* 2014;35:915-936 [752] SARI working group (2011) Guidelines for the prevention of ventilator associated pneumonia in adults in Ireland [650] Center for Disease control (2003) Guidelines for preventing health care associated pneumonia [665] Caroff DA, Li L, Muscedere J, Klompas M (2016) Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis Crit Care Med 2016; 44:830–840 [98]	
Konsensstärke	Delegierte: 83% Fachgesellschaften: 86%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Trotz eingeschränkter Qualität der Evidenz und bisher fehlendem Nachweis von Effekten auf Beatmungsdauer und Überleben ist aus der Sicht der Leitliniengruppe ein Nutzen der Anwendung einer subglottischen Absaugung bei absehbar länger als 48h beatmeten Patienten zu vermuten, während kein relevanter Schaden für den Patienten berichtet ist. Dabei ist jedoch hervorzuheben, dass eine zusätzliche Umintubation nur zum Zweck der Einbringung eines Tubus mit subglottischer Absaugung von der

Leitliniengruppe in der Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden für den Patienten nicht als sinnvoll angesehen wird. Die Leitliniengruppe vergibt somit insgesamt eine schwache Empfehlung.

Nennung von Ausnahmen

Zur Anwendung einer subglottischen Absaugung bei pädiatrischen Patienten jenseits der Neugeborenenperiode konnten in der Literaturrecherche keine relevanten Studien identifiziert werden, die Leitliniengruppe kann daher für diese Patientengruppe keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Tuben o. Trachealkanülen mit subglottischer Absaugung abgeben.

Befeuchtung aktiv vs. passiv

Hintergrundinformation

Die Atemgasklimatisierung ist sinnvoll bei invasiv beatmeten Patienten, um die mukozilliäre Clearance als Bestandteil der natürlichen Abwehr zu erhalten, zur Vermeidung von Atemwegsobstruktionen mit zäher Schleimbildung und um konsekutiver Atelektasenbildung vorzubeugen, die als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pneumonie relevant sein können. Hierfür gibt es aktive Befeuchtungssysteme mit beheizten Verdampfersystemen und passive mit Filtern zum Wärme- und Feuchtigkeitsaustausch (HME-Filter = Heat-Moisture-Exchange-Filter). Eine aktive Befeuchtung geht mit vermehrter Kondenswasserbildung in den Beatmungsschläuchen einher, das durch das Atemsekret mikrobiell kontaminiert ist und im Falle einer Aspiration in die Atemwege zu einer Pneumonie führen kann. Daher finden entweder beheizte Beatmungsschläuche oder Wasserfallen am tiefsten Punkt Anwendung, die regelmäßig aseptisch geleert werden müssen. HME-Filter sind einfacher in der Handhabung, können jedoch bei Patienten eine Erhöhung des Atemwegswiderstands durch Sekretverlegung des Filters erzeugen, was zur Erhöhung der Atemarbeit führen kann.

Beschreibung der Evidenz

In mehreren nationalen und internationalen Leitlinien [523, 453, 650, 665] konnte aufgrund der bestehenden Datenlage die vorrangige Verwendung von HME-Filtern nicht empfohlen werden. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse [433] wurde der Frage nachgegangen, wie wirksam HME-Filter zur Prävention von ventilator-assoziierter Pneumonie (VAP) bei schwerkranken Patienten sind. Die 10 eingeschlossenen Studien wiesen keinen Publikationsbias auf und nur eine geringe Heterogenität. Ein Vergleich zwischen passiver und aktiver Befeuchtung zeigte keine signifikanten Unterschiede bei der VAP Inzidenz. In 8 der eingeschlossenen Studien konnten keine Unterschiede im Hinblick auf die Sterblichkeit gezeigt werden. Ein zentrales Problem ist die unterschiedliche Definition der VAP und die fehlende Beschreibung der Randomisierung in den Studien.

Empfehlung

70	Empfehlung	2017

-	Wir können keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von aktiver o. passiver Atemgasbefeuchtung zur Verminderung der VAP-Rate bei invasiv beatmeten Patienten abgegeben.
Qualität der Evidenz +++	Literatur: Bundesgesundheitsblatt (2013) Prävention der nosokomialen, beatmungsassoziierten Pneumonie. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut. 56: 1578 – 1590 [523] Muscedere et al (2008) Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention: *J Crit Care* 23 (1), S. 126–137 [453] SARI working group (2011) Guidelines for the prevention of ventilator associated pneumonia in adults in Ireland [650] Center for Disease control (2003) Guidelines for preventing health care associated pneumonia [665] Menegueti MG, Auxiliadora-Martins M, Nunes AA. Effectiveness of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:115. [433]
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Das eingeschlossene Review [433] konnte keinen Effekt von HME Filtern auf die VAP Inzidenz und Sterblichkeit zeigen. Aufgrund der unterschiedlich verwendeten VAP Definitionen ist die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien trotz geringem Publikationsbias und geringer Heterogenität schwierig. Daher kann die Leitliniengruppe keine Empfehlung zur Frage des Einsatzes von aktiver oder passiver Atemgasbefeuchtung bei invasiv beatmeten Patienten zur Verminderung der VAP-Rate abgeben.

Lagerung

Hintergrundinformation

Zur Vermeidung eines gastropharyngealen Refluxes bei Flachlagerung (<10°) von kritisch kranken Patienten, der als Risikofaktor für eine Pneumonie gilt, wurde die Oberkörperhochlagerung von 30° bis 45° empfohlen. Oberkörperhochlagerung zur besseren Orientierung für wache Patienten wird auch als eine Maßnahme zur Reduktion von deliranten Zuständen gewertet.

Beschreibung der Evidenz

In mehreren internationalen Leitlinien [356, 453, 650, 665, 558] wird bei Abwesenheit von medizinischen Kontraindikationen zur Prävention einer Aspiration unter laufender enteraler Ernährung bei invasiv beatmeten Patienten eine Höherstellung des Kopfteils des Bettes um 30° bis 40° empfohlen. Ein kürzlich publiziertes Update [356] einer internationalen Leitlinie zeigt eine geringe Qualität der Evidenz auf. Die Autoren der Leitlinie beschreiben in einer Anmerkung, dass es zwar nur wenig hochwertige Daten gibt, aber die Oberkörperhochlagerung als praktische Basismaßnahme Anwendung findet, weil sie einfach und allgegenwärtig ist, geringe Kosten verursacht und einen möglichen Nutzen bringt. Die nationale Empfehlung

der KRINKO sieht die Rolle der Lagerung für die Prävention der beatmungsassoziierten Pneumonie ungeklärt [523] und empfiehlt die Lagerung des Patienten unter klinischen Gesichtspunkten festzulegen.

Eine aktuell Meta-Analyse nach GRADE-Methodik für erwachsene Patienten zeigt, dass unter Anwendung einer erhöhten Lagerungsposition von >/= 30° (30°-60°) im Vergleich zur 0°-10° Rückenlage eine Verminderung klinisch vermuteter VAP-Episoden zu beobachten ist (8 Studien, 759 Patienten, RR 0.36; 95% CI 0.25-0.5; I^2 29%) [720]. Die 8 eingeschlossenen Studien zeigen ein hohes Bias-Risiko und eine moderate Qualität der Evidenz. Die drei eingeschlossenen Studien zur Beurteilung der Sterblichkeit zeigen ein hohes Bias-Risiko (fehlende Verblindung, teilweise unvollständige Datenangaben) und mangelhafte Präzision (weite Konfidenzintervalle) und zeigen keine relevanten Effekte der Oberkörperhochlagerung hinsichtlich der Sterblichkeit auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus. Günstige Effekte auf die ITS – bzw. Krankenhausverweildauer waren ebenfalls nicht nachweisbar.

Zum Vergleich zw. 30° und 45° Lagerungswinkel wurden nur 2 Studien mit insgesamt 91 Patienten identifiziert. Bei sehr niedriger Qualität der Evidenz wurden keinerlei relevante Unterschiede in Bezug auf VAP-Rate, Sterblichkeit und ITS-Behandlungszeit nachgewiesen.

Empfehlung

71	Empfehlung	2017
Schwach	Wir schlagen zur Prävention klinisch möglicher/verdächtiger VAP eine Oberkörperhochlagerung von ≥ 30° vor.	
Qualität der Evidenz **+++**	Literatur: Wang L, Li X, Yang Z, et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2016:CD009946. [720] Bundesgesundheitsblatt (2013) Prävention der nosokomialen, beatmungsassoziierten Pneumonie. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch Institut. 56: 1578 – 1590. [523] Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America.* 2014;35:915-936. [752] Muscedere et al (2008) Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention: [453] SARI working group (2011) Guidelines for the prevention of ventilator associated pneumonia in adults in Ireland [650] Center for Disease control (2003) Guidelines for preventing health care associated pneumonia [665] Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558]	

Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Oberkörperhochlagerung von invasiv-beatmeten Patienten hat den bisherigen Daten folgend keine positiven Effekte auf die von der Leitliniengruppe als kritisch definierten Outcome-Parameter Überleben und ITS-Verweildauer. Die in der aktuellsten Meta-Analyse eingeschlossenen Studien zeigen bei insgesamt moderater Qualität der Evidenz jedoch den vorteilhaften Effekt der Reduktion klinisch verdächtiger VAP als wichtigen, aber nicht kritischen Outcome-Parameter an. Demgegenüber wurden in den Studien keine relevanten Risiken beobachtet. In Abwägung von Nutzen und Schaden und unter Berücksichtigung der Einfachheit des Verfahrens vergibt die Leitliniengruppe daher eine schwache Empfehlung für die Anwendung der Oberkörperhochlagerung >30° bei invasiv beatmeten Patienten.

Nennung von Ausnahmen

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode fehlen relevante Daten zu den Effekten der Oberkörperhochlagerung. Aufgrund der Einfachheit der Maßnahme, des möglichen Nutzens und der fehlenden Hinweise für eine Schaden schließt die obige Empfehlung Kinder jenseits der Neugeborenenperiode (Evidenzqualität: Expertenkonsens) mit ein.

Bündelung von Maßnahmen zur VAP-Prophylaxe

Hintergrundinformationen

Eine Bündelung von verschiedenen Maßnahmen in der Infektionsprophylaxe soll den Effekt der jeweils einzelnen Präventionsmassnahme verstärken. Bündel werden für die eigene Intensivstation bzw. eigenen Bereich festgelegt und berücksichtigen die eigene Ausgangsposition.

Beschreibung der Evidenz

In nationalen und internationalen Leitlinien gibt es Empfehlungen, die Umsetzung von Präventionsmaßnahmen in intensivmedizinischen Bereichen bei invasiv beatmeten Patienten in Maßnahmenbündel zusammenzufassen und deren Einhaltung regelmäßig durch Checklisten sicherzustellen und dem intensivmedizinisch tätigen Personal Feedback zu geben [523, 356, 650]. Eine systematische Übersichtsarbeit [112] analysierte alle Studien zur Bündelung von VAP-Prophylaxemaßnahmen im Zeitraum von 2005 bis 2014. Es wurden 22 Studien im Rahmen der systematischen Literaturrecherche, Selektion und Bewertung identifziert. Aufgrund der erheblichen Heterogenität in Bezug auf die Auswahl der Maßnahmen sowie der VAP-Definition als auch Einschränkungen im Studiendesign (insgesamt 20 retrospektiv, observationale, nur teilweise kontrollierte Studien) konnte keine Meta-Analyse der Daten vorgenommen werden. Die deskriptive Analyse der Daten der Einzelstudien ergab, dass in 19 der 22 Studien eine Senkung der VAP-Rate durch die Anwendung von Therapiebündeln beobachtet wurde. In 3 von 4 Studien, welche den Outcome-Parameter Beatmungsdauer untersuchten, war eine Reduktion derselben durch die Anwendung von Therapiebündeln nachweisbar. In dem Review wurden in den Studien Compliance-Raten bei der Einhaltung der Maßnahmenbündel von 95-100% gemessen. Sogar bei einer Compliance Rate von 30% konnten in einer Studie mit fünf Studienzentren noch signifikante Reduktionen in der VAP Inzidenz verzeichnet werden. Der von der Leitliniengruppe als kritisch bewertete Outcome-Parameter Überleben

wurde nur in 3 Studien überhaupt untersucht und es zeigte sich nur in einer einzelnen Studie niedriger methodischer Qualität ein positiver Effekt.

Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien und der zu Beginn des Kapitels aufgezeigte Problemstellung der mangelhaften Qualität der bisher in der Literatur verwendeten VAP-Definition verzichtet die Leitliniengruppe zum aktuellen Zeitpunkt auf eine spezifische Empfehlung zur Maßnahmenbündeln zur Prophylaxe von VAP, insbesondere da die bisherige Literatur kaum Aussagen zu den von der Leitliniengruppe als kritisch bzw. wichtig definierten Outcome-Variablen Überleben, Beatmungsdauer, ITS-Verweildauer usw. enthält.

5.5 Tracheotomie

Autoren: Dierk Schreiter, Christian Karagiannidis, Falk Fichtner

5.5.1 Indikation

Einleitung

Grundsätzliche Rationalen zur Durchführung einer Tracheotomie bei invasiv beatmeten, intubierten Patienten sind zum einen, die mit der invasiven Beatmung via endotrachealen Tubus und der dafür notwendigen Sedierung assoziierten Komplikationen zu reduzieren, und zum anderen, durch eine Erleichterung der Spontanatmungsversuche die Beatmungszeit zu verkürzen.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinien

Eine lange andauernde translaryngeale Intubation führt im Vergleich zum Tracheostoma zu einem höherem Risiko von laryngealen und trachealen Schäden [59, 466] und einem höheren Infektionsrisiko der unteren Atemwege [556]. Aufgrund verbesserter Tubuseigenschaften haben sich diese Nachteile relativiert. Eine Minimierung der Schäden an der Trachealschleimhaut kann durch die Verwendung von Low-Pressure-Cuffs und Cuff-Drücken < 30 cm H_2O erreicht werden [387]. Die Prävention einer Tubus-assoziierter Pneumonien ist durch Tuben mit subglottischer Absaugung möglich [182].

Logische Vorteile ergeben sich für das Tracheostoma beim Weaning. Der Zeitanteil des Weanings mit den täglich notwendigen Aufwachphasen mit intermittierenden Spontanatmungsversuchen [216] kann bis zu 50 % der gesamten Beatmungszeit einnehmen [214]. Die Intubation/Extubation stellt dabei eine On-/Off-Situation dar, die zu einem Extubationsversagen mit Reintubation und möglicher Erhöhung der Sterblichkeit führen kann [609]. Dagegen ermöglicht das vom Patienten meist gut tolerierte Tracheostoma diese intermittierenden Spontanatmungsversuche problemlos, ohne zwischendurch den artifiziellen Atemweg aufgeben zu müssen.

Weitere Vorteile für die Trachealkanüle gegenüber einem translaryngealen Tubus ergeben sich aus einer Reduktion des Totraumvolumens, des Atemwiderstands und somit der Atemarbeit [156, 614, 183, 732] sowie aus einem niedrigeren Sedierungsbedarf, mit besseren Mobilisations- und Kommunikationsmöglichkeiten für den Patienten, besserer Mund-, Rachen- und Trachealpflege und einer früheren enteralen Ernährung [462, 197, 422].

Den Vorteilen der Tracheotomie stehen die typischen Komplikationen wie Blutung und das Infektionsrisiko gegenüber. Als besonders schwerwiegende Komplikation findet sich bei einem geringen Prozentsatz der Patienten eine kurzstreckige Trachealstenose als Langzeitfolge, die dann aber häufig einer Tracheateilresektion zugeführt werden muss, und meist Folge einer zu hohen Tracheotomie und Trachealspangenbrüchen ist [625].

Zu der Frage, ob ein invasiv beatmeter Patient tracheotomiert werden sollte gibt es keine belastbaren Studien, gleichzeitig werden von mehreren internationalen interdisziplinären Leitliniengremien Empfehlung im Sinne von Expertenmeinungen abgegeben. Die deutsche S2k – Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ empfiehlt das Erwägen einer Tracheotomie bei „[...] vorhersehbar [...]“ prolongiertem weaning (>3 Spontanatmungsversuche o. >7d Beatmung nach erstem Spontanatmungsversuch), wenn keine NIV – Optionen besteht [599]. Die brasilianische Leitlinie zur invasiven Beatmung gibt keine allgemeine Empfehlung zur Indikation der Tracheotomie ab, hebt jedoch 3 Patientengruppen (hohe Rückenmarksschädigung, schwere traumatische Hirnschädigung und schwere Polytrauma mit absehbar länger notwendiger invasiver Beatmung) hervor, für die eine Empfehlung zur frühzeitigen Tracheotomie gegeben wird [32]. Die aktuelle britische Leitlinie zur Therapie der akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz empfiehlt auf Grundlage niedrigster Evidenzqualität, und somit ebenfalls einer Expertenempfehlung gleichkommend, eine für jeden Patienten individuelle Einschätzung zum Bedarf und zum Zeitpunkt einer Tracheotomie und wendet sich somit gegen routinemäßige Indikationsstellungen [151].

Die in den Expertenempfehlungen der deutschen und der brasilianischen Leitlinien verwendete Bedingung einer klinisch abschätzbar verlängerten Beatmungsdauer bzw. eines prolongierten weanings erscheint insbesondere vor dem Hintergrund der Ergebnisse einer der letzten größeren RCTs zur Frage des Tracheotomiezeitpunkts [760] zu hinterfragen. Aus dieser qualitativ hochwertigen Multi-Center RCT geht hervor, dass es auch erfahrenen Intensivmediziner nicht sicher möglich ist, eine verlängerte Beatmungsdauer (>7d) vorherzusagen [760].

Empfehlung

72	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, bei invasiv beatmeten Patienten im Erwachsenenalter ohne absehbar begrenzte Beatmungsdauer und ohne NIV-Option eine Tracheotomie durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, Karg O, Rosseau S, Sitter H, Weber-Carstens S, M.Westhoff, W.Windisch. Prolongiertes Weaning S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. Pneumologie. 2014 Jan; 68(1):19-75. [599] ÖGARI: Österreichische Gesellschaft für Anästhesie, Rettungsmedizin und Intensivmedizin. W. Oczenski, Ch. Hörmann: ÖGARI-Leitlinien zur invasiven Beatmung von Intensivpatienten 2012 [469] Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 1 REv Bras Ter Intensiva 2014;26:89-121. doi 10.5935/0103-507X.20140017 [32]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

73	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten im Erwachsenenalter im prolongierten Weaning und ohne NIV-Option eine Tracheotomie zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, Karg O, Rosseau S, Sitter H, Weber-Carstens S, M.Westhoff, W.Windisch. Prolongiertes Weaning S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. Pneumologie. 2014 Jan; 68(1):19-75. [599] Brazilian ÖGARI: Österreichische Gesellschaft für Anästhesie, Rettungsmedizin und Intensivmedizin. W. Oczenski, Ch. Hörmann: ÖGARI-Leitlinien zur invasiven Beatmung von Intensivpatienten 2012 [469] recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 1 REv Bras Ter Intesniva 2014;26:89-121. doi 10.5935/0103-507X.20140017 [32] BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults; Davidson AC, et al. Thorax 2016;71:ii1–ii35. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-208209 [151]	
Konsensstärke	Delegierte: 95% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Zur generellen Indikation bei endotracheal intubierten Beatmungspatienten, eine Tracheotomie durchzuführen, gibt es keine Studien. Im Falle einer dauerhaften Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und gleichzeitig fehlender NIV-Option vergibt die Leitlinie im Sinne eines Expertenkonsens vor dem Hintergrund der bekannten Nachteile einer dauerhaften Intubation eine starke Empfehlung für die Durchführung der Tracheotomie.

Bei allen anderen intubierten, invasiv beatmeten Patienten schlägt die Leitliniengruppe vor, eine Tracheotomie erst beim klinisch beobachteten prolongierten Weaning (Weaninggruppe 3: erfolgreiches Weaning erst nach mindestens 3 erfolglosen Spontanatmungsversuchen (SBT) oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT) zu erwägen. Die wesentliche Rationale der Abweichung von der bisher bestehenden Empfehlung der S2k-Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ sieht die Leitliniegruppe im Sinne in der Vermeidung einer Übertherapie mit dem Verfahren der Tracheotomie. Da die Fähigkeit ein prolongiertes Weaning vorherzusagen auch bei erfahrenen Intensivmedizinern nachweislich erheblich beschränkt ist (s.o.), verzichtet die Leitliniengruppe auf diese Bedingung für die Indikationensstellung.

5.5.2 Zeitpunkt der Tracheotomie

Hintergrundinformation

Der Zeitpunkt zur Durchführung einer Tracheotomie wird kontrovers diskutiert. Dabei wird fast immer zwischen einer Früh- und Spättracheotomie unterschieden, ohne eine einheitliche zeitliche Definition. In der Literatur findet sich unter dem Begriff Frühtracheotomie ein Zeitraum bis Tag 7, auf der anderen Seite aber auch schon Spättracheotomien ab Tag 8-10.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Tracheotomie existieren zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. Das primäre Outcome in vielen Studien war die Sterblichkeit, die sekundären Endpunkte die Dauer der Beatmungszeit sowie die Aufenthaltsdauer auf der ITS und im Krankenhaus. Weiterhin wurde meist der Einfluss auf die Inzidenz einer ventilator-assoziierten Pneumonie (VAP) und die Dauer der notwendigen Sedierung untersucht.

Beschreibung der Evidenz oder Nennung der Quellleitlinien

Mehrere Meta-Analysen haben versucht diese Studien nach Sichtung der Qualität zusammenfassend zu bewerten [275, 195, 717, 268, 612, 613, 320, 394, 435, 664, 18, 621]. 2015 sind zwei viel diskutierte Meta-Analysen zum Zeitpunkt der Tracheotomie erschienen [621, 318], die auf der Basis der großen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangt sind. Ein Grund hierfür ist sicherlich die Heterogenität der Patientenkollektive und Qualität der Studien. In der Arbeit von Siempos et al. [621] wurden zudem in einer Subgruppenanalyse die drei qualitativ besten Studien der letzten Jahre [676, 693, 760] bezüglich der 1-JahresSterblichkeit zusammengefasst.

In den drei größten und qualitativ guten randomisierten Studien wurde die Frühtracheotomie definiert bis Tag 4 [760]; [693], sowie zwischen Tag 6 und 8 [676]. Keine der drei Studien mit insgesamt 1667 Patienten zeigte einen kurz- oder langfristigen Überlebensvorteil. Selbst ein Vorteil bezogen auf die ventilator-assoziierte Pneumonie konnte in den Studien nicht signifikant nachgewiesen werden. In der vielleicht hochwertigsten Tracheotomiestudie von Young et al. [760] erhielten nur 44% in der Spättracheotomiegruppe überhaupt eine Tracheotomie, womit statistisch jeder zweite Patient bei einer Frühtracheotomie einer nicht notwendigen Prozedur mit spezifischen möglichen Komplikationen zugeführt wird.

Die beiden Meta-Analysen aus dem Jahr 2015 kommen bezüglich der Langzeitsterblichkeit zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Meta-Analyse von Hosokawa et al. hat aus 142 Studien 12 RCTs mit insgesamt 2689 Patienten analysiert [318]. Um die unterschiedlichen Tracheotomiezeitpunkte zu berücksichtigen, wurden die Studien in drei Gruppen eingeteilt. Verglichen wurden die Tracheotomiezeitpunkte bis zum 4. versus nach dem 10. Tag, bis zum 4. versus nach dem 5. Tag sowie bis zum 10. versus nach dem 10. Tag. Es konnte sowohl innerhalb der Vergleichsgruppen als auch zusammengefasst für die Frühtracheotomie mehr Beatmungs-freie Tage (WMD 2.12 (0.94, 3.30), p <0.01, I^2 40%), ein kürzerer ITS-Aufenthalt (WMD -5.14 (-9.99, -0.28), p = 0.04, I^2 96%), eine kürzere Sedierungsdauer (WMD -5.07 (-10.03, -0.10), p <0.05, I^2 99%) als auch eine geringere Langzeitsterblichkeit (> 2 Monate) (OR 0.83 (0.69-0.99), p = 0.04, I^2 0%) nachgewiesen werden. Es wurde eine „Risk of BIAS"-Analyse für alle eingeschlossenen RCTs durchgeführt, die bis auf die Prozedur- und Untersuchungs-bedingte fehlende Verblindung der Patienten, Therapeuten und der Einschätzung des Outcomes, ein niedriges BIAS-Risiko in allen anderen Kategorien bescheinigt.

Die Meta-Analyse von Siempos et al. [621] kam bei gleichem Patientengut hingegen zu dem Schluss, dass nur die Rate an ventilator-assoziierten Pneumonien (Früh vs. Spät, OR 0.6 (0.41-0.9 95%CI, P0.01, I^2 57, Heterogenität moderat) sowie möglicherweise die Beatmungsdauer (MD - 3.61 Tage (-7.00 bis -0.22 95%CI, p 0.04, Heterogenität hoch) durch eine Frühtracheotomie reduziert wurden. Die Sterblichkeit war weder nach 3 Monaten noch nach einem Jahr signifikant unterschiedlich. Der Unterschied der beiden Meta-Analysen bei

gleichem Patientengut war der Endpunkt. In der oben genannten Analyse von Hosokawa et al. wurden die Ergebnisse nach eher unüblichen 2 Monaten analysiert, während Siempos et al. die sonst üblichen 3 und 12 Monate zu Grunde legten. Insbesondere im Hinblick auf die letzten hoch qualitativen Studien ergibt sich keine Evidenz für oder gegen die Frühtracheotomie, selbst die Reduktion der ventilator-assoziierten Pneumonie können einzelne Studien nicht sicher belegen.

In der größten und methodisch hochwertigen, randomisiert-kontrollierten Studie [760] wurde fast die Hälfte aller Patienten in der Spättracheotomiegruppe nicht tracheotomiert, obwohl die Ersteinschätzung in den Händen erfahrener Kliniker lag. Hier wäre es zu einer signifikanten Übertherapie gekommen. Auch bestätigte sich die Reduktion der Ventilator-assoziierten Pneumonie in den neueren Studien mit großer Patientenzahl nicht mehr [760, 676, 693].

Empfehlung

74	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen: Keine Frühtracheotomie bei invasiv beatmeten Patienten	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** Hosokawa K, Nishimura M, Egi M, Vincent JL. Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. Crit Care. 2015 Dec 4;19:424. doi: 10.1186/s13054-015-1138-8.2533 [318] Siempos II, Ntaidou TK, Filippidis FT, Choi AM. Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(2):150–8. [621] Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(15):1483–9 [676] Trouillet JL, Luyt CE, Guiguet M, Ouattara A, Vaissier E, Makri R, et al. Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(6):373–83. [693] Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH, Rowan K, TracMan Collaborators. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. JAMA. 2013; 309(20):2121–9. [760]	
Konsensstärke	Delegierte: 92% Fachgesellschaften: 89%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der einerseits nicht sicheren Nachweise einer verminderten Rate von ventilator-assoziierten Pneumonien bzw. verminderter Beatmungsdauer nach Frühtracheotomie, der nicht sicher nachgewiesenen Effekte auf das Überleben der Patienten, aber andererseits der möglichen schwerwiegenden Komplikationen [625] und einer ggf. signifikanten Übertherapie bei fehlendem Extubationsversuch resultiert der starke Empfehlungsgrad gegen eine Frühtracheotomie bei invasiv beatmeten Patienten. Somit sollte die Entscheidung zum Zeitpunkt der Tracheotomie immer individuell getroffen werden. Die Leitliniengruppe verzichtet aufgrund der selbst in den beiden methodisch hochwertigsten Meta-Analysen unterschiedlich definierten Zeitintervalle für die Bezeichnung Früh – vs. Spättracheotomie bewusst auf eine konkrete Definition der Zeitintervalle, spricht daher die Empfehlung gegen das prinzipielle Konzept einer

Frühtracheotomie aus und betont demgegenüber die Bedeutung der individuellen Entscheidung des Behandlungsteams für jeden einzelnen betroffenen Patienten.

Nennung von Ausnahmen

Ausgenommen von der Empfehlung gegen eine Frühtracheotomie sind invasiv beatmete Patienten, bei denen eine Begrenzung der Dauer des Bedarfes einer invasiven Beatmung bzw. eines zu sichernden Atemweges nicht absehbar ist (vgl. Empfehlung 72).

Für den Tracheotomiezeitpunkt invasiv beatmeter Kindern existieren keine Studien, hier liegt immer eine individuelle Entscheidung zu Grunde.

5.5.3 Methoden der Tracheotomie

Hintergrundinformationen

Die Tracheotomie ist eine der ältesten Operationen in der Medizin und heute einer der häufigsten Eingriffe auf der Intensivstation. Initial diente der operative Zugang zur Trachea der Sicherung des Atemweges bei obstruierenden supraglottischen Tumoren. Mit der Entwicklung der modernen Intensivmedizin gewann die Tracheotomie bei langzeitbeatmeten Patienten eine neue Bedeutung.

Neben der chirurgischen Tracheotomie (ST) etablierten sich in den letzten 30 Jahren verschiedene perkutane Dilatationsverfahren (PDT), die durch Intensivmediziner selbst bettseitig durchführt werden können. Bisher existieren keine einheitlichen Festlegungen oder Empfehlungen, wann welche Methode zu favorisieren ist. Der Anteil an chirurgischen Tracheotomien in der Intensivmedizin wird vor allem bei neurologischen Erkrankungen mit 33-50% angegeben [22, 704].

Die heute praktizierte chirurgische Tracheotomie basiert auf einem von Jackson beschriebenen Verfahren, das die eröffnete Tracheavorderwand in die Hautlefzen einnäht und somit einen primären mukokutanen Übergang schafft (plastisches oder primär epithelialisiertes Tracheostoma) [704]. Als Zugangswege in die Trachea haben sich drei Möglichkeiten etabliert. Eine einfache Längsinzision in der Tracheavorderwand, die Bildung eines U-(Björk)-Lappens oder von lateralen Flügeltüren durch entsprechende Spaltung über ein bis zwei Trachealspangen [327, 423]. Bei allen Methoden erfolgt anschließend die Vernähung mit den Wundrändern.

Der Begriff der perkutanen Tracheotomie wurde von Sheldon et al. erstmals 1955 als alternative Anlage zur chirurgischen Tracheotomie benutzt und durchgeführt [525]. Toy und Weinstein propagierten bereits 1969 die in der Gefäßkanülierung etablierte „Seldinger-Technik" als sicheres Anlageverfahren einer perkutanen Punktionstracheotomie [617]. Als sich zu Beginn der 1980er Jahre die Tracheotomie zunehmend bei langzeitbeatmeten Patienten in der Intensivmedizin durchsetzte, war diese Methodik Vorbild für zahlreiche modifizierte und industriell umgesetzte dilatative Anlagetechniken, die sich bettseitig durchführen ließen und dem kritisch kranken Patienten den Transport in den OP-Saal ersparten.

Jahr	Autor	Beschreibung der Methode
1985	Ciaglia et al. [128]	Bougierung im Durchmesser zunehmende Kunststoffdilatatoren über Seldinger-Draht (multiple dilatation tracheotomy, MDT)
1989 1990	Schachner et al. [591] Griggs et al. [276]	Dilatation mit einer Spreizzange (guide wire dilatation forceps, GWDF)
1997	Fantoni et al. [219]	retrograde Dilatation und Einführung der Trachealkanüle mit Wendemanöver (translaryngeal trachetomy, TLT)
2000	Byhahn et al. [96]	konisch geformter Einschrittdilatator (Blue Rhino™, single-step dilatation tracheotomy, SSDT)
2002	Frova, Quintel [241]	selbstschneidenden Dilatationsschraube (PercuTwist™, rotational dilatation tracheotomy, RDT)
2005	Zgoda etal. [766]	Dilatationsballon (Blue Dolphin™, balloon dilatation tracheotomy, BDT)

Beschreibung der Evidenz oder Nennung der Quellleitlinien

Zum Vergleich chirurgische Tracheotomie versus PDT liegen aktuell zwei Meta-Analysen vor [529, 74]. In der Meta-Analyse von Brass et al. wurden 20 RCT mit insgesamt 1652 Patienten [74] und in der von Putensen et al. nach strengeren Auswahlkriterien 14 RCT mit insgesamt 973 Patienten untersucht [529].

Es fand sich für die perkutane Dilatationstracheostoma, verglichen mit dem chirurgischen Tracheostoma, eine signifikant niedrigere Inzidenz von Stoma-Entzündungen und –Infektionen (RR 0.24, 0.15 – 0.37 95% CI, I^2 0%, moderate Evidenzqualität) [74]. Die Analysen von Putensen et al. ergaben zusätzlich eine signifikant kürzere Prozedurendauer. Die perkutane Tracheotomie führt während der Anlage aber häufiger zu technischen Schwierigkeiten als die chirurgische Tracheotomie. Bei den perkutanen Dilatationsverfahren waren die Ciaglia-Methoden (MDT und SSDT) mit geringeren technischen Anlageschwierigkeiten und geringeren intraoperativen Blutungskomplikationen assoziiert als die alternativen perkutanen Dilatationstechniken. Bezüglich eines erhöhten Risikos für Trachealstenosen oder für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit gab es keine Unterschiede zwischen den perkutanen und den chirurgischen Verfahren. Die PDT ist somit zumindest genauso sicher wie die ST.

Es handelt sich bei der für die Empfehlung zugrunde liegenden Publikationen um qualitativ und quantitativ hochwertige Meta-Analysen. Es wurden über einen großen Zeitraum sehr viele Textquellen gesichtet. Die ausgewählten RCTs unterlagen strengen Ein- und Ausschlusskriterien und wurden nach hinsichtlich eines BIAS-Risikos geprüft. Das BIAS-Risiko ist als niedrig einzustufen. Kritisch zu betrachten ist nur die Inhomogenität der verschiedenen perkutanen Dilatation-Methoden, insbesondre im Zusammenhang mit der Bewertung geringerer Anlageprobleme für die Ciaglia-Methoden (MDT und SSDT) innerhalb der perkutanen Techniken [173]. Die Qualität der Evidenz der in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien hinsichtlich der genannten Outcome-Parameter für beide Meta-Analysen wird als moderat bis gering bewertet.

Sicherheitsrelevante Maßnahmen während und nach Tracheotomie

Bereits seit Beginn der 90er Jahre wird eine bronchoskopische Kontrolle der PDT unabhängig der Methode gefordert [410, 225, 311]. Aber auch unter diesem Monitoring konnten Komplikationen nicht vollständig verhindert werden bzw. wurde unter der Obstruktion des Bronchoskopes ein erhöhter Auto-PEEP mit Airtrapping, hohe Beatmungsdrücke sowie Hyperkapnien und Hypoxie beschreiben. Atemwegsverlust und Nadelperforationen des Bronchoskopes sind theoretisch möglich und bedürfen der besonderen Beachtung [625, 551, 553, 692, 552, 43, 520, 187, 196, 64, 364, 285].

Seit der Erstbeschreibung einer ultraschall-geführten PDT 1999 [659] folgten zahlreiche Publikationen, die in einem Literatur-Review von Alansari et al. zusammengefasst sind und die Sonographie aber vor allem als Alternativmehode zur Bronchoskopie beschrieben [10]. Sowohl diese Analyse als auch die Ergebnisse eines aktuellen RCT von Gobatta et al. zeigt die Gleichwertigkeit der Sonographie verglichen mit der Bronchoskopie in Effektivität und Sicherheit bei der Anlage einer PDT [266]. Einige Autoren haben auch modifizierte Techniken mit beiden bildgebenden Methoden beschrieben, wie beispielsweise die aktuelle Arbeit von Sangwan et al. zeigt [586].

Zur Frage eines Handlungsalgorithmus bei akzidenteller Kanülendislokation liegen keine Untersuchungen vor. Prinzipiell ergibt sich die Problematik einer akzidentellen Dekanülierung in den ersten Tagen nach perkutaner Tracheotomie. Im Gegensatz zum stabilen Kanal des chirurgischen Stomas formiert sich der Stomakanal nach Dilatation erst innerhalb der ersten Woche nach Anlage. Eine Rekanülierung innerhalb dieser Zeit ist oft nicht möglich und es besteht die Gefahr der Blutaspiration. Es bedarf für ein solches Szenario der frühen Kanülendislokation nach Dilatationstracheotomie eines Handlungsalgorithmus zum Komplikationsmanagement. So sollte in diesem Fall eine primäre orotracheale Intubation und Tamponade des Stomakanals sowie die Replatzierung der Trachealkanüle im Intervall unter gleiche Kautelen wie bei der Erstprozedur erfolgen. Ansonsten entspricht das Komplikationsmanagement dem Management des schwierigen Atemweges (vgl. S1-Leitlinie Atemwegsmanagement [173]).

Empfehlung

75	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit der Indikation zur Tracheotomie und fehlenden Kontraindikationen als Methode die Punktionstracheotomie durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **++**	**Literatur:** Putensen C, Theuerkauf N, Guenther U, Vargas M, Pelosi P. Percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill adult patients: a meta-analysis. Crit Care. 2014 Dec 19;18(6):544. doi: 10.1186/s13054-014-0544-7. [529] Brass P, Hellmich M, Ladra A, Ladra J, Wrzosek A. Percutaneous techniques versus surgical techniques for tracheostomy. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Jul 20;7:CD008045. doi: 10.1002/14651858.CD008045.pub2. [74]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

76	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen, die Punktionstracheotomie im Erwachsenenalter unter bronchoskopischer und ggf. zusätzlicher sonographischer Kontrolle durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** Gobatto AL, Besen BA, Tierno PF, Mendes PV, Cadamuro F, Joelsons D, Melro L, Carmona MJ, Santori G, Pelosi P, Park M, Malbouisson LM. Ultrasound-guided percutaneous dilational tracheostomy versus bronchoscopy-guided percutaneous dilational tracheostomy in critically ill patients (TRACHUS): a randomized noninferiority controlled trial. Intensive Care Med (2016) 42:342–351 [266]	
Konsensstärke	Delegierte: 98% Fachgesellschaften: 100%	
77	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen, für den Fall einer akzidentellen Dekanülierung innerhalb der ersten Woche nach perkutaner *Dilatationstracheotomie* ein Komplikationsmanagement zu etablieren.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** Piepho T, Cavus E, Noppens R, Byhahn C, Dörges V, Zwissler B, Timmermann A. S1 Leitlinie: Atemwegsmanagement. Anästh Intensivmed 2015;56:505-523 [173]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der moderaten bis geringen Qualität der Evidenz für einen positiven Einfluss der Anlage eines perkutanen Dilatationstracheostomas auf relevante Outcome-Parameter (kürzere Prozedurdauer, niedrigere Inzidenz von Stoma-Entzündungen und –Infektionen) und fehlendem Hinweis auf relevante Nachteile vergibt die Leitliniengruppe für invasiv beatmete Patienten mit der Indikation zur Tracheotomie eine **schwache Empfehlung** für zugunsten der perkutanen Dilatationstracheotomie unter Berücksichtigung der Kontraindikationen (s.u.).

Trotz fehlender Evidenz vergibt die Leitliniengruppe wegen des Ziels einer möglichst hohen Patientensicherheit als Expertenkonsen eine **starke Empfehlung** für die Durchführung einer PDT unter bronchoskopischer und/oder sonographischer Kontrolle sowie zur Etablierung eines Handlungsalgorithmus bei akzidenteller Kanülendislokation.

Nennung von Ausnahmen und Kontraindikationen

Patienten mit nach Krankenhausentlassung fortbestehender Langzeitbeatmungsindikation

Patienten mit absehbar auch nach Abschluss der Krankenhausbehandlung fortbestehender Indikation zur Langzeitbeatmung sind von Empfehlung 75 ausgenommen. Bei der genannten Patientengruppe sollte eine

auf die individuelle Folgeversorgungssituation abgestimmte Entscheidung im Bezug auf das Tracheotomieverfahren gewählt werden.

Kontraindikationen

Generelle Kontraindikationen für chirurgische und dilatative Tracheotomieverfahren sind schwere Weichteilinfektionen im OP-Gebiet, anatomische Gegebenheiten, die eine Tracheotomie unmöglich machen, schwerste, nicht korrigierbare Gerinnungsstörungen sowie der akute Atemwegsnotfall.

Bei der perkutanen Dilatationstracheotomie sind zusätzlich erschwerte oder unmögliche Intubationsverhältnisse sowie Verletzungen bzw. Instabilitäten der Halswirbelsäule als Kontraindikation anzusehen.

Wegen der Gefahr des Abreißens der Trachea bei der Dilatation ist die Durchführung einer PDT bei **Kindern** kontraindiziert. Die chirurgische Tracheotomie bei Kindern sollte durch eine Längsinzision der Tracheavorderwand und Vernähung der beiden Tracheainzisionsränder mit den Wundlefzen der Haut erfolgen. Eine Exzision aus der Trachealvorderwand soll nicht erfolgen. Dieses Vorgehen minimiert das Risiko einer späteren Stenoseentwicklung. Die Angaben zu Kindern beruhen aufgrund fehlender hochwertiger Evidenz ebenfalls auf einem Expertenkonsens der Leitliniengruppe.

5.6 Medikamentöse Therapien

In der initialen Zusammenstellung der PICO – Fragen zum Themengebiet der medikamentösen Therapien wurden u.a. die Therapie mit Beta-Mimetika und Surfactant, Flüssigkeits- und Transfusiontherapie als relevante Interventionen identifiziert. Die Therapie mit Kortikosteroiden bei Patienten mit ARDS wurde initial nicht berücksichtigt und im späteren Verlauf der Leitlinienentwicklung aufgrund der begrenzten Bearbeitungskapazitäten innerhalb der Leitliniengruppe für die erste Aktualisierung der Leitlinie zurückgestellt.

5.6.1 Beta-2-Mimetika

Autoren: Maximillian Ragaller, Sven Laudi

Hintergrundinformationen

Die Gabe von beta-2 Mimetika kann im ARDS unter anderem zu einer schnelleren Clearance alveolärer Flüssigkeit, vermehrter Surfactant-Sekretion, erhöhter pulmonaler Neutrophilen-Einwanderung und Aktivierung sowie verminderter Produktion einiger proinflammatorischer Zytokine führen [501]. All diese Eigenschaften konnten in in vitro und in vivo Tierexperimeten und zum Teil in Untersuchungen am Menschen gezeigt werden und ihnen ist gemein, dass sie im Rahmen des pathophysiologischen Verständnisses des ARDS potentiell zur Resolution beitragen können. Daher liegt es nahe, dass die Therapie mit beta-2 Mimetika bei Patienten mit ARDS sinnvoll sein könnte. Allerdings konnten die angenommenen positiven Effekte der beta-2 Mimetika Therapie in drei RCTs nicht nur nicht bestätigt werden, sondern teilweise wurde von negativen Effekten berichtet [250, 417, 501].

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Eine Meta-Analyse über drei prospektive, randomisierte, placebo- kontrollierte Studien mit intravenösem oder inhalativen beta-2-Mimetika Salbutamol / Albuterol konnte keinen Vorteil für beta-2-Mimetika als adjuvante Therapie beim ARDS zeigen (28 Tage Sterblichkeit RR 1.04 (0.5-2.16 95%CI), I 83%, p 0.92). Dabei ist zu bemerken das 2 Studien wegen "futility" respektive einer Verminderung der ventilator free days (VFD) in der $ß_2$-Mimetikagruppe abgebrochen wurden [250, 417]. In der Meta-Analyse von Singh et al. wurden in der Gruppe der Beta-2-Mimetika-Behandlung sowohl eine verminderte Zahl beatmungsfreier Tage (MD zugunsten Kontrollgruppe -2.1 (-3.68 bis -0.71 95%CI) p 0.04, I^2 0%) als auch eine organversagensfreier Tage (MD zugunsten Kontrolle -2.04 (-374 is -0.35 95%CI), p 0.02, I^2 0%) nachgewiesen. Darüber hinaus treten in den mit beta-2-Mimetika behandelten Patienten signifikant mehr unerwünschte Ereignisse (Tachykardien und Arrhythmien) auf [628]. Die Qualität der in die Meta-Analyse eingegangen Studien wurde aufgrund niedrigem Bias-Risiko und in Bezug auf die beatmungsfreie Tage und organversagensfreie Tage niedriger Heterogenität als hoch eingeschätzt.

Die aktualisierte Version der Surviving Sepsis Campaign 2016 enthält eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von Beta-2-Mimetika bei Patienten mit ARDS ohne Bronchospasmus (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz) [558].

Empfehlung

78	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen: **Keine** intravenöse und inhalative Gabe von Beta-2-Mimetika zur Prophylaxe oder zur adjunktiven Therapie bei Patienten mit ARDS	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** Singh B et al. $ß_2$-Agonist for the treatment of acute lung injury: A systemic review and metaanalysis Respiratory Care 59 (2) , 288-296, 2014 [628] Gates S et al. Beta-Agonist lung injury trial-2 (BALTI-2): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial and economic evaluation of intravenous infusion of salbutamol versus placebo in patients with acute respiratory distress syndrome. Health Technology Assessment 17 (38), 2013 [250] Matthay MA et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized $ß_2$-Agonist for treatment of acute lung injury. Am J Resp Crit Care Med 184. 561-568, 2011 [417] Perkins GD et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Feb 1;173(3):281-7. [501] Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des fehlenden Nutzens bei gleichzeitigen deutlichen Hinweisen für einen möglichen Schaden durch die Gabe von Beta-2-Mimetika bei **Patienten mit ARDS** und zudem hoher Qualität der zugrundeliegenden Evidenz vergibt die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen diese Therapie.

Nennung von Ausnahmen

Die Empfehlung bezieht sich nicht auf invasiv beatmete Patienten mit einer akuten durch einen Bronchospasmus verursachten Atemwegsobstruktion. Im Falle einer solchen akuten o. akut auf chronischen obstruktiven Störung (Bronchospasmus) bei invasiv beatmeten Patienten besteht die Indikation zur inhalativen Applikationen von Beta-2 Mimetika (z.B. über Vernebler). Hierzu verweisen wir auf die entsprechenden Behandlungsleitlinien für Patienten mit COPD bzw. Asthma bronchiale [88, 87], welche sich zurzeit in Überarbeitung befinden.

Zur Anwendung von Beta-2-Mimetika bei Kindern jenseits der Neugeborenen-Periode mit ARDS kann aufgrund des Fehlens jeglicher Studiendaten keine Empfehlung abgegeben werden.

5.6.2 Surfactant

Autor: Thomas Schaible

Einleitung

Beim ARDS kommt es im Rahmen der Inflammation des Lungenparenchyms zur Flüssigkeitsansammlung und zur Kollapsneigung im Alveolarraum. Dies führt zu reduzierter Lungencompliance, erhöhter Atemarbeit und schwerer Gasaustauschstauschstörung. Beim schweren ARDS stellt exogen zugeführter Surfactant eine potentiell additive Intervention dar. Surfactant wird in den Typ II Alveolarzellen gebildet und besteht aus 90% Phospholipiden und 10% Surfactant spezifischer Proteine. Surfactant verhindert den Alveolarkollaps und hat eine Bedeutung in der unspezifischen Immunabwehr. Beim ARDS kommt es zur Surfactant-Dysfunktion durch die Hemmung der Surfactant – Bildung und Surfactant - Wirkung vermutlich verursacht durch lokale Inflammationsprozesse. Dieser pathophysiologische Mechanismus ist die Rationale für eine Substitution mit Surfactant.

Als gesondertes Krankheitsbild, welche zu einem akuten respiratorischen Versagen führt, ist im frühen Kindesalter die Bronchiolitis zu nennen, welche eine invasive Beatmung notwendig macht. Hier könnte die Surfactanttherapie ebenso dazu beitragen, die Oxygenierung und die Beatmungsdauer zu reduzieren. Die neonatalen Atemstörungen sind in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt.

Beschreibung der Evidenz
Erwachsene mit ARDS:
In 3 Meta-Analysen mit eingeschlossenen 9 RCTs konnten durch die Surfactant-Behandlung keinen Effekt auf Sterblichkeit nachgewiesen werden. In der größten Meta-Analyse von Meng in 2012 sind in der Interventions-und Kontrollgruppe ca. 1300 Patienten eingeschlossen: Es ließ sich keine Sterblichkeitssreduktion gegenüber konventioneller Beatmung ohne Surfactant nachweisen, auch hinsichtlich der Beatmungsdauer ergaben sich keine Vorteile durch die Anwendung von Surfactant. Eine Besserung der PaO_2/FiO_2 ratio als sekundäre Outcomevariable konnte nur nach 24 Stunden und nur in einem Teil der Studien nachgewiesen werden, dieser Effekt war jedoch nach 120 h nicht mehr nachweisbar.

Eine große Heterogenität der Ergebnisse wird verursacht durch die unterschiedlichen Surfactantpräparationen (natürliches Surfactant oder synthetisches Surfactant mit unterschiedlichem oder sogar ohne Proteinzusatz in 2 Studien). Weiterhin wurde in 2 von insgesamt 9 relevanten Studien Surfactant als Aerosol appliziert, während den restlichen Studien die klassische intratracheale Applikation erfolgte.

In 4 Studien wird über „adverse events“ berichtet. Probleme mit respiratorischer Verschlechterung oder Bradykardie sind im Rahmen der Applikation berichtet. Weiterhin kann es zu anderen schwerwiegenden Ereignissen wie Kreislaufdepression kommen. Die Sterblichkeit war hierdurch jedoch nicht signifikant negativ beeinflusst worden.

Die Qualität der Evidenz ist aufgrund der Heterogenität als moderat einzustufen, die Wahrscheinlichkeit aus neuen Studien divergierende Ergebnisse zu erhalten ist eher als eher gering anzusehen.

Kinder jenseits der Neugeborenenperiode:

In einer Meta-Analyse von Duffett über 6 Studien aus dem Jahr 2007 wurde für die Anwendung von Surfactant eine Reduktion der Sterblichkeit in einer heterogenen Gruppe von Kindern mit akutem respiratorischen Versagen nachgewiesen. Weiterhin war die Surfactanttherapie assoziiert mit mehr „ventilator free days“ und auch mit einer kürzeren Beatmungsdauer.

Im Gegensatz zur Anwendung bei Erwachsenen wurden auch keine relevanten schweren Zwischenfälle im Rahmen der Anwendung beobachtet. Jedoch kommen die Daten der zu dieser Frage angefertigten Meta-Analyse lediglich aus 3 Studien, einer größeren und zwei kleineren mit zusammen 116 Kindern im Therapiearm und 110 Kindern im Kontrollarm. Auch eine Subgruppenanalyse um die optimale Dosis, das optimale „timing“ und die zugrunde liegende ARDS auslösende Diagnose, welche das beste Ansprechen zeigt zu beschreiben, ist aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht möglich.

Im Jahr 2013 wurde durch Willson et al. eine Multicenter-RCT mit der Anwendung von natürlichem Surfactant aus Rinderlunge bei 53 Kindern und 56 Kontrollen mit einer direkten Lungenschädigung veröffentlicht, in der die positiven Effekte aus der Meta-Analyse von 2007 nicht bestätigt wurden. Das lässt vermuten, dass die positiven Effekte von Surfactant eher bei Kindern mit indirekter, homogener Lungenschädigung zu erwarten sind oder dass die applizierte Dosierung des Surfactants bei Kindern mit direkter Lungenschädigung zu gering war.

Für Kinder, welche aufgrund einer Bronchiolitis invasiv beatmet werden müssen, wurde auf Grundlage von 3 RCTs mit ingesamt 79 pädiatrischen Patienten eine Meta-Analyse durchgeführt [330]. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die Qualität der Evidenz als moderat eingeschätzt. Sowohl hinsichtlich der Behandlungsdauer auf der Intensivstation als auch der Oxygenierung und der CO_2-Elimination ließen sich Vorteile durch die Surfactant-Therapie in dieser Patientengruppe nachweisen.

Empfehlung

79	Empfehlung	2017
Stark	Wir empfehlen: Kein Einsatz von Surfactant beim ARDS des Erwachsenen	
Qualität der Evidenz **+++**	Literatur: Meng H, Sun Y, Lu J et al (2012) Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. A meta-analysis of 9 clinical trials. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 26(5): 849–856. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006 [434] Zhang L-N, Sun J-P, Xue X-Y et al (2013) Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults. A systematic review and meta-analysis. Experimental and therapeutic medicine 5(1): 237–242. doi: 10.3892/etm.2012.746 [768] Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R et al (2006) Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome. Results of a meta-analysis. Critical care (London, England) 10(2): R41. doi: 10.1186/cc4851 [152]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

80	Empfehlung	2017
Schwach dafür	Wir schlagen vor, die Therapie mit natürlichen Surfactantpräparaten beim ARDS im Kindesalter nur im Rahmen von kontrollierten Studien vorzunehmen.	
Qualität der Evidenz **+**	Literatur: Duffett M, Choong K, Ng V et al (2007) Surfactant therapy for acute respiratory failure in children. A systematic review and meta-analysis. Critical care (London, England) 11(3): R66. doi: 10.1186/cc5944 [194] Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R et al (2013) Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 14(7): 657–665. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182917b68 [731] Jat KR, Chawla D (2015) Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. The Cochrane database of systematic reviews(8): CD009194. doi: 10.1002/14651858.CD009194.pub3 [330]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Erwachsene mit ARDS:

Aufgrund des in 2 unabhängigen Meta-Analysen nicht nachweisbaren Vorteils einer Therapie mit Surfactant für Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen und des erhöhten Komplikationsrisikos durch die Intervention wird bei diesen Patienten die Anwendung von exogenem Surfactant **nicht** empfohlen.

Kinder jenseits des Neugeborenenalters

Aufgrund der möglichen positiven Effekte auf die Oxygenierung bei bisher fehlendem Nachweis klinisch relevanter Nebenwirkungen in der Anwendung bei pädiatrischen Patienten wird eine schwache Empfehlung für eine jedoch nur im Rahmen von kontrollierten Studien vorzunehmende Anwendung von Surfactant beim ARDS im Kindesalter und bei der Bronchiolitis im Säuglingsalter abgegeben.

Nennung von Ausnahmen/Patientengruppen

Eine weitere Erforschung der Subgruppen mit gutem Ansprechen (homogene Lungenschädigung wie Ertrinkungsunfall) sollte durch die Einführung eines ARDS-Registers bei Kindern erfolgen.

5.6.3 Restriktive Volumentherapie

Autoren: Sven Laudi, Falk Fichtner

Einleitung

Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und insbesondere Patienten mit ARDS weisen häufig Komorbiditäten (akutes Nierenversagen, Herzinsuffizienz, Sepsis etc.) auf, welche per se (z.B. akutes Nierenversagen) oder durch die ggf. notwendigen Therapien (z.B. initiale Volumensubstitution im septischen Schock) zu einer (teilweise extrem) positiven Flüssigkeitsbilanz führen. Die dadurch entstehenden Flüssigkeitseinlagerungen im Interstitium bzw. im Pleuraspalt können die Gasaustauschfunktion der Lunge erheblich einschränken. Eine aktuelle internationale Observationsstudie an 1808 Patienten mit Sepsis weist eine Zunahme der Sterblichkeit mit Höhe der kumulativen Flüssigkeitsbilanz am 3. Tag nach Aufnahme nach [585]. Bei Patienten mit ARDS wurde der Effekt einer restriktiven Flüssigkeitstherapie in mehreren Studien untersucht, welche im Folgenden beschrieben werden.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie.

In einer Meta-Analyse der Cochrane Kollaboration aus dem Jahr 2016 erfolgte eine umfassende Analyse und Bewertung der Evidenz zur Fragestellung „Restriktive vs. Liberale Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit ARDS“ [622]. Dieser Studie ist die GRADE-Methodik zugrundegelegt. Eingeschlossen wurden Studien, welche bei Erwachsenen o. Kindern 2 o. mehrere Flüssigkeitsregime in der Therapie von Patienten mit Sepsis, SIRS o. ARDS untersuchten. Ausgeschlossen wurden dabei jene Arbeiten, welche nur die initiale Phase der Volumentherapie („[...] resuscitation phase of critical illness [...]“) abbildeten o. in denen die Volumentherapie nur ein Teil einer komplexen hämodynamischen Behandlungsstrategie war.

In die Meta-Analyse wurden insgesamt 11 RCTs mit kumulativ 2051 Patienten eingeschlossen, wovon 5 Studien nur ARDS – Patienten untersuchten. Die methodische Qualität der Studien wurde als moderat eingeschätzt, insbesondere ist bei einigen Studien ein Bias aufgrund fehlender Verblindung anzunehmen. Bezüglich des durch die Leitliniengruppe formulierten kritischen Endpunktes Sterblichkeit wurde in der Meta-Analyse kein Unterschied zw. einer restriktiven und einer liberalen Flüssigkeitstherapie nachgewiesen (RR 0.92, 95%CI 0.82 – 1.02, n=2051, I^2 0%). Die Subgruppen-Analyse der Studien, welche nur ARDS – Patienten einschlossen, wurde in ihrem Ergebnis von der FACTT-Studie [727] dominiert (n=1000 Patienten), wies ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach (RR 0.91, 95% CI 0.77 – 1.07, I^2 0%). Die Qualität der Evidenz schätzten die Autoren der Meta-Analyse aufgrund des genannten Bias, der erheblichen Unterschiede zw. den untersuchten Populationen und Behandlungsregimen als sehr niedrig ein. Insbesondere die Variabilität der Behandlungsregime ist bemerkenswert, die jeweilig für die restriktiven bzw. liberalen Behandlungsgruppen erzielten Flüssigkeitsbilanzen unterscheiden sich zwischen den Studien erheblich, vergleicht man zudem die Bilanzen restriktiver Regime mit denen liberaler Regime andere Studien liegen zudem sogar erhebliche Überlappungen vor.

Von der Leitliniengruppe wurden als weitere kritische Endpunkte die beatmungsfreien Tage/Beatmungsdauer sowie die Behandlungsdauer auf der Intensivstation definiert. Die Meta-Analyse

schloss für die Fragestellung der Effekte auf beatmungsfreie Tage 7 Studien ein und wies eine erhöhte Anzahl beatmungsfreier Tage in der Gruppe der restriktiven Flüssigkeitstherapie bei insgesamt niedriger Heterogenität der Studienergebnisse nach (Mean Difference (Restriktiv vs. Liberal) + 1,82 Tage, 95%CI [0.53; 3.1]), I^2 9%). Die Analyse zur Dauer der Intensivstationsbehandlung (ICU-LOS) zeigt dazu passend eine Reduktion der ICU-LOS – Tage im Zusammenhang mit einem restriktiven Flüssigkeitsregime bei jedoch hoher Heterogenität der Studienergebnisse (Mean Differenz (Restriktiv vs. Liberal) – 1.88 Tage, 95% CI [-3.64 ; -0.12] n=892, $I^2$75%). Die FACTT-Studie gab als Outcome ICU-free days an und wies hier ebenfalls einen Vorteil der konservativen Behandlungsgruppe nach. Zu diesem Endpunkt bewerteten die Autoren der Analyse die Qualität der Evidenz erneut aufgrund der eingeschränkten Verblindungen sowie der Unterschiede zw. den untersuchten Populationen und den angewandten Behandlungsregimen als niedrig.

Als mögliche Risiken einer restriktiven Flüssigkeitstherapie wurde die Ausbildung eines prärenalen Nierenversagens sowie u.a. die kognitive Funktion betrachtet. Für beide Endpunkte wurde jedoch aufgrund fehlender Datenmenge und - qualität keine Meta-Analyse durchgeführt. Die Studien, welche den Endpunkt akutes Nierenversagen erfassten, enthielten jedoch keinen Nachweis einer erhöhten Inzidenz in der Gruppe mit restriktivem Flüssigkeitsregime. Währenddessen wurde für den durch die Leitliniengruppe als wichtig bewerteten Endpunkt kognitives Defizit in einer posthoc-Analyse aus den Daten der FACTT-Studie die restriktive Flüssigkeitstherapie als unabhängiger Risikofaktor für eine kognitive Einschränkung nach 12 Monaten identifiziert [445]. Demgegenüber berichtet eine weitere eingeschlossene Studie von einer besseren kognitiven Leistung der Patienten mit restriktivem Flüssigkeitsregime [718]. Für die beiden ein mögliches Risiko der restriktiven Flüssigkeitstherapie abbildenden Endpunkte bewerteten die Autoren der Meta-Analyse die Qualität der Evidenz als sehr niedrig.

Insgesamt problematisch bleibt, dass die Wahl des Zeitpunkts für den Beginn der Flüssigkeitsrestriktion bisher kaum adressiert wurde und somit als entscheidende offen Frage verbleibt. Weiterhin unklar bleibt ebenso das optimale Ausmaß einer Flüssigkeitsrestriktion sowie die optimalen Interventionen zum Erreichen eines entsprechenden Flüssigkeitsbilanzziels.

In der Recherche zu nationalen und internationalen Leitlinien wurden die S2k-Leitlinie: „Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter“ [259] sowie die „Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with ARDS“ [131] identifiziert. In der Leitlinie zum ARDS im Kindesalter, welche bislang noch nicht den S3- Kriterien entspricht, schlägt die Leitliniengruppe vor: „[...] Eine knappe Bilanzierung mit Hilfe von Diuretika sollte angestrebt werden, dabei sollte jedoch eine hypovolämische Kreislaufdepression vermieden werden [...]“. Der Vorschlag entspricht einer Expertenempfehlung, die Leitlinie befindet sich aktuell in Überarbeitung [259]. Die 2016 veröffentlichte Leitlinie der SSAI adressiert für Patienten mit ARDS u.a. gezielt unter Anwendung der GRADE-Methodik die Fragestellung zur restriktiven Flüssigkeitstherapie und gibt eine schwache Empfehlung („suggest“) für eine Flüssigkeitsrestriktion bei Patienten im ARDS ab [131]. In der aktualisierten Version der Surviving Sepsis Campaign Leitllinie wird eine starke Empfehlung für die Anwendung eines restriktiven („conservative“) Volumenmanagements bei Patienten mit sepsis-bedingtem ARDS ohne Zeichen der Gewebsminderperfusion gegeben (starke Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz) [558], die Autoren

geben als wesentliche zugrundeliegende Evidenz die obenangeführte RCT von Wiedemann et al [727] und gehen auf die hier analysierte Meta-Analyse [622] nicht ein.

Empfehlung

81	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz (einschließlich Patienten mit ARDS) ein restriktives Flüssigkeitsregime anzuwenden.	
Evidenzgrad **+++**	Literatur: Silversides JA: 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, 2017 Intensive Care Med DOI 10.1007/s00134-016-4573-3 [622] Wiedemann HP, Wheeler AP, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 354:2564–2575 [727] Claesson J., Freundlich M., Gunnarsson I., Laake J. H., Møller M. H., Vandvik P. O., Varpula T., Aasmundstad T. A..Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2016. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 60 (2016) 697–709 [131] AWMF S2k-Leitlinie: „Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter“ AWMF Reg. Nr. 024/017 [259] Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558]	
Konsensstärke	Delegierte: 95% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund des für die durch die Leitliniengruppe als kritisch eingeschätzten Outcome-Variablen ITS-Behandlungsdauer und Beatmungszeit nachgewiesenen positiven Effekte einer restriktiven Flüssigkeitstherapie bei Patienten mit ARDS und dagegen fehlender sicherer Hinweise für relevante Risiken vergibt die Leitliniengruppe trotz der insgesamt niedrigen Qualität der zur Verfügung stehenden Evidenz eine schwache Empfehlung für die Anwendung eines restriktiven Flüssigkeitsregimes für Patienten mit akutem respiratorischen Versagen. Die Ausweitung der Empfehlung von Patienten mit ARDS auf Patienten mit akutem respiratorischem Versagen begründet die Leitliniengruppe damit, dass die Daten der zugrundeliegenden Meta-Analyse auch aus Studien an Patienten mit Sepsis ohne ARDS entnommen wurden und insgesamt mehr Nutzen als Schaden durch eine restriktive Flüssigkeitstherapie nach initialer Stabilisierung für diese allgemeine Patientengruppe zu erwarten ist.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Patienten in der initialen Phase einer Sepsis, Patienten mit Hypovolämie

Patienten in der initialen Phase einer Sepsis, Patienten mit septischem Schock mit Zeichen der Hypovolämie sowie Patienten mit einer Hypovolämie anderer Ursachen sind von der Empfehlung einer restriktiven Flüssigkeitstherapie ausgenommen.

Entscheidend, aber bisher ungeklärt, ist die Frage, ab welchem Zeitpunkt insbesondere bei Patienten mit septischen Schock ein restriktives Flüssigkeitsregime zum Therapieziel werden sollte.

Kinder jenseits der Neugeborenenperiode

Die Meta-Analyse schließt nur eine RCT Kinder (3-144 Monate) ein, welche ein hohes Bias-Risiko aufwies und deren Studienteilnehmer eine Sepsis hatten. Für die Fragestellung für pädiatrische Patienten mit akutem respiratorischem Versagen ist auf dieser Grundlage nur ein Expertenkonsens möglich. Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode folgt die Leitliniengruppe daher der oben angeführten Empfehlung aus der S2k-Leitlinie. Kritisch zu diskutieren, und im Einzelfall bzgl. Nutzen und Risiko zu evaluieren, bleibt jedoch die dort zur Umsetzung eines restriktiven Flüssigkeitsregimes vorgeschlagene Diuretikatherapie.

5.6.4 Transfusion von Erythrozyten - Konzentraten

Autoren: Onnen Mörer, Bernd Schönhofer

Hintergrundinformation

Eine Anämie ist bei kritisch kranken Patienten häufig und mit einem negativen Outcome vergesellschaftet [40, 99, 588, 346, 740, 370, 741]. Es ist versucht worden, mittels des Anhebens der erniedrigten Hb-Konzentrationen dies negative Outcome wiederum positiv zu beeinflussen. Allerdings ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten selbst mit möglichen negativen Folgen verbunden, sodass geklärt werden muss, wann und unter welchen Umständen die Risiken der Anämie die Risiken einer Transfusion übersteigen und wann umgekehrt die Risiken, die mit einer Tranfusion assoziiert sind, die Risiken der Anämie überwiegen und somit eine Transfusion nicht gerechtfertigt ist. Transfusionen können zudem mit dem Ziel erfolgen, das Sauerstoffangebot zu optimieren und damit die Gewebeoxygenierung zu verbessern, wenn der Sauerstoffbedarf aufgrund erniedrigter Hb-Werte nicht gedeckt werden kann [355, 719]. Allerdings ist die Wertigkeit der Erythrozyten bezüglich ihrer Sauerstoff-Transportfähigkeit nicht unumstritten [224, 442, 715]. Die Risiken einer allogenen Erythrozytentransfusion [715, 295, 748, 132, 672, 673, 619, 199, 269, 340, 771, 751, 247, 464, 535] sind gegenüber den Vorteilen abzuwägen, insbesondere, da eine transfusions-assoziierter Morbidität dosisabhängig ist [229]. Ab welcher Schwelle (Transfusionstrigger) Transfusion erfolgen und welche Zielwerte angestebt werden sollen, wird kontrovers diskutiert. Die Definition eines restriktiven oder liberalen Transfusionstriggers variiert. In der Regel wird „restriktiv“ über einen Hb-Wert kleiner 7-8 g/dl oder Hämatokritwerten kleiner 25% definiert. Nationale und internationale Leitlinien

verschiedener Fachgesellschaften empfehlen ein konservatives Vorgehen und damit restriktiven Transfusionstrigger bei der Indikationsstellung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) [522, 100, 534, 164].

Transfusionstrigger bei invasiv beatmeten kritisch kranken Patienten

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie.

Grundsätzlich folgen wir der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer [30] und den Empfehlung aktueller Leitlinien [522, 100, 164], einen zurückhaltende Umgang mit Bluttransfusionen anzustreben. In der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer werden Hb-Bereiche definiert ((Hb≤6g/dl (<3,7 mmol/l); Hb>6-8 g/dl (<3,7-5,0 mmol/l) Hb 8-10 g/dl (<5,0-6,2 mmol/l), Hb>10g/dl (>6,2 mml/l)), zu denen Bewertungen abgeben werden. Bei Hb-Werten <6g/dl (<3,7 mmol/l) wird, unabhängig von der Kompensationsfähigkeit oder dem Vorliegen von Risikofaktoren, von den Autoren i.d.R. die Transfusion empfohlen, wobei auch darauf hingewiesen wird, dass im Einzelfall auch niedrigere HB-Konzentrationen toleriert werden können. Auf der anderen Seite wird bei einem Hb >10g/dl (>6,2 mml/l)) keine Transfusion empfohlen, ebenfalls mit der Einschränkung, dass im begründeten Einzelfall davon abgewichen werden könne. Im Fall akiver Blutung wird darauf hingewiesen, dass man sich in dieser Situation nicht an der Hb-Konzentration als Transfusionstrigger orientieren solle.

Von der aktualisierten Surviving Sepsis Campaign wird (nach GRADE-Systematik) eine starke Empfehlung abgegeben, bei Erwachsenen mit Sepsis eine Transfusion von Erythrozyten nur bei einem Abfall des Hb unter 7.0 g/dL vorzunehmen (starke Empfehlung, hohe Qualität der Evidenz) [558]. Allerdings werden Patienten mit Zeichen einer Gewebshypoperfusion, myokardialer Ischämie, schwerer Hypoxämie oder akuter Blutung von dem restriktiven Transfusionkonzept ausgeschlossen, ohne für dieses Patientenkollektiv einen alternativen Transfusionstrigger vorzuschlagen. In einer 2012 publizierten und 2016 aktualisierten Cochrane Analyse wurden Daten von insgesamt 12587 Patienten aus 31 Studien ausgewertet [101]. Aus dieser Analyse geht hervor, dass eine liberale Strategie weder zu einer Verkürzung der Liegedauer führt, noch zu einer Reduktion der Krankenhaussterblichkeit. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass es keine höherwertigen Studien gibt, die auschließlich beatmungspflichtige Patienten mit akuter respiratorischer Dekompensation untersucht haben. Erschwerend kommt hinzu, dass unser betrachtetes Patientenkollektiv mit akuter respiratorischer Insuffizienz sehr heterogen ist (unterschiedliche Ursachen und Schweregrade des respiratorischen Versagens, einfache vs. schwierige Entwöhnung von der Beatmung).

Die einzige Studie, die alleinig beatmete Patienten untersucht hat [291], stellt eine Subgruppenanalyse des sogenenanten TRICC-Trial (Transfusion Requirements in Critical Care trial) dar [292]. Nachdem diese prospektive, randomisierte-kontrollierte multizentrische Studie keinen Überlebensvorteil bei Anwendung eines liberalen Transfusionstrigger aufzeigte, wurde an insgesamt 711 beatmeten kritisch kranken Patienten untersucht, ob ein restriktives Transfusionsregime (*Transfusion bei einem Hb 7,0; Ziel: 7,0 – 9 g/dl)* einem liberalen Transfusionsregime *(Transfusion bei einem Hb von <10,0g/dl, Ziel: 10,0 -12,0 g/dl)* unterlegen ist. In wesentlichen Outcome-Variablen (Beatmungsdauer: 8,3 vs. 8,3 p=0.48, Beatmungsfreie Tage 17,5 vs. 16,1, p=0.09, erfolgreiches Weaning: 82 vs. 78%, p=0.35) zeigte ein liberales Transfusionskonzept keine

Vorteile. Weder die Intensiv- noch die Krankenhaus-, 30- oder 90-Tage Sterblichkeit wurden mit einem liberalen Transfusionsregime signifikant verbessert.

Empfehlung

82	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen bei invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ein restriktives Transfusionsregime vor, mit dem eine Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 9 g/dl (4,34 – 5,59 mmol/l) angestrebt wird.	
Evidenzgrad **+**	Literatur: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten,4. überarbeitete Auflage 2009, Deutscher Ärzte-Verlag, ISBN 978-3-7691-1269-6 [534] Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558] Carson JL, Stanworth SJ, Hebert PC: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2016; Oct 12; 10 CD002042 [101] Hebert PC, Blajchman, MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, Schweitzer I. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? Chest 2001; 119: 1850-1857 [291] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. N Engl J Med 340:409–417 [292]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Trotz der unzureichenden Evidenz für das beschriebene Patientenkollektiv der invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz hat die Leitliniengruppe in Abwägung von Nutzen und Schaden eine schwache Empfehlung vergeben, da ein Nutzen für die überwiegende Mehrzahl der Patienten angenommen wird.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Patienten mit Hinweis auf eine unzureichende Kompensation der Anämie, Patienten, bei denen eine extrakorporale Membranoxygenierung zum Einsatz kommt und Patienten während der Entwöhnung von der Beatmung, werden im Folgenden gesondert betrachtet.

Einsatz physiologischer Transfusionstrigger bei invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz

Hintergrundinformation

Die Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer empfehlen den Einsatz physiologischer Transfusionstrigger (Tab. 1), die eine eingeschränkte Kompensationsfähigkeit anzeigen sollen und eine Abweichung vom restritkiven Transfusionstrigger begründen. Damit erfolgt die Indikationsstellung patientenindividuell unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes und nicht alleine auf der Basis des Hb-Wertes [534].

Kardio-pulmonale Symptome	**Ischämietypische EKG-Veränderungen**
• Tachykardie	• neu auftretende ST-Senkungen oder -Hebungen
• Hypotension	• neu auftretende Rhythmusstörungen
• Blutdruckabfall unklarer Genese	
• Dyspnoe	
Neu auftretende regionale myokardiale Kontraktionsstörungen in der Echokardiografie	
Globale Indices einer unzureichenden Sauerstoffversorgung	
• Anstieg der globalen O_2-Extraktion > 50%	
• Abfall der O_2-Aufnahme um > 10% vom Ausgangswert	
• Abfall der gemischtvenösen O_2-Sättigung < 50%	
• Abfall des gemischtvenösen PO_2 < 32 mmHg	
• Abfall der zentralvenösen O_2-Sättigung < 60%	
• Laktazidose (Laktat > 2 mmol/l + Azidose)	

Tab. 5.6.4: Physiologische Transfusionstrigger können bei laborchemisch gesicherter Anämie und erhaltener Normovolämie auf eine anämische Hypoxämie hinweisen (modif. Nach [534]).

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Das Konzept einer differenzierten Indikationsstellung, unter Berücksichtigung klinischer Symptome wurde in kleineren Studien untersucht [475, 697]. Auch die Leitlinie der American Association of Blood Banks schlägt vor, neben dem Hb-Wert auch klinische Symptome zu berücksichtigen [522]. Die Evidenz, die ein solches Konzept stützt, ist allerdings schwach und der Stellenwert der einzelnen Variablen in ihrer Relevanz unzureichend untersucht. Einzig die FOCUS Studie (Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair) bezog klinische Symptome in die Eintscheidung zur Transfusion mit ein [102]. In diesem RCT wurden insgesamt 2016 Patienten eingeschlossen und erhielten Transfusionen bei einem Hb <8 g/dL bzw. optional bei Vorliegen von Symptomen (restriktive Gruppe) oder mit dem Ziel einen Hb ≥10 g/dL aufrecht zu erhalten (liberale Gruppe). Im Vergleich zur restriktiven Gruppe (4,3%) lag die 30-Tage Sterblichkeit der liberalen Transfusionsgruppe bei 5,3% (OR 1,23 CI [0,71;2,212]). Nach 60 Tagen betrug die Sterblichkeit in der liberalen Transfusionsgruppe 7,6 % gegenüber 6,6% in der restriktiven Transfusionsgruppe (OR 1,17, CI [0,75;1,83]). Obschon es sich bei den eingeschlossenen Patienten um Risikopatienten handelte (mittleres Alter 81.6 Jahre, Anteil kardiovaskulärer Vorerkrankungen 62.9%), war somit eine liberale Strategie nicht überlegen.

Allerdings erhielten in der restriktiven Gruppe 14,1% Transfusionen auf der Basis klinischer Symptome (physiologische Transfusionstrigger: Tachykardie, Hypotension, thorakale Schmerzen).

Empfehlung

83	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz physiologische Transfusiontrigger bei der Indikationsstellung für eine Transfusion zu berücksichtigen.	
Evidenzgrad **-** **Expertenkonsens**	Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten,4. überarbeitete Auflage 2009, Deutscher Ärzte-Verlag, ISBN 978-3-7691-1269-6 [534] Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med 2012;157:49–58 [100] Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al; FOCUS Investigators. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med. 2011;365:2453-62. [102]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der indirekten Evidenz für das in der Leitlinie behandelte Patientenkollektiv, die sich aus vorliegenden Studien für andere Patientengruppen und den Leitlinien ableiten lässt, hat die Leitliniengruppe eine schwache Empfehlung auf Grundlage eines Expertenkonsens für die Verwendung der aufgeführten Transfusionstrigger bei invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz ausgesprochen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Patienten, bei denen eine extrakorporale Membranoxygenierung zum Einsatz kommt und Patienten während der Entwöhnung von der Beatmung werden im Folgenden gesondert betrachtet.

Transfusionstrigger bei ARDS – Patienten mit ECMO - Therapie

Hintergrundinformation

Patienten, bei denen zur Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung und CO_2-Elimination extrakorporale Verfahren zum Einsatz kommen, fallen in die Kategorie, die von der Anwendung eines restriktiven Transfusionstriggers ausgeschlossen wurden [164]. Der Sauerstoffgehalt des über die ECMO oxygenierten Blutes ist abhängig vom Hb-Wert. Das Sauerstoffangebot, das über den extrakorporalen Membranoxygenator generiert wird, wird maßgeblich über Sauerstoffgehalt und ECMO-Blutfluss definiert. Das Gesamtsauerstoffangebot wiederum ist abhängig vom Anteil des ECMO-Blutfluss am gesamten HZV und damit auch abhängig davon, welchen (Rest-) Anteil die Lunge am Gasaustausch hat [642, 487]. Eine

Anhebung des Hb führt entsprechend zu einer Verbesserung des Sauerstoffangebots [595]. Die ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) empfiehlt, den Hämatokrit auf einem hohen Niveau (>40%) zu halten (Hb 12-14 g/dL, 7,45 – 8.69 mmol/l), um ein optimales Sauerstoffangebot mit dem niedrigst möglichen Blutfluss sicherstellen zu können [218]. Diese Empfehlung basiert einzig auf der pathophysiologischen Rationale und ist eine Expertenmeinung. Es gibt bisher keine kontrollierten prospektiven Studien bei ECMO-Patienten zur Frage des Transfusionstriggers.

Beschreibung der Evidenz

Ob es einen Grenzwert gibt, ab dem die Nachteile eines höheren ECMO-Pumpenfluss klinisch (Outcome-) relevanter sind, als die Nachteile zusätzlicher Tranfusionen, wurde bisher nicht untersucht. Auch gibt es keine Untersuchungen, die den geeigneten Transfusionstrigger für das Weaning von der ECMO-Therapie prüfen. Somit lässt sich nur ableiten, dass bei fortgesetzter Hypoxämie unter ECMO-Therapie eine Anhebung des Hb erwogen werden sollte. Gleichzeitig gilt auch für ECMO-Patienten, dass erhöhte Transfusionsraten mit einem negativen Outcome vergesellschaftet sind [635]. In retrospektiven Analysen wurden die Auswirkungen eines konserativen Transfusionsregimens bei Patienten mit schwerem hypoxämischen respiratorischen Versagen und ECMO-Therapie untersucht [7, 712]. Agerstrand et al. setzten bei 24 Patienten ein Protokoll ein, das einen Transfusionstrigger bei einem Hb <7 g/dl, eine niedrigdosierte Antikoagulation und eine Autotransfusion des Blutes aus dem ECMO-Kreislauf bei Dekanülierung beinhaltete [7]. Nur 63% der Patienten erhielten während der ECMO Therapie (Median 9 Tage) Transfusionen und der Median lag bei einem EK (Range: 1-3). Das Outcome der Patienten (Krankenhausüberleben 73,7%) war vergleichbar mit anderen Studien. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Voelker et al. [712], die in ihrer retrospektiven Analyse 18 Patienten mit schwerem ARDS einschlossen.

Empfehlung

84	Empfehlung	2017
Schwach	Wir schlagen vor, bei Patienten unter ECMO-Therapie den Hb-Wert nicht grundsätzlich auf >10 g/dL (6.21 mmol/l) anzuheben.	
Evidenzgrad **-** **Expertenkonsens**	Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, Bacchetta MD, Brodie D Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. Ann Thorac Surg. 2015, 99(2):590-5. [7] Voelker MT, Busch T, Bercker S, Fichtner F, Kaisers UX, Laudi S Restrictive Transfusion Practice During Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. Artif Organs. 2015 Apr;39(4):374-8 [712] Smith AH, Hardison DC, Bridges BC, Pietsch JB Red blood cell transfusion volume and mortality among patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 2013; 28(1) 54–60 [635]	
Konsensstärke	Delegierte: 97% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Für die Abweichung von der Empfehlung der Bundesärztekammer (Keine Empfehlung zur Transfusion bei einem Hb-Wert >10 g/dL (6.21 mmol/l)) gibt es derzeit keine Evidenz. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich bei sehr niedriger Evidenz ableiten, dass ein restriktives Transfusionsregimen bei (einem Teil der) ECMO-Patienten anwendbar scheint. Bei ECMO-Patienten, bei denen eine niedrige SaO_2 und DO_2 trotz maximalen ECMO-Fluss fortbesteht oder eine relevante Hämolyse verursacht wird, kann die Anhebung des Transfusionstriggers allerdings dazu beitragen, das Sauersotffangebot zu verbessern und die Reduktion der ECMO-Blutflussraten zu ermöglichen. Obschon allerdings das über die ECMO erzeugte Sauerstoffangebot abhängig von der Hb-Konzentration ist, gibt es keine Daten, die zeigen, dass die Anwendung eines liberalen Transfusionkonzeptes das Outcome verbessert. Wir schlagen daher im Sinne eines Expertenkonsens vor, auch bei ECMO-Patienten ein differenziertes Transfusionskonzept zu nutzen, das neben den o.g. Transfusionstriggern auch die Messung der Sauerstoffsättigung vor dem Oxygenator berücksichtigt (schwache Empfehlung).

Transfusionstrigger während der Entwöhnung von der invasiven Beatmung

Hintergrundinformation

Die Entwöhnung von der Beatmung kann einfach, schwierig oder prolongiert verlaufen [67]. Für Patienten mit prolongierter Entwöhnung von der Beatmung, kommt die nationale S2K-Leitline [599] zu keiner abschließenden Empfehlung. Stattdessen werden Standpunkte aufgeführt, die für bzw. gegen ein restriktives Transfusionskonzept sprechen. Ein liberales Transfusionskonzept wird (indirekt) mit der potentiellen anämiebedingten Belastung der Atempumpe und kardialen Funktion begründet, die ein Weaningversagen unterhalten kann [597]. Ob die Verbesserung des Sauerstoffangebots durch Ausgleich einer Anämie bei Patienten im Weaning zum Weaning-Erfolg beiträgt und insgesamt das Outcome relevant verbessert, ist nicht ausreichend untersucht.

Beschreibung der Evidenz

Es gibt keine prospektiven randomisierten Studien, die die Auswirkungen unterschiedlicher Transfusionstrigger auf das Outcome untersucht haben. In einer Fallserie von fünf schwierig zu entwöhnenden COPD Patienten, wurde der Hb (Hb bei Aufnahme 8.7 ± 0.8g/dl) nach Aufnahme in eine Weaningzentrum durch Transfusionen angehoben (Ziel Hb-Wert ≥12 g/dl). Alle Patienten konnten in den ersten 24h bzw. bis zu 4 Tage nach Aufnahme entwöhnt werden [598]. In einer retrospektiven Untersuchung bei prolongiert beatmeten Patienten (n=4.344) aus dem Jahr 2008, von denen 2912 Patienten transfundiert und 1432 nicht transfundiert wurden, zeigten Regressionsanalysen, dass Transfusionen von Erythozytenkonzentraten mit einem 21%igen Anstieg der Krankenhaussterblichkeit (95% [CI] = 1.00 - 1.48), einem geringen Anstieg der Krankenhausliegedauer von 6.3 Tage, (95% CI = 5,1 - 7,6) und höheren Kosten ($48,972, 95% CI = $45,581 - $52,478) vergesellschaftet waren [772].

Empfehlung

85	Empfehlung	2017
Schwach	Wir schlagen vor, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz im Weaning von der invasiven Beatmung nicht grundsätzlich von einem restriktiven Transfusionsregime (Hb 7-9 g/dl) unter Beachtung von physiologischen Transfusionstriggern abzuweichen.	
Evidenzgrad **-** **Expertenkonsens**	Literatur: Zilberberg MD, Stern LS, Wiederkehr DP et al. Anemia, transfusions and hospital outcomes among critically ill patients on prolonged acute mechanical ventilation: a retrospective cohort study. Crit Care 2008; 12: R60 [772]	
Konsensstärke	Mandatsträger: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Leitliniengruppe kommt zu dem Schluss, dass aufgrund der äußerst niedrigen Evidenzqualität für Patienten im Weaning von der Beatmung, unabhängig vom Verlauf des Weanings, derzeit kein gesonderter Transfusionstrigger empfohlen werden kann. Die Leitliniengruppe vergibt somit auf Basis eines Expertenkonsens eine schwache Empfehlung, bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz im Weaning nicht von einem restriktiven Transfusionsregime (Hb 7-9 g/dl) unter Beachtung von physiologischen Transfusionstriggern abzuweichen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Transfusionstrigger bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode

Erwartungsgemäß gibt es eine unzureichende die Datenlage für den pädiatrischen Bereich im Hinblick auf das akute respiratorische Versagen. In der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer wird festgestellt, dass bei Kindern älter als 4 Monate und akutem Blutverlust bei normaler Herz-Kreislauf-Funktion ein Abfall des Hämatokrits bis auf 20% ((Hb 7–6 g/dl (4,3–3,7 mmol/l)) durch Volumensubstitution kompensiert werden kann. Bezug nehmend auf eine Untersuchung von Lacroix et al. [376] wird festgestellt, dass ein restriktives Transfusionsregime (Hb-Grenzwert von 7,0 g/dl (4,3 mmol/l, Hkt 21%) gegenüber einem liberalen Vorgehen den Blutverbrauch reduziert ohne negative Einwirkungen auf den klinischen Verlauf.

Eine Empfehlung zur Erythrozytentransfusion wird bei Kindern nach dem 4. Lebensmonat u.a. bei symptomatische Anämie und Hk <24% sowie schwerer kardialre oder pulmonaler Erkrankungen und Hk <40% gegeben.

5.7 Wichtige Forschungsfragen

Ernährungstherapie:

Die Datenlage zu Dosis, Startzeitpunkt und Zusammensetzung sowohl der enteralen als auch der parenteralen Ernährungslösungen ist derzeit generell nur wenig belastbar und somit besteht generell der Bedarf and kontrollierten Studien zu Dosis, Startzeitpunkt, Zusammensetzung der Ernährungslösungen.

Prophylaxe von Ventilator-assoziierter Pneumonie/Ventilator-assoziierten Events:

Mit der Meta-Analyse von Price et al. (Price_2015) ist einzig und allein SDD von allen Maßnahmen zur Reduktion der VAP mit einer Reduktion der Sterblichkeit verbunden. Faktoren wie tiefe Sedierung und Delir als VAP-Risiko sind unzureichend untersucht, ebenso wie Langzeitfolgen für den Patienten infolge einer nosokomialen Pneumonie und eine Resistenzzunahme durch Anwendung von SDD.

Außerdem ist unzureichend untersucht, welche Patienten besonders von SDD/SOD profitieren. Ist SDD auf Stationen mit niedriger VAP-Rate sinnvoll? Sind andere Antiseptika Alternativen zu Chlorhexidin? Zur Anwendung subglottischer Absaugung bei invasiv beatmeten Patienten im Kindesalter liegen keine Studien vor.

Im Rahmen prospektiver Surveillance von ventilator-assoziierten Pneumonien sollten auch gastrale Ulcerationen und obere gastrointestinale Blutungsevents erfasst werden. Risikofaktorenanalysen auf diese Art angelegter Kohortenstudien sollten zukünftig Hinweise bezüglich Un- oder Wirksamkeiten geben.

Die Implementierung der Oberkörperhochlagerung in den Klinikalltag und in den Studien ist nicht gut überprüft. Studien zur Oberkörperhochlagerung zur Reduktion der VAP Rate sollten eine exakte Messung der tatsächlich durchgeführten Oberkörperhochlagerung ebenso berücksichtigen wie kognitive Funktionen der Patienten und das Vorhandensein von Schluckstörungen beim Patienten.

Tracheotomie:

Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage zum Zeitpunkt der Tracheotomie ist es nicht auszuschließen, dass bestimmte Patientengruppen doch von einem frühen Tracheotomiezeitpunkt profitieren. Es besteht daher ein dringender Forschungsbedarf bei speziellen Subgruppen mit einem besonders hohen Risiko der Beatmung von mehr als 14 Tagen.

Restriktive Volumentherapie und akute respiratorische Insuffizienz

Zu welchem Zeitpunkt sollte bei kritisch kranken Patienten mit septischen Schock nach der initialen Phase der Volumengabe eine restriktive Flüssigkeitstherapie begonnen werden? Welche therapeutischen Methoden sind zum Umsetzen eines restriktiven Flüssigkeitsregimes vorteilhaft? Welche Auswirkungen hat ein restriktives Flüssigkeitsregime auf die kognitive Leistungsfähigkeit unserer Patienten im Langzeitverlauf nach kritischer Erkrankung?

Transfusionstherapie

Der Stellenwert physiologischer Transfusionstrigger ist bei invasiv beatmeten Patienten mit akutem respiratorischen Versagen, bei Patienten, die im Rahmen dieses Geschehens eine ECMO-Therapie erhalten oder während der Phase des Weanings von der Beatmung, unzureichend in prospektiven Studien untersucht worden. Die Grenzwerte, ab denen eine Transfusion empfehlenswert ist, muss für die Subgruppen der in dieser Leitlinie betrachteten Patienten noch abschließend geklärt werden.

6 Maßnahmen bei schwerer oder therapierefraktärer Gasaustauschstörung

Autoren: Hermann Wrigge, Ralf M. Muellenbach

6.1 Rekrutierungsmanöver

Alveoläre Rekrutierungsmanöver (RM) im engeren Sinn sind Beatmungsmanöver mit dem Ziel der Wiedereröffnung atelektatischer Lungenareale. In der Regel wird zur Durchführung dieser Manöver der inspiratorische Druck über den während der invasiven Beatmung applizierten Spitzendruck erhöht. Zu den aus der Literatur bekannten Rekrutierungsmanövern zählen die Applikation einer verlängerten Inspirationszeit, eine schrittweise PEEP-Erhöhung, eine invasive Beatmung mit großen Tidalvolumina, die Erhöhung des Plateaudrucks und (verlängerte) „Seufzer"-Inspirationen.

Im weiteren Sinne können als Rekrutierungsmanöver auch Maßnahmen verstanden werden, die zu einer nicht durch invasive Beatmung vermittelten Rekrutierung atelektatischer Lungenareale führen. Hierzu zählen unter anderem Lagerungsmaßnahmen und Frühmobilisation (s. Kapitel 6.2), Spontanatmung (s. Kapitel 3.1) und Surfactantgabe (s. Kapitel 5.6.2). In diesem Kapitel beschränken wir uns auf RM im engeren Sinne.

6.1.1 Rekrutierungsmanöver bei ARDS - Patienten

Hintergrundinformation

Das gemeinsame Prinzip verschiedener RM ist die Überschreitung des kritischen alveolären Öffnungsdrucks für einen ausreichenden Zeitraum. Basierend auf dem Gesetz von La-Place P=2T/r (in diesem Kontext: P: Alveolardruck, T: Oberflächenspannung der alveolären Grenzfläche, r: Radius der Alveole) erfordert die Wiedereröffnung kollabierter Lungenareale höhere Öffnungsdrücke als zum Offenhalten belüfteter Lungenareale erforderlich sind, da der kritische Verschlussdruck einer Alveole geringer als ihr Öffnungsdruck ist [308]. Um eine erneute De-Rekrutierung nach dem RM zu verhindern, sollte der PEEP nach dem RM oberhalb des Verschlussdrucks liegen [308], näheres s. Kapitel 4.1.

Neben der unmittelbaren Verbesserung der Oxygenierung durch alveoläre Rekrutierung könnten weitere Mechanismen wie die Senkung der rechtsventrikulären Nachlast oder Reduktion von Faktoren, die zu einer beatmungs-assoziierten Lungenschädigung führen, einen relevanten Effekt haben. Zu letzterem zählen die Verminderung der Dehnung des Lungengewebes durch Verbesserung der V_T/EELV Ratio („strain"), die Reduktion von Atelektrauma (zyklischem Alveolarkollaps) sowie die Verminderung von Grenzzonen zwischen kollabierten und belüfteten Lungenarealen [632].

Während der intrathorakalen Druckerhöhung kommt es häufig zu relevanter, aber meistens reversibler Senkung des Herzzeitvolumens, so dass dem RM eine hämodynamische Stabilisierung mit Ausgleich eines Volumenmangels voraus gehen sollte.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

In der aktualisierten Version der Surviving Sepsis Campaign Leitlinie 2016 wird eine schwache Empfehlung für die Anwendung von Rekrutierungsmanövern in adulten Patienten mit sepsis-induziertem, schwerem

ARDS gegeben (schwache Empfehlung, moderate Qualität der Evidenz). Die Autoren beziehen sich als Referenz auf eine ältere Meta-Analyse aus dem Jahr 2008, geben im Hintergrundtext jedoch später einschränkend an, dass ausgewählte Patienten mit schwerer Hypoxämie von Rekrutierungsmanövern im Verbindung mit hohem PEEP profitieren könnten und bezeichnen die Evidenz für einen routinemäßigen Einsatz als gering [558].

Die hier verabschiedete Empfehlung beruht auf der Bewertung einer aktuellen Meta-Analyse von 10 prospektiv randomisierten Studien, die den Einfluss von RM auf die Krankenhaussterblichkeit zusammenfasst [662]. Bei den insgesamt 1.594 Patienten mit ARDS führten RM im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikant geringeren Krankenhaussterblichkeit von 36% in der RM Gruppe gegen 42% in der Kontrollgruppe (RR 0,84; 95% CI 0,74-0,95; I2=0%). Die Durchführung von RM war dabei nicht mit einer höheren Inzidenz von Barotraumen assoziiert, senkte aber nicht die Notwendigkeit der Durchführung von Rescue-Therapien wie ECMO oder NO-Inhalation. Die meisten eingeschlossenen Studien fanden keine Unterschiede in der Beatmungsdauer sowie in der Dauer des Intensivstations- oder Krankenhausaufenthaltes; diese Variablen ließen sich wegen uneinheitlicher Erfassung jedoch nicht systematisch auswerten.

Die RM waren in der Mehrzahl der berücksichtigten Studien der Meta-Analyse 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 somit ist der Effekt auf die Krankenhaussterblichkeit nur indirekt auf RM zurückzuführen. Zudem wurden in den verschiedenen Studien unterschiedliche Formen von Rekrutierungsmanövern durchgeführt, wodurch die Vergleichbarkeit eingeschränkt wird. Die eingeschlossenen Studien zeigten zum überwiegenden Teil ein hohes Bias-Risiko, da z.B. Informationen über Randomisierung (in n=5 Studien) fehlten. Die Sub-Meta-Analyse der 3 Studien, welche ein niedriges Bias-Risiko trugen, konnte für die Anwendung von RM keinen Überlebensvorteil zeigen. Ebenso konnte bei der Anwendung eines strengeren globalen statistischen Signifikanzniveaus ($p<0.01$) ebenfalls kein signifikanter Überlebensvorteil für die Anwendung von RM nachgewiesen werden [662].

Empfehlung

86	**Schlüsselempfehlung**	**2017**
Empfehlungsgrad **-**	Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Durchführung von Rekrutierungsmanövern bei invasiv beatmeten Patienten mit ARDS abgeben.	
Qualität der Evidenz **+**	**Literatur:** Suzumura EA: Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis Intensive Care Med (2014) 40:1227–1240 [662] Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377[558]	
Konsensstärke	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aus Sicht der Autoren ist die Qualität der Evidenz zur Anwendung von RM bei schwerer oder refraktärer Gasaustauschstörung bezogen auf die Outcome-Variable Überleben aufgrund indirekter Daten, der methodischen Heterogenität und einem hohe Bias-Risiko der Studien als gering zu bewerten. Dem damit aus Sicht der Leitliniengruppe fraglichen Überlebensvorteil stehen die fehlenden Effekte für andere Outcome-Variablen wie Beatmungs-, Intensivstations- und Krankenhausverweildauer gegenüber. Aufgrund der widersprüchlichen und qualitativ eingeschränkten Datenlage kann die Leitliniengruppe derzeit keine Empfehlung zur Anwendung von RM bei Patienten mit ARDS abgeben.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Für Erwachsene, Säuglinge und Kleinkinder liegen keine ausreichenden Daten vor, um hierzu eine Empfehlung zu geben.

6.1.2 Rekrutierungsmanöver nach akutem Abfall des Atemwegsdruckes

Hintergrundinformation

Durch einen akuten Abfall des Atemwegsdruckes kann es zu Alveolarkollaps mit akuter Hypoxämie kommen. Nach Behebung der Ursache des Atemwegdruckabfalls kann die Hypoxämie fortbestehen, weil der verwendete Beatmungsdruck möglicherweise nicht mehr ausreicht, um die atelektatischen Areale kurzfristig wieder zu rekrutieren. Die Durchführung eines RM hat daher zum Ziel, den alveolären Öffnungsdruck zu überschreiten und das vor dem Abfall des Atemwegdruckes bestehende Lungenvolumen wieder herzustellen.

Beschreibung der Evidenz

Die Evidenz beschränkt sich auf 2 kleine Studien mit Untersuchungen physiologischer Surrogatparameter im cross-over Design. Eine Erhöhung des inspiratorischen Drucks während Absaugmanövern konnte einen Abfall des Lungenvolumens weitgehend verhindern [405]. RM nach offenem Absaugen verhinderte einen längerfristigen Abfall der arteriellen Oxygenierung und des Lungenvolumens [198].

Empfehlung

87	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **-**	Es besteht in der Leitliniengruppe erklärter Dissens darüber, ob bei erwachsenen Patienten nach akutem Abfall des Atemwegsdruckes (z.B. durch Diskonnektion, Bronchoskopie) und akuter Hypoxämie ein RM vorzuschlagen ist.	
Qualität der Evidenz **+**	**Literatur:** Maggiore S, 2003: Prevention of Endotracheal Suctioning-induced Alveolar	

	Derecruitment in Acute Lung Injury Am J Respir Crit Care Med Vol 167. pp 1215–1224, 2003 [405] Dyhr T, 2003: Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome *Critical Care* 2003, 7:55-62 [198]
Konsensstärke	Erklärter Dissens

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der sehr geringen Qualität der Evidenz war das Ziel der Diskussion in der Leitliniengruppe einen Expertenkonsens zu formulieren. Aufgrund der Heterogenität der Expertenmeinungen innerhalb der Leitliniengruppe erklären wir zu der Frage der Anwendung von RM nach akutem Atemwegsdruckabfall den einen expliziten Dissens. Es bleibt damit dem klinischen Anwender vorbehalten, eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zu dieser Frage durchzuführen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Für Säuglinge und Kleinkinder liegen keine für eine Empfehlung ausreichenden Daten vor.

6.2 Bauchlagerung

Autor: Thomas Bein

Hintergrundinformation:

Bauchlage bedeutet die Umlagerung eines Patienten um 180° von der Rückenlage. Inkomplette Bauchlage (in der Literatur teilweise auch „überdrehte Seitenlage“) bedeutet eine Lagerung zwischen ca. 135° und <180°. Primäres Ziel der Bauchlagerung bei Patienten mit akuter Lungenschädigung ist die Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs. Weitere Ziele sind die Vermeidung/Minimierung des Lungenschadens und die Sekretmobilisation. Es handelt sich um eine bedeutende Therapiemaßnahme in Ergänzung zu einer optimierten Beatmungsstrategie. Die bedeutsamen physiologischen Effekte der Bauchlage sind [278]: a) die Veränderung der Atemmechanik, b) die Reduktion des Pleuradruck-Grenten, und c) die Reduktion der tidalen Hyperinflation sowie der beatmungsassoziierten Schädigung der Lunge („stress and strain“). Dies kann zur Homogenisierung der Atemgasverteilung, zu einer Reduktion der Ventilations-Perfusions-Fehlverteilung, in CT-Analysen zur Vergrößerung des am Gasaustausch teilnehmenden Lungenvolumens durch Reduktion minder- oder nicht-belüfteter Areale und zu einer Reduktion des beatmungsassoziierten Lungenschadens führen (für die Effekte auf die genannten Outcomevariablen liegen jeweils qualitativ hochwertige RCTs vor [172]. Offenes Abdomen, Wirbelsäuleninstabilität, erhöhter intrakranieller Druck, bedrohliche Herzrhythmusstörungen und manifester Schock sind Kontraindikationen zur Bauchlagerung. Von diesen Kontraindikationen kann im Einzelfall nach Abwägung von Nutzen und Risiko und nach interdisziplinärer Absprache abgewichen werden [172].

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die Empfehlungen stellen eine Adaptation der S2e-Leitlinie zur Lagerungstherapie dar, daher wurde die Nomenklatur zur Einteilung der Evidenz- und Empfehlungsgrade aus der S2e-Leitlinie, das Evidenz- und Empfehlungsgradschema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine, übernommen.

Nutzen durch Bauchlagerung

Die Behandlung des Themas folgt grundsätzlich der S2e-Leitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen - Revision 2015“ [44], allerdings wurden eine Cochrane-Analyse [66] und eine systematische Übersicht [488], die nach Redaktionsschluss der Quellleitlinie erschienen, hier mit aufgenommen. Die Cochrane-Analyse von Bloomfield et al. [66] sieht einen möglichen Überlebensvorteil durch Anwendung der Bauchlage für diejenigen Patientengruppen, welche entweder frühzeitig nach Auftreten des Lungenversagens in die Bauchlage gebracht wurden oder einer prolongierten Bauchlagerung unterzogen wurden oder zu Beginn der Maßnahme eine schwere Hypoxämie aufwiesen. Zu einem vergleichbaren Fazit kommen Park et al. [488] in ihrer Meta-Analyse bisher durchgeführter randomisierter Studien.

In einer im Jahr 2013 publizierten multizentrischen Studie im prospektiv-randomisierten Design [278] wurden 237 Patienten mit moderatem oder schwerem ARDS frühzeitig (< 48 h) nach Auftreten der Erkrankung in die Bauchlage gebracht (16 h oder mehr täglich für ca. 7 Tage), während die Patienten der Kontrollgruppe in Rückenlage behandelt wurden. Alle Patienten wurden lungenprotektiv beatmet und in der Frühphase des ARDS wurde eine Muskelrelaxation mit cis-Atracurium vorgenommen. Die 90-Tage-Sterblichkeit betrug 23,6 % in der Bauchlagerungsgruppe und 41 % in der Kontrollgruppe (p<0,001, OR=0,44). Die Inzidenz an Komplikationen war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen, aber Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine signifikant höhere Inzidenz an kardialen Arrhythmien auf. (Qualität der Evidenz 1a). In mehreren Meta-Analysen, z. B. [652]; [48] und einer aktuellen Cochrane-Analyse [Bloomfield] wurde gezeigt, dass bei Patienten mit ARDS (PaO_2/FIO_2 < 150) und lungenprotektiver Beatmungsstrategie die frühe Anwendung prolongierter Bauchlagerung zu einer signifikanten Senkung der Sterblichkeit im Vergleich zur Rückenlagerung führt (Qualität der Evidenz 2b).

Risiken durch Bauchlagerung

Folgende Komplikationen wurden während Bauchlagerung beschrieben: Gesichtsödeme (20 – 30 %), Druckulzera in den Bereichen Gesicht/Hornhaut, Becken, Knie (ca. 20 %), „Nicht-Toleranz“ während Bauchlagerung (= Husten, Pressen, Beatmungsprobleme ca. 20 %), Herzrhythmusstörungen (ca. 5 %), Mamillennekrosen, Druckulzera der Tibiavorderkante (Einzelberichte), Tubus- oder Katheterdislokationen (ca. 1-2 %), Nervenschäden. Die retrospektive Analyse der multizentrischen randomisierten Studie von Guerin et al. [264] wies eine höhere Inzidenz von Druckstellen und Hautulzera in der Bauchlagerungsgruppe (14,3/1000 Beatmungstage) im Vergleich zur Rückenlage auf (7,7/1000 Beatmungstage, p = 0,002).

Empfehlung

88	Schlüsselempfehlung	2017
Empfehlungsgrad **stark**	**Wir empfehlen: Die Bauchlage soll bei Patienten mit ARDS und Einschränkung der arteriellen Oxygenierung (PaO_2/FIO_2 < 150) durchgeführt werden.**	
Qualität der Evidenz 1a	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. Cochrane Database Syst Rev Nov 13;11:CD008095. [66] Park SY, Kim HJ, Yoo KH, Park YB, Kim SW, Lee SJ, Kim EK, Kim JH, Kim YH, Moon JY, Min KH, Park SS, Lee J, Lee CH, Park J, Byun MK, Lee SW, Rlee C, Jung JY, Sim YS (2015) The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thorac Dis 7:356-67 [488] Sud S, Friedrich JO, Adhikari N, Mancebo J, Polli F, Latini R, et al. (2014) Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ; 186: 381 – 390 [652] Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, Devlin A, Loring SH, Talmor D, et al. (2014) Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. Intensive Care Med; 40: 332 – 341 [48]	
89		2017
Empfehlungsgrad **schwach**	**Wir schlagen vor: Ein Bauchlagerungsintervall von mindestens 16 h sollte angestrebt werden. Die Bauchlagerung sollte frühzeitig erwogen und nach Indikationsstellung unverzüglich umgesetzt werden**	
Qualität der Evidenz 2b	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Guerin C, Reignier J, Richard J Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med; 368: 2159 – 2168 [279]	
90		2017
Empfehlungsgrad **schwach**	**Wir schlagen vor: Bauchlagerungstherapie sollte beendet werden bei anhaltender Verbesserung der Oxygenierung in Rückenlage (4 Stunden nach Rücklagerung: $PaO_2/FIO_2 \geq 150$ bei einem PEEP $\leq$ 10 cm H_2O und einer $FIO_2 \leq 0{,}6$) oder wenn mehrere Lagerungsversuche erfolglos geblieben sind.**	

Qualität der Evidenz 3	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Guerin C, Reignier J, Richard J Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med; 368: 2159 – 2168 [279]
Konsensstärke für Empfehlungen 88 - 90	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%

91		2017
Empfehlungsgrad **schwach**	**Wir schlagen vor: Bei Patienten mit abdomineller Adipositas sollte bei längerdauernder Bauchlagerung die Nieren- und Leberfunktion engmaschig überwacht werden.**	
Qualität der Evidenz 3	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Weig T, Janitza S, Zoller M, Dolch ME, Miller J, Frey L et al. (2014) Influence of abdominal obesity on multiorgan dysfunction and mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with prone positioning. J Crit Care; 29: 557 – 561 [722]	
92		2017
Empfehlungsgrad **schwach**	**Wir schlagen vor: Die Indikation zur Bauchlage bei akuten zerebralen Läsionen kann nur nach individueller Abwägung von Nutzen (Verbesserung der Oxygenierung) und Risiko (Anstieg des intrakraniellen Drucks) gestellt werden**	
Qualität der Evidenz 3	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. (2003) Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. Crit Care Med; 31: 1831 – 1838 [554]	
93		2017
Empfehlungsgrad **Stark**	**Wir empfehlen eine besonders schonende Lagerung und sorgfältige Atemwegsicherung und –überwachung, da während Bauchlagerung im Vergleich zur Rückenlagerung eine höhere Inzidenz von Druckulzera und Atemwegsproblemen besteht.**	
Qualität der Evidenz 2	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44]	

	Sud S, Friedrich JO, Adhikari N, Mancebo J, Polli F, Latini R, et al. (2014) Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ; 186: 381 – 390 [652] Girard R, Baboi L, Ayzac L, Richard JC, Guérin C. (2014) The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. Intensive Care Med; 40: 397 – 403 [264]	
94		2017
Empfehlungsgrad **schwach**	**Wir schlagen vor: Als relative Kontraindikationen zur Bauchlagerung gelten: offenes Abdomen, Wirbelsäuleninstabilität, erhöhter intrakranieller Druck, bedrohliche Herzrhythmusstörungen und manifester Schock. Von diesen Kontraindikationen kann im Einzelfall nach Abwägung von Nutzen und Risiko und interdisziplinärer Absprache abgewichen werden.**	
Expertenkonsens, Qualität der Evidenz 3	Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie – Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. Anaesthesist 64:596-611 [44] Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. Cochrane Database Syst Rev Nov 13;11:CD008095 [66] Sud S, Friedrich JO, Adhikari N, Mancebo J, Polli F, Latini R, et al. (2014) Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ; 186: 381 – 390 [652]	
Konsensstärke für Empfehlungen 91 - 94	Delegierte: 100%; Fachgesellschaften: 100%	

Begründung der Empfehlungsgrade

Die frühzeitig nach Entwicklung/Diagnose eines schweren akuten Lungenversagens begonnene und ausreichend lange durchgeführte Bauchlagerung ist mit einem hohen zu erwartenden Patientennutzen verknüpft. Das in den Studien und Meta-Analysen beschriebene Risikoprofil [264, 351, 652] ist vertretbar und beherrschbar. Voraussetzung hierfür ist die interdisziplinär-routinierte Anwendung mit Kenntnis der Ein- und Ausschlusskriterien, der sicheren praktischen Durchführung sowie der frühzeitigen Identifikation besonderer Risikopatienten und –konstellationen.

Nennung von Ausnahmen – Bedeutung der Bauchlagerung bei einzelnen Patientengruppen

Akute abdominelle Erkrankungen

Für Patienten mit akuten abdominellen Erkrankungen kann derzeit aufgrund mangelnder Untersuchungen keine Empfehlung bezüglich Art und Dauer einer Bauchlagerung abgegeben werden. Patienten mit abdomineller Adipositas (CT-Definition: sagittaler abdomineller Durchmesser $\geq$ 26 cm) entwickelten während

längerdauernder Bauchlagerung (im Mittel 40 h) im Vergleich zu Patienten ohne ähnliche Konfiguration signifikant häufiger ein Nierenversagen (83 % vs. 35 %, p< 0,01) und signifikant häufiger eine hypoxämische Hepatitis (22 % vs. 2 %, p = 0,015 [722]).

Akute zerebrale Läsion

Bauchlagerung kann bei akuten traumatischen oder nicht-traumatischen zerebralen Läsionen einen Anstieg des intracraniellen Drucks und (bei unveränderter Hämodynamik) eine Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes bewirken [Reinprecht]. Allerdings kann die durch die Bauchlagerung induzierte Verbesserung des pulmonalen Gasaustausches die zerebrale Oxygenierung steigern.

Bauchlagerung bei Kindern ist in der systematischen Meta-Analyse von Gillies D et al untersucht. In die Meta-Analyse wurden 24 Studien mit insgesamt 581 untersuchten Patienten eingeschlossen, wobei von diesen nur 344 Patienten invasiv beatment wurden und wiederum 276 (80%) der invasiv beatmenten Patienten Frühgeborene waren [263]. Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode ist daher auch auf Grund der erhöhten Inzidenz eines plötzlichen Kindstods in Bauchlage die Datenlage nicht ausreichend, um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können.

6.3 Inhalative pulmonale Vasodilatatoren

Autoren: Rolf Rossaint, Sven Laudi, Falk Fichtner

Hintergrundinformation

Inhalatives Stickstoffmonoxid - iNO

Pulmonale Hypertonie und ein intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt mit konsekutiver Gasaustauschstörung sind Leitsymptome des ARDS. 1993 konnte erstmals in einer Kurzzeitstudie gezeigt werden, dass die Inhalation von niedrig dosiertem NO (5-20 parts per million) bei Patienten mit ARDS eine pulmonale Blutflussumverteilung aus nicht belüfteten Lungenarealen zu gut ventilierten Alveolen bewirkt; diese selektive Vasodilatation belüfteter Lungenareale führt zu einer Verbesserung des Ventilations-/Perfusionsverhältnisses und damit zu einer verbesserten Oxygenierung [573]. In einer Reihe nachfolgender Studien wurde wurde nachgewiesen, dass inhalatives NO selektiv den pulmonal-arteriellen Druck und den Rechts-Links-Shunt vermindert und gleichzeitig die arterielle Oxygenierung verbessert, jedoch blieben diese Effekte auf 24-48 h beschränkt und es ließen sich keine Unterschiede in den Tagen ohne Organversagen, der Intensivbehandlungsdauer oder der Sterblichkeit nachweisen [165, 443, 691, 399, 495, 430, 257, 486, 674, 3, 58, 258, 400]. Weiterhin wurde festgestellt, dass der klinische Effekt von iNO dosis- und zeitabhängig ist und etwa ein Drittel der Patienten keine klinisch relevante Oxygenierungsverbesserung aufweist. [58, 258, 400].

Aktuell wird in der klinischen Praxis auf den Intensivstationen inhalatives NO für eine Zeitspanne von 24-48h als Rescue-Intervention genutzt, um Zeit für das Wirken anderer Therapiemaßnahmen wie Bauchlage, Optimierung des Volumenstatus oder bis zur Etablierung einer ECMO-Therapie zu gewinnen.

Inhalative Prostaglandine - iPG

Ähnlich wie inhalatives NO kann inhalatives Prostacyclin oder sein Analogon Iloprost als selektiver pulmonaler Vasodilatator zu einer Vasodilatation im Bereich der ventilierten Alveolen führen, wodurch eine Blutumverteilung zu diesen Alveolen und damit eine shunt-Reduktion mit nachfolgender verbesserter Oxygenierung erreicht werden kann.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

iNO

Die Meta-Analyse [3] von insgesamt 9 RCT [165, 443, 691, 399, 495, 430, 257, 486, 674] konnte durch die iNO Behandlung keinen Effekt auf Sterblichkeit nachweisen (RR Kontrolle vs. iNO: 1.1 (95% CI: 0.94, 1.29), p 0.24, I^2 0%, n = 1142 Patienten). Auch eine Subgruppenanalyse der Patienten mit schwerer Oxygenierungsstörung (P/F <100) zeigte keinen Effekt auf die Sterblichkeit zugunsten der iNO Behandlung (RR Kontrolle vs. iNO: 1.01 (95% CI: 0.78, 1.32), p 0.93, I^2 0%, n=330 Patienten). Eine frühere Meta-Analyse von Afshari et al. [5], welche zusätzlich zu den genannten RCTs auch pädiatrische Studien [158, 185, 322]

einschloss, konnte in einer entsprechenden Subgruppen-Analyse auch für Kinder keine positiven Effekte von iNO auf die Sterblichkeit im ARDS nachweisen (RR iNO vs. Kontrolle: 0.97, 95% CI 0.67, 1.38, n=162).

In der Meta-Analyse von Afshari et al. wurden die Daten zu dem Effekt auf die Oxygenierung aus 11 der 14 eingeschlossenen Studien geprüft [5]. Nach 24h war eine signifikante Verbesserung der Oxygenierung unter iNO Therapie nachweisbar (Mean Difference PaO2/FiO2 15,91, 95% CI 8.25 – 23,56; I² 25%). Nach 48h und 72h war kein signifikanter Unterschied nachweisbar, nach 96h war, jedoch nur aus Daten von 4 Studien, erneut ein signifikanter Effekt der Verbesserung der Oxygenierung nachweisbar. Die Analyse von Daten aus 2 Studien mit insgesamt 210 Patienten weist eine Verminderung der Rate von schwerem respiratorischen Versagen in der iNO Gruppe nach (iNO vs. Controll RR 0.21, 95% CI 0.05 – 0.79; I² 0%). Weiterhin wurde innerhalb der ersten 24h eine signifkante Verminderung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks unter iNO nachgewiesen (Mean differenz -1,76, 95% CI -3.41 bis -0.12, I² 1%).

Als Risiken einer Anwendung von iNO werden allgemein die Bildung von Methämoglobin und Stickstoffdioxid, eine Blutungsneigung aufgrund einer NO - induzierten Thrombozytenfunktionshemmung sowie eine Nephrotoxizität angesehen. In der Meta-Analyse von Afshari et al. wurden diese Risiken untersucht. In der Analyse war das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung durch die Anwendung von iNO erhöht (iNO vs. Kontrolle: RR 1.59, 95% CI 1.17 – 2.16, I² 0%), während für die anderen genannten Nebenwirkungen keine signifikanten Risikoerhöhungen nachweisbar waren [5].

In einer weiteren Meta-Analyse aus dem Jahr 2015 [581] zur Anwendung von iNO im Hinblick auf das Risiko eines akuten Nierenversagens wurde nachgewiesen, dass insbesondere der prolongierte Einsatz von iNO (kumulativ hohe Dosis) bei Patienten mit ARDS mit einer erhöhten Inzidenz von akutem Nierenversagen assoziiert war (RR 1.55, 95% CI, 1.15 – 2.09,I² 0%, 4 Studien, 919 Patienten).

Die Qualität der Evidenz ist entsprechend den Bias – Analysen der Meta-Analysen und bei insgesamt niedriger Heterogenität der Studienergebnisse als moderat einzuschätzen, sodass die Wahrscheinlichkeit aus neuen Studien divergierende Ergebnisse zu erhalten eher gering ist [3].

Die bereits bestehende S2k Leitlinie „Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter“ leitet aus der Literatur ab, dass „ (…) inhalatives NO derzeit nicht zur Behandlung des ARDS im Kindesalter empfohlen werden (…)“ kann [259].

iPG

Eine Meta-Analyse von Fuller BM et al. [243], welche 25 Studien (darunter nur 2 RCTs) einschloss, kam zu dem Schluss, dass für iPG die Verbesserung der Oxygenierung (Mean Difference PaO2/FiO2 39 (95%CI: 26,7 – 51,3), I² 92%) und eine Senkung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (Mean Difference -4.79 (95%CI -6.75, -2.83), I² 95%), jedoch potentielle Nebenwirkungen (Hypotension, Thrombopenie, Anämie, Transfusionsbedarf) vorhanden sind, welche in den bisher vorliegenden Studien nicht ausreichend systematisch untersucht bzw. berichtet wurden. Zu dem kritischen Outcome – Parameter Sterblichkeit im ARDS liegen bisher keinerlei Daten vor. Die Qualität der Evidenz mus als sehr niedrig eingeschätzt werden, da der Großteil der in der Meta-Analyse eingeschlossenen Arbeiten Fallkontroll-Studien o. Fallserien sind sowie die Heterogenität der Ergebnisse und das Bias—Risiko der eingeschlossen Studien hoch waren.

Empfehlung

95	Schlüsselempfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen: **Kein routinemäßiger Einsatz** von inhalativem Stickstoffmonoxid (NO) bei Patienten mit ARDS.	
Qualität der Evidenz **+++**	Literatur: Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, Park KJ, Mehta S, Slutsky AS, Friedrich JO (2014) Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 42: 404–412 [3] Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD002787. DOI: 10.1002/14651858.CD002787.pub2 [5] Ruan et al. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Critical Care (2015) 19:137 [581] S2k Leitlinie Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter (AWMF Nr. 024/017) [259]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

96	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, im Einzelfall zur Überbrückung im Falle einer schweren Hypoxämie die Applikation von inhalativem NO zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **+++**	Literatur: Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, Park KJ, Mehta S, Slutsky AS, Friedrich JO (2014) Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 42: 404–412 [3] Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD002787. DOI: 10.1002/14651858.CD002787.pub2 [5] Ruan et al. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials Critical Care (2015) 19:137 [581] S2k Leitlinie Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter (AWMF Nr. 024/017) [259]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

97	Empfehlung	2017
-	Wir können aufgrund fehlender Daten derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von inhalativem Prostacyclin (iPG) oder Iloprost bei Patienten mit ARDS geben.	
Qualität der Evidenz +	Literatur: The Use of Inhaled Prostaglandins in Patients With ARDS A Systematic Review and Meta-analysis Brian M. Fuller , MD , MSCI ; Nicholas M. Mohr , MD ; Lee Skrupky , PharmD , BCPS ; Susan Fowler , MLIS ; Marin H. Kollef , MD , FCCP ; and Christopher R. Carpenter , MD CHEST 2015; 147 (6): 1510 – 1522 [243]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

98	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, den Einsatz inhalativer pulmonaler Vasodilatatoren bei Patienten mit ARDS und Zeichen einer Rechtsherzdekompensation zu erwägen.	
Qualität der Evidenz - **Expertenkonsens**	Literatur: Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD002787. DOI: 10.1002/14651858.CD002787.pub2. [5] The Use of Inhaled Prostaglandins in Patients With ARDS A Systematic Review and Meta-analysis Brian M. Fuller , MD , MSCI ; Nicholas M. Mohr , MD ; Lee Skrupky , PharmD , BCPS ; Susan Fowler , MLIS ; Marin H. Kollef , MD , FCCP ; and Christopher R. Carpenter , MD CHEST 2015; 147 (6): 1510 – 1522 [243]	
Konsensstärke	Delegierte: 97% Fachgesellschaften: 94%	

Begründung des Empfehlungsgrades

iNO

Alle bisher durchgeführten RCTs und nachträglich durchgeführten Meta-Analysen konnten keinen positiven Effekt von iNO auf die Sterblichkeit bei Kindern und Erwachsenen im ARDS zeigen, währenddessen eine Verbesserung der Oxygenierung und eine Verminderung der Rate kritischer Hypoxämien nachweisbar sind. Demgegenüber steht die erhöhte Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines akuten Nierenversagens unter der Therapie mit iNO.

In Abwägung von Nutzen und Risiko spricht sich die Leitliniengruppe gegen eine routinemäßige Anwendung von iNO bei Patienten mit ARDS aus. Stattdessen wird die Anwendung von iNO nur im Einzelfall und zur Überbrückung akuter hypoxämischer Zustände vorgeschlagen. Insbesondere ein prolongierter Einsatz mit einer kumulativ hohen Dosis von inhalativen NO sollte vermieden werden.

iPG

Aufgrund der fehlenden Daten zu kritischen Outcome- Parametern sowie der sehr niedrigen Qualität der Evidenz im Bezug auf die Verbesserung der Oxygenierung aber auch bezüglich der Nebenwirkungen durch iPG aus den bisherigen Studien kann die Leitliniengruppe derzeit keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von iPG im ARDS abgeben. Die einfache Verabreichung über Verneblersysteme und die

deutlich niedrigeren Therapiekosten stellen einen praxisrelevanten Vorteil der Therapie mit iPG im Vergleich zu iNO dar. In der Akutsituation einer schweren Hypoxämie bedarf es somit einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung des behandelnden Intensivmediziners im Bezug auf die Entscheidung für den Einsatz einer der beiden inhalativen pulmonalen Vasodilatatoren.

Nennung von Ausnahmen – Bedeutung einzelnen Patientengruppen

Kinder jenseits der Neugeborenenperiode

In der Meta-Analyse der iNO – Studien wurden auch Studien mit pädiatrischen Patienten mit ARDS eingeschlossen. Allerdings ist die Qualität der Evidenz aufgrund geringerer Anzahl und Größe der Studien gering. Die nachgewiesenen Effekte waren den Studien mit Erwachsenen Patienten vergleichbar [3].

Die Leitliniengruppe schließt sich daher hier der Empfehlung der Leitlinie zum ARDS im Kindesalter [259] an.

Patienten mit ARDS und Zeichen einer akuten Rechtsherzdekompensation

iNO ist ein potenter selektiv pulmonaler Vasodilatator, der für die Therapie des persistierenden pulmonalen Hypertonus des Neugeborenen zugelassen ist und inziwischen auf für die Therapie der akuten Rechtsherzbelastung nach herzchirurgischen Eingriffen, akutem pulmonalen Hypertonus mit Rechtsherzdekompensation als Heilversuch eingesetzt wird [1]. Da das akute Rechtsherzversagen mit einer hohen Sterblichkeit von über 16% vergesellschaftet ist [641], Neben der Optimierung der rechtsventrikulären Füllung ist insbesondere eine Reduktion der rechtsventrikulären Nachlast zentraler Bestandteil der Therapie der akuten Rechtsherzdekompensation [350]. Da im ARDS mit Zeichen einer akuten Rechtsherzdekompensation die Nachlastsenkung nicht mit einer Zunahme des pulmonalen Shunts verknüpft sein darf, erscheint aus pathophysiologischen Überlegungen die Anwendung von inhalativen selektiven pulmonalen Vasodilatatoren ggf. sinnvoll zu sein. Auf Grunde der hohen Sterblichkeit der akuten Rechtsherzdekompensation schlägt die Leitliniengruppe daher die Erwägung eines Therapieversuchs mit iNO bei Patienten mit ARDS und Zeichen der akuten Rechtsherzdekompensation vor.

6.4 Extrakorporale Gasaustauschverfahren

6.4.1 Indikationen zur vvECMO – Therapie

Autoren: Thomas Müller, Sven Laudi

Hintergrundinformation

Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wird Blut über eine großlumige Kanüle meist aus der Vena cava inferior über einen Membranoxygenator gepumpt; im Membranoxygenator wird das Blut mit Sauerstoff aufgesättigt und parallel Kohlendioxid eliminiert und das Blut in den Kreislauf zurückgeleitet. In der Anwendung bei schwerem Lungenversagen wird regelhaft eine veno-venöse Kanülierung gewählt, da eine Unterstützung des Gasaustauschs intendiert ist. Eine extrakorporale Unterstützung mit veno-arterieller Kanülierung kann bei Herz-Kreislaufversagen durchgeführt werden, ist aber primär bei Patienten mit einem ARDS in der Regel nicht indiziert.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie.

Zwei randomisierte kontrollierte Studien an erwachsenen Patienten, die vor Jahrzehnten mit veralteter Technologie und ohne protektive Beatmungsverfahren durchgeführt wurden und beide keinen Überlebensvorteil durch ECMO ergaben, sind für moderne ECMO Verfahren nicht aussagekräftig [764, 450]. Deshalb gibt es im Erwachsenenbereich aktuell nur eine randomisierte kontrollierte Studie, die die Auswirkungen der vvECMO im Vergleich zu konventioneller Behandlung prospektiv untersucht hat [498]. Der primäre Endpunkt, Sterblichkeit oder schwere Behinderung nach sechs Monaten, trat in der vvECMO Gruppe signifikant seltener auf (37 % vs. 53 %, p = 0,03). 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.

Eine Beobachtungsstudie aus England zeigte eine signifikant geringere Sterblichkeit unter vvECMO in einer Gruppe mit schwerem Lungenversagen durch H1N1-Influenza A im Vergleich zu einem gematchten Patientenkollektiv aus einem nationalen Register (Krankenhaussterblichkeit 24 % vs. 47 %, p < 0,001) [465]. In weiteren Fallserien aus mehreren Ländern wurde bei ausgewählten Patienten mit H1N1-Influenza A Pneumonie und ARDS unter vvECMO über eine niedrigere Sterblichkeit im Vergleich zur prädiktierten Sterblichkeit berichtet [153, 509, 493].

Ein systematischer Cochrane Review, der allerdings nur 4 Studien aus dem Erwachsenenbereich einschließen konnte [689], sowie eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2013 [763] folgern, dass ein

Überlebensvorteil durch Anwendung von vvECMO bei schwerem ARDS des Erwachsenen bisher nicht eindeutig belegt werden kann.

Zusammenfassend fehlen somit direkte, prospektive, randomisiert kontrolliert erhobene Studiendaten, die die Anwendung eines Extrakorporalverfahrens sicher begründen können. Die dargestellte Literatur wird von der Leitliniengruppe lediglich als Grundlage eines Expertenkonsens angesehen.

Da ECMO häufig als Rescue-Verfahren bei kritisch kranken Patienten eingesetzt wird, ist eine Randomisierung im Rahmen einer kontrollierten Studie nur schwer durchführbar oder ggf. sogar ethisch nicht vertretbar. Daher erscheint es fraglich, ob bei schwerem akutem Lungenversagen der zweifelsfreie Nachweis eines Überlebensvorteils durch ECMO, der bislang nicht vorliegt, in der Zukunft gelingen wird. Möglicherweise wird die internationale randomisierte EOLIA-Studie [137], die aktuell noch durchgeführt wird, nähere Informationen über die Effektivität des frühen ECMO Einsatzes beim schweren ARDS liefern können.

Die aktualisierte Version der Surviving Sepsis Campaign gibt zur Anwendung von vvECMO bei adulten Patienten mit schwerem Lungenversagen keine gesonderte Empfehlung ab, lediglich im Hintergrundtext zur Empfehlung der Bauchlagerungstherapie geben die Autoren an, dass bei Patienten mit refraktärer Hypoxie alternative Strategien wie ECMO in erfahrenen Zentren erwogen werden können [558].

Empfehlung

99	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen den Einsatz der veno-venösen ECMO bei Patienten mit schwerem ARDS **und** therapierefraktärer Hypoxämie **nur** als Rescue-Therapie.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** Tramm, Ralph; Ilic, Dragan; Davies, Andrew R.; Pellegrino, Vincent A.; Romero, Lorena; Hodgson, Carol (2015): Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 1, CD010381. DOI: 10.1002/14651858.CD010381.pub2. [689] Peek, Giles J.; Mugford, Miranda; Tiruvoipati, Ravindranath; Wilson, Andrew; Allen, Elizabeth; Thalanany, Mariamma M.; Hibbert, Clare L.; Truesdale, Ann; Clemens, Felicity; Cooper, Nicola; Firmin, Richard K.; Elbourne, Diana; Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1351–1363 [498] Richard, Christian; Argaud, Laurent; Blet, Alice; Boulain, Thierry; Contentin, Laetitia; Dechartres, Agnès et al. (2014): Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. In: *Annals of intensive care* 4, S. 15. DOI: 10.1186/2110-5820-4-15. [564] Zampieri, Fernando Godinho; Mendes, Pedro Vitale; Ranzani, Otavio T.; Taniguchi, Leandro Utino; Pontes Azevedo, Luciano Cesar; Vieira Costa, Eduardo Leite; Park, Marcelo (2013): Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients. A systematic review and meta-analysis of current evidence. In: *Journal of critical care* 28 (6), S. 998–1005. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.07.047. [763] Gortner, L.; Moller, J.; Reiss, I. (2011): Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter. In: *Klinische Padiatrie* 223 (7), S. 440–444. DOI: 10.1055/s-0031-1286298. [259] Dellinger, R. Phillip; Levy, Mitchell M.; Rhodes, Andrew; Annane, Djillali; Gerlach, Herwig; Opal, Steven M. et al. (2013): Surviving sepsis campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. In: *Critical care medicine* 41 (2), S. 580–637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. [163] Rhodes A, Evens L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Schock: 2016 Intensive Care Med (2017) 43:304–377 [558] Davies, Andrew; Jones, Daryl; Bailey, Michael; Beca, John; Bellomo, Rinaldo; Blackwell, Nikki et al. (2009): Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. In: *JAMA* 302 (17), S. 1888–1895. DOI:	

	10.1001/jama.2009.1535. [153] Noah, Moronke A.; Peek, Giles J.; Finney, Simon J.; Griffiths, Mark J.; Harrison, David A.; Grieve, Richard et al. (2011): Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). In: *JAMA* 306 (15), S. 1659–1668. DOI: 10.1001/jama.2011.1471. [465] Pham, Tài; Combes, Alain; Rozé, Hadrien; Chevret, Sylvie; Mercat, Alain; Roch, Antoine et al. (2013): Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (3), S. 276–285. DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC. [509] Patroniti, Nicolo; Zangrillo, Alberto; Pappalardo, Federico; Peris, Adriano; Cianchi, Giovanni; Braschi, Antonio et al. (2011): The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic. Preparation for severe respiratory emergency outbreaks. In: *Intensive care medicine* 37 (9), S. 1447–1457. DOI: 10.1007/s00134-011-2301-6. [492, 492]
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%

100	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, den Einsatz der veno-venösen ECMO bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und therapierefraktärer Hyperkapnie mit ausgeprägter respiratorischer Azidose zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	**Literatur:** Tramm, Ralph; Ilic, Dragan; Davies, Andrew R.; Pellegrino, Vincent A.; Romero, Lorena; Hodgson, Carol (2015): Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 1, CD010381. DOI: 10.1002/14651858.CD010381.pub2. [689] Peek, Giles J.; Mugford, Miranda; Tiruvoipati, Ravindranath; Wilson, Andrew; Allen, Elizabeth; Thalanany, Mariamma M.; Hibbert, Clare L.; Truesdale, Ann; Clemens, Felicity; Cooper, Nicola; Firmin, Richard K.; Elbourne, Diana; Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1351–1363 [498] Richard, Christian; Argaud, Laurent; Blet, Alice; Boulain, Thierry; Contentin, Laetitia; Dechartres, Agnès et al. (2014): Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. In: *Annals of intensive care* 4, S. 15. DOI: 10.1186/2110-5820-4-15. [564] Zampieri, Fernando Godinho; Mendes, Pedro Vitale; Ranzani, Otavio T.; Taniguchi, Leandro Utino; Pontes Azevedo, Luciano Cesar; Vieira Costa, Eduardo Leite; Park, Marcelo (2013): Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients. A systematic review and meta-analysis of current evidence. In: *Journal of critical care* 28 (6), S. 998–1005. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.07.047. [763] Gortner, L.; Moller, J.; Reiss, I. (2011): Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter. In: *Klinische Padiatrie* 223 (7), S. 440–444. DOI: 10.1055/s-0031-1286298. [259] Davies, Andrew; Jones, Daryl; Bailey, Michael; Beca, John; Bellomo, Rinaldo; Blackwell, Nikki et al. (2009): Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. In: *JAMA* 302 (17), S. 1888–1895. DOI: 10.1001/jama.2009.1535. [153] Noah, Moronke A.; Peek, Giles J.; Finney, Simon J.; Griffiths, Mark J.; Harrison, David A.; Grieve, Richard et al. (2011): Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). In: *JAMA* 306 (15), S. 1659–1668. DOI: 10.1001/jama.2011.1471. [465] Pham, Tài; Combes, Alain; Rozé, Hadrien; Chevret, Sylvie; Mercat, Alain; Roch, Antoine et al. (2013): Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (3), S. 276–285. DOI: 10.1164/rccm.201205-0815OC. [509] Patroniti, Nicolo; Zangrillo, Alberto; Pappalardo, Federico; Peris, Adriano; Cianchi, Giovanni; Braschi, Antonio et al. (2011): The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic. Preparation for severe respiratory emergency outbreaks. In: *Intensive care medicine* 37 (9), S. 1447–1457. DOI: 10.1007/s00134-011-2301-6. [493]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Nach der Ansicht der Leitliniengruppe ist es wahrscheinlich, dass ECMO als Teil eines integrativen Therapiekonzeptes bei schwerem ARDS bei ausgewählten Patienten das Überleben verbessern kann. Aufgrund der bislang unzureichenden Evidenz, aber auch in Anbetracht der geschilderten Problematik, randomisiert prospektive Studien für das beschriebene Patientenkollektiv durchzuführen und der potentiell schwerwiegenden Komplikationen der ECMO-Therapie hat die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung vergeben, die veno-venöse ECMO **nur** bei Patienten mit schwerem ARDS (Berlin Definition, PaO_2/FiO_2 < 100 mmHg) **und** therapierefraktärer Hypoxämie anzuwenden.

Unter „therapierefraktär" wird verstanden, dass eine Hypoxämie (PaO_2/FiO_2-Quotient < 80 mmHg, ggf. sogar < 60 mmHg) fortbesteht, obwohl der Patient lungenprotektiv beatmet ist, ein PEEP-Optimierungstrial erfolgreich durchgeführt wurde, keine schwerwiegende Überwässerung vorliegt, potentiell behebbare Gründe wie Pneumothorax u.a. ausgeschlossen sind und (bei fehlenden Kontraindikationen) eine Bauchlagerung zur Optimierung des Gasaustauschs durchgeführt wurde.

Da ein akutes Lungenversagen sehr rasch progredient verlaufen kann, ist eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem ARDS-Zentrum sinnvoll, um den Einsatz der ECMO nicht zu spät in Erwägung zu ziehen. Zu ähnlichen Empfehlungen kommt eine ELSO Expertenempfehlung, die bei Patienten mit einem PaO_2/FiO_2 Quotienten < 80 mmHg und gleichzeitig angewandtem PEEP > 15 cm H_2O von einer Sterblichkeit ohne vvECMO von 80 % ausgeht und unter diesen Umständen die Anwendung einer vvECMO für gerechtfertigt hält [218].

Die Anwendung einer veno-venösen ECMO kann ggf. auch in Betracht gezogen werden, wenn eine schwere respiratorische Azidose auftritt. Hierzu liegen jedoch keine belastbaren prospektiv erhobenen Daten vor. Bei therapierefraktärer Hyperkapnie mit schwerer respiratorischer Azidose (pH < 7.2), die durch Beatmungsoptimierung nicht behoben werden kann, schlägt die Leitliniengruppe im Rahmen einer Expertenempfehlung vor, die Anwendung einer vvECMO zu erwägen (Empfehlungsgrad schwach). Hierbei ist neben einem anhaltenden pH < 7.2 insbesondere ein trotz Optimierung der invasiven Beatmung für den individuellen Patienten als hoch eingeschätztes Risiko eines dauerhaften beatmungsassoziierten Lungenschadens Voraussetzung, um den Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens zu rechtfertigen. Ein positives Votum für die Anwendung der venovenösen ECMO in dieser klinischen Situation erfolgte, da ein Nutzen für die Mehrzahl der Patienten bei korrekter Indikationsstellung und vorliegender Expertise des durchführenden Zentrums angenommen werden kann.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Negative Prädiktoren für das Überleben unter ECMO - Therapie

Bezüglich möglicher Prädiktoren für ein besseres/schlechteres Überleben liegen mehrere Registerauswertungen vor. Bei Erwachsenen sind unter anderem ein höheres Alter, eine chronische Immundefizienz, eine längerdauernde aggressive Beatmung vor ECMO und ein Mehrorganversagen mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert [377]. Bei Kindern sind ebenfalls ein Mehrorganversagen, eine

Immundefizienz, ein septischer Schock und eine Lungeninfektion mit Bordatella pertussis oder Pilzen mit einem schlechteren Überleben verbunden [762].

Chronisch respiratorisches Versagen

Patienten mit chronisch respiratorischem Versagen, die eine ECMO als Überbrückungsverfahren zur Lungentransplantation erhalten, sind nicht Zielpatientengruppe dieser Leitlinie und damit nicht von den Empfehlungen dieses Unterkapitels betroffen.

Anwendung bei Kindern

Bei Kindern empfiehlt die Surviving Sepsis Campaign Guideline aus dem Jahr 2012 [163] den Einsatz der ECMO bei septischem Schock oder refraktärem respiratorischem Versagen mit Sepsis (Qualität der Evidenz 2C). Eine aktualisierte Version der Empfehlungen für pädiatrische Patienten mit sepsis-induizertem ARDS steht aktuell aus. Eindeutige Aussagen bezüglich eines Überlebensvorteiles durch ECMO können nicht getroffen werden, da in den allermeisten vergleichenden Studien pädiatrische und neonatale Patienten vermischt werden und randomisierte Studien vor allem neonatale Patienten betreffen. Eine systematische Analyse der publizierten Literatur 2002 - 2012 über ECMO Einsatz bei Kindern und Neonatalen findet sich bei Rehder K et al [550]. Die Ergebnisse des ELSO Registers zeigen seit Jahren ein wesentlich besseres Überleben neonataler Patienten im Vergleich zu Kindern und Erwachsenen. Zabrocki et al. fanden bei einer retrospektiven Untersuchung der letzten 15 Jahre bei mehr als 3000 Kindern eine konstante Überlebensrate um 57 % trotz einer relevanten Zunahme von Komorbiditäten [762].

Die Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (DGNPI) aus dem Jahr 2011 empfiehlt, den Einsatz einer ECMO oder anderer extrakorporaler Verfahren wie die extrakorporale CO_2-Elimination ($ECCO_2R$) beim Versagen der konventionellen Methoden in Betracht zu ziehen [259].

6.4.2 Durchführung der vvECMO-Therapie

Autoren: Thomas Müller, Sven Laudi

Hintergrundinformation

Belastbare Daten zur Inzidenz der Anwendung einer vvECMO in Europa liegen nicht vor; aus Deutschland haben Karagiannidis et al. 2016 berichtet, dass im Jahr 2014 1944 vv-ECMO Einsätze (2,4:100 000 Bewohner) durchgeführt wurden, wovon 41,9 % überlebten [343]. Im Vergleich dazu wird für das Jahr 2016 aus dem ELSO Register ein kumulatives Überleben von 58 % berichtet [206]. Publizierte Fallserien aus spezialisierten Zentren nennen Überlebenszahlen von teils mehr als 70 % [153, 465].

ECMO ist ein komplexes Therapieverfahren bei kritisch kranken Patienten mit einem erheblichen Risiko für schwere Komplikationen. Zu nennen sind hierbei vor allem eine erhöhte Gefahr für Gefäßverletzungen,

Blutungen, insbesondere Hirnblutungen, Venenthrombosen und Lungenembolien, Hämolyse und Thrombopenie sowie technische Probleme bis zum kompletten Ausfall des Systems. Zur Vermeidung bzw. Behandlung möglicher Komplikationen einer ECMO-Therapie bei Patienten mit ARDS bedarf es daher einer komplexen, multidisziplinären Versorgungsstruktur. Die entsprechenden Strukturvoraussetzungen sind aktuell Gegenstand der Diskussion in der Literatur.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Fallzahl

Randomisierte Studien, die prospektiv untersuchen, ob größere Erfahrung und höhere Fallzahlen zentrumsabhängig das Überleben verbessern, liegen nicht vor. Eine retrospektive Analyse eines Registers mit 7322 pädiatrischen und neonatalen ECMO Einsätzen ergab, dass eine jährliche geringe Fallzahl signifikant mit einer höheren Sterblichkeit verbunden war und ein Mindestvolumen von 22 Anwendungen pro Jahr empfohlen wurde [237]. Eine weitere Analyse bei 3867 pädiatrischen Patienten mit allerdings kardialer Indikation zur ECMO Unterstützung bestätigte, dass eine höhere Zentrumsfallzahl das Überleben verbesserte, so dass die Formation überregionaler Zentren unterstützt wurde [345]. Eine kürzlich publizierte Analyse der im ELSO Register erfassten Daten von 1989 – 2013 bestätigte diese Ergebnisse an einer großen Kohorte von insgesamt 56222 neonatalen, pädiatrischen und erwachsenen Patienten im Wesentlichen. Während bei pädiatrischen Patienten keine Assoziation zum Zahl der Einsätze gezeigt wurde, war ein höheres ECMO Volumen für Früh- und Neugeborene und Erwachsene signifikant mit einem besseren Überleben verbunden. Krankenhäuser mit mehr als 30 erwachsenen ECMO Patienten pro Jahr hatten ein niedrigeres Sterblichkeitsrisiko (adjustierte Odds Ratio 0,61; 95% Konfidenzintervall 0,46-0,80) [30].

Komplikationen

Komplikationen durch die und während der Behandlung mit ECMO sind häufig und komplex, teilweise ist ihr Auftreten mit einem Überlebensnachteil verbunden. Es fehlen belastbare systematische RCTs oder Reviews, welche mögliche Komplikationen des Verfahrens gegen den möglichen Nutzen untersuchen. Aus Registerdaten des Extracorporeal Life Support Organisation Registry [479] wird ein Überleben von pädiatrischen und erwachsenen Patienten, welche aus Gründen des eingeschränkten Gasaustauschs mit ECMO behandelt wurden, von 58% berichtet, gleichzeitig wird eine hohe Zahl von Komplikationen während der oder durch die ECMO-Behandlung angegeben, welche kumulativ bei über 50% liegt [479]. Insbesondere Blutungen an Kanülen-Einstichstellen (16%), chirurgischen Wunden (15%) oder intrakranielle Blutungen (4%) sowie technische Probleme mit Oxygenatoren (14%), Kanülen (7%) oder dem Schlauchsystem (1%) werden beschrieben. Darüberhinaus werden aus Daten desselben Registers intrapulmonale Blutungen mit einer Häufigkeit von 7% und Infektionen mit Nachweis eines auslösenden Keims mit 18% angegeben [705, 60, 657]. Ein Transport an ECMO durch ein spezialisiertes Team [79] scheint das Transportrisiko niedrig zu halten, somit kann eine Verlegung eines Patienten nach Kanülierung an ein spezialisiertes Zentrum als möglich und sinnvoll erachtet werden.

Kanülierungstechnik

Bezüglich der optimalen Kanülierungstechnik und des optimalen Pumpensystems sind keine Meta-Analysen oder RCTs vorhanden, es liegen lediglich Fall-Serien und Machbarkeitsstudien vor. Eine Kanülierung ist sowohl mit zwei Kanülen (Vena jugularis und Vena femoralis oder beider Venae femorales) als auch mit einer Doppellumenkanüle möglich. Die Platzierung der ECMO Kanülen sollte entweder mittels Echokardiographie oder Durchleuchtung durchgeführt werden. Die Platzierung der Doppellumenkanüle ist technisch anspruchsvoller und eine transösophageale Echokardiographie und/oder Durchleuchtung ist zwingend erforderlich. Unter Umständen ist bei der Doppellumenkanülierung, bei unzureichendem Größendurchmesser keine optimale venöse Drainage möglich. Eine evidenzbasierte Empfehlung zur Kanülierung kann aufgrund der geringen Datenlage nicht gegeben werden.

Strukturvoraussetzungen und Interhospitaltransport

Ein Expertenpositionspapier zur Organisation eines ECMO Programmes für Lungenversagen bei Erwachsenen hält wenigstens 20 ECMO Fälle pro Jahr und Zentrum für sinnvoll, davon mindestens 12 veno-venöse ECMOs. Daneben werden detaillierte Vorgaben zu strukturellen Voraussetzungen und Personalausbildung und Personaltraining aufgelistet, die ein Krankenhaus erfüllen sollte, um ECMO erfolgreich anwenden zu können [138]. Im Report einer französischen interdisziplinären, auf einer GRADE-basierten Methodik aufgebauten Konsensuskonferenz zur ECMO-Therapie bei ARDS wurden 2013 als Voraussetzung für die Durchführung eines ECMO-Programmes an einer Klinik ähnliche Voraussetzungen definiert. Zur Frage der Mindestfallzahl stellte die französische Konsensusgruppe fest, dass eine Fallzahl von weniger als 10 ECMO Anwendungen pro Jahr die Versorgungsqualität vermindern kann, leitet jedoch keine konkrete Empfehlung ab [564].

In der aktuellen Studienlage gibt es weder Meta-Analysen noch RCTs bezüglich Interhospitaltransporten von Patienten unter vvECMO – Therapie. Es existieren nur Fallberichte und kleinere Kohortenstudien. Aus diesen ist ersichtlich, dass ein luft- als auch bodengebundener Transport eines Patienten unter laufender ECMO durch ein kompetentes Team ohne wesentliche Komplikationen möglich ist [89, 123, 129, 316, 153, 233].

Empfehlung

101	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, dass die Versorgung von erwachsenen Patienten mit schwerem ARDS **und therapierefraktärer Hypoxämie** in einem Zentrum mit der Möglichkeit einer ECMO-Therapie und in der Regel zumindest 20 ECMO-Anwendungen/Jahr durchgeführt wird.	
Qualität der Evidenz **-**	Literatur: Peek, Giles J.; Mugford, Miranda; Tiruvoipati, Ravindranath; Wilson, Andrew; Allen, Elizabeth; Thalanany, Mariamma M.; Hibbert, Clare L.; Truesdale, Ann; Clemens, Felicity; Cooper, Nicola; Firmin, Richard K.; Elbourne, Diana; Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009;374:1351–1363 [498]	

Expertenkonsens	Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, De Backer D, Fan E, Ferguson N, Fortenberry J, Fraser J, Gattinoni L, Lynch W, MacLaren G, Mercat A, Mueller T, Ogino M, Peek G, Pellegrino V, Pesenti A, Ranieri M, Slutsky A, Vuylsteke A; International ECMO Network (ECMONet). Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Sep 1;190(5):488-96. [138] Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, Annich GM. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Apr 15;191(8):894-901 [30] Freeman, Carrie L.; Bennett, Tellen D.; Casper, T. Charles; Larsen, Gitte Y.; Hubbard, Ania; Wilkes, Jacob; Bratton, Susan L. (2014): Pediatric and neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Does center volume impact mortality?*. In: *Critical care medicine* 42 (3), S. 512–519. DOI: 10.1097/01.ccm.0000435674.83682.96. [237] Karamlou, Tara; Vafaeezadeh, Mina; Parrish, Andrea M.; Cohen, Gordon A.; Welke, Karl F.; Permut, Lester; Mcmullan, D. Michael (2013): Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (2), S. 470–475. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.037. [345]
Konsensstärke	Delegierte: 93% Fachgesellschaften: 100%

102	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen folgende Strukturvoraussetzungen für ein Zentrum zur Behandlung von ARDS-Patienten mit vvECMO-Therapie vor: - Erfahrung in der Behandlung des schweren ARDS - Ärztliches und pflegerisches Personal mit adäquater Ausbildung und Kompetenz mit ECMO Verfahren sind 24 Stunden pro Tag verfügbar. - Ein Pflegeschlüssel von 1:1 pro vvECMO-Patient muss aufwandsadaptiert zu gewährleisten sein. - Der Standort des ARDS/ECMO-Zentrums verfügt über einen 24 Stunden Dienst einer leistungsfähigen Blutbank, eines Zentrallabors sowie der Möglichkeit einer computertomographischen Untersuchung. - Gefäß-, Abdominal- und Thoraxchirurgie muss notfallmäßig sofort verfügbar sein. - Auf der Intensivstation besteht die Möglichkeit für Nierenersatzverfahren, Bronchoskopie, Echokardiographie und Gefäßdoppleruntersuchung. - Es existiert ein strukturiertes Ausbildungs- und Trainingsprogramm zur Anwendung der ECMO Verfahren für das an der Behandlung beteiligte Personal.	

	- Das ARDS/ECMO-Zentrum entwickelt Strukturen, welche 24h/d die Versorgung von invasiv beatmeten Patienten mit schwerem ARDS mit therapierefraktärer Hypoxämie in den verlegenden Krankenhäusern sowie den Patiententransport auch nach ggf. erfolgter Anlage einer vvECMO-Therapie vom verlegenden Krankenhaus in das Zentrum ermöglichen. - Das ARDS/ECMO-Zentrum führt eine Qualitätskontrolle durch und meldet dazu Daten an nationale und internationale Register.
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, De Backer D, Fan E, Ferguson N, Fortenberry J, Fraser J, Gattinoni L, Lynch W, MacLaren G, Mercat A, Mueller T, Ogino M, Peek G, Pellegrino V, Pesenti A, Ranieri M, Slutsky A, Vuylsteke A; International ECMO Network (ECMONet). Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Sep 1;190(5):488-96. [138] Richard, Christian; Argaud, Laurent; Blet, Alice; Boulain, Thierry; Contentin, Laetitia; Dechartres, Agnès et al. (2014): Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. In: *Annals of intensive care* 4, S. 15. DOI: 10.1186/2110-5820-4-15. [564]
Konsensstärke	Delegierte: 95% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Auch wenn aufgrund der geringen Qualität der Evidenz lediglich ein Expertenkonsens zugrunde gelegt werden konnte, vergibt die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung für die Versorgung von Patienten mit schwerem Lungenversagen **und** therapierefraktärer Hypoxämie in ECMO-Zentren, da in der Literatur Hinweise vorliegen, dass durch die Umsetzung der Empfehlung ein Nutzen für die Patienten (verbessertes Überleben) entsteht.

Während somit Patienten, bei denen unter Ausschöpfung konventioneller Maßnahmen ein schweres ARDS mit therapierefraktärer Hypoxämie vorliegt, an einem Zentrum, welches die obenangeführten Strukturvoraussetzungen für ECMO-Therapie erfüllt, behandelt werden sollen, ist die Versorgung von Patienten, welche unter konventioneller Therapie des schweren ARDS nicht hypoxämisch sind, von dieser Empfehlung (E101) nicht explizit betroffen.

Das Risiko, bei unkritischer und unqualifizierter ECMO Anwendung Patienten zu schädigen, ist hoch. Um eine vermeidbare Gefährdung der Patienten auszuschließen, dürfen ECMO Verfahren daher nur in Zentren mit ausreichender Kompetenz sowohl in der korrekten Indikationsstellung, der praktischen Anwendung der Systeme sowie dem Komplikationsmanagement durchgeführt werden.

Eine "ausreichende Kompetenz" liegt nach Ansicht der Leitliniengruppe vor, wenn erstens die in Empfehlung 102 dargelegten Strukturvoraussetzungen erfüllt sind. Zweitens sollen regelmäßig ECMO Anwendungen durchgeführt werden. Die Leitliniengruppe hat die Problematik einer exakten numerischen Festlegung von "notwendigen" ECMO Anwendungen pro Jahr ausführlich diskutiert. Grundsätzlich kann die Nennung einer Mindestzahl nur als Surrogatmarker für Versorgungsqualität gelten. Wünschenswert wäre die Angabe einer risikoadjustierten zentrumsbezogenen Überlebensrate; derartige Daten sind jedoch derzeit nicht publiziert. Auch sieht dieLeitliniengruppe die potentielle Gefahr, durch die Nennung einer geforderten Mindestanzahl

den Anreiz für eine vorschnelle ECMO Anlage bei marginaler Indikation entgegen den Empfehlungen möglicherweise zu erhöhen. Dennoch schließt sie sich der Empfehlung des internationalen Positionspapiers zur ECMO Therapie (Combes et al. 2014 [138]) an, in der Regel zumindest 20 ECMO Anwendungen pro Jahr, davon 12 bei akutem Lungenversagen, für ein ECMO Zentrum mit ausreichender und nachgewiesener Kompetenz für notwendig zu erachten.

Die Leitliniengruppe **schlägt** daher im Rahmen eines Expertenkonsens, sich an Veröffentlichungen internationalen Expertengremien orientierend, die oben angeführten Strukturvoraussetzungen (**schwache Empfehlung**) für die Anwendung einer vvECMO Therapie in einem Zentrum mit ausreichender Kompetenz **vor** und **empfiehlt** die Behandlung von Patienten mit schwerem ARDS **und** therapierefraktärer Hypoxämie in einem solchen Zentrum (**starke Empfehlung**).

Nennung von Ausnahmen und gesonderten Patientengruppen

Kinder :

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Gasaustauschstörung konnte keine konkrete notwendige Mindestanzahl für die Durchführung von ECMO-Therapie festgelegt werden.

Patienten in der Schweiz:

Aufgrund struktureller Unterschiede zwischen dem schweizerischen und dem deutschen Gesundheitswesen kann in der Schweiz von einer Mindestfallzahl von 20 vvECMO-Anwendungen pro Zentrum und Jahr in Ausnahmefällen abgewichen werden, sofern das Zentrum die in Empfehlung 102 geforderten Strukturvoraussetzungen erfüllt.

6.4.3 Extrakorporale arterio-venöse und veno-venöse „low-flow“-Systeme

Autoren: Ralf M. Muellenbach, Sven Laudi

Hintergrundinformationen

Im Gegensatz zum extrakorporalen Lungenersatzverfahren vvECMO haben extrakorporale low-flow Systeme aufgrund der deutlich geringeren extrakorporalen Blutflüsse keinen wesentlichen Effekt auf die Oxygenierung und sind somit fast ausschließlich auf die extrakorporale CO_2-Elimination (extracorporeal carbon dioxide removal, $ECCO_2$-R) beschränkt [231]. Grundsätzlich ist die extrakorporale CO_2-Elimination mittels pumpenloser arterio-venöser (pECLA) oder pumpenbetriebener veno-venöser extrakorporaler Verfahren möglich.

In der Literatur zur $ECCO_2$-R zeigen sich 2 wesentliche klinische Anwendungssituationen, bei Patienten mit ARDS zur Reduktion der Beatmungsinvasivität und bei Patienten mit COPD im hyperkapnischen respiratorischen Versagen zur Vermeidung der Intubation bzw. zur Verkürzung der Beatmungsdauer.

Wie im Kapitel 4 beschrieben, wird die Durchführung einer lungenprotektiven Beatmung mit reduziertem Tidalvolumen empfohlen und kann sowohl zu einer Minimierung des beatmungsassoziierten Lungenschadens als auch zu einer Erhöhung der Überlebensrate bei Patienten mit ARDS führen. Trotz niedriger VTs kann es bei schwerem ARDS mit großen konsolidierten Lungenarealen zu einer tidalen Überblähung der gesunden Lungenareale und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und Aggravation der Lungenschädigung kommen [677]. In einer Vielzahl von prospektiven und retrospektiven Fallkontrollstudien konnte mittels pECLA eine signifikante Reduktion des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks und eine Anhebung des pH beobachtet werden. Daher könnte theoretisch die extrakorporale CO_2-Elimination mit low-flow Systemen eine Reduktion der Beatmungsinvasivität oder eine Vermeidung invasiver Beatmung ermöglichen.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

In der Meta-Analyse von Fitzgerald et al. [231] wurden 14 Studien mit pumpenlosen arterio-venösen und pumpengetriebenen veno-venösen Verfahren zur CO_2-Elimination eingeschlossen, davon 2 RCTs und 12 Beobachtungsstudien. Zwar konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Verfahren, die in den eingeschlossenen Studien verwendet wurden, den arteriellen CO_2-Partialdruck senken, jedoch konnte weder ein sterblichkeitssenkender Effekt beobachtet noch signifikante Unterschiede in anderen, klinisch relevanten Outcome-Parametern gefunden wurden. Die Anwendung von Verfahren zur Senkung des CO_2-Partialdrucks war jedoch mit einer – auch in ihrer Höhe nicht sicher zu quantifizierenden – Zunahme von Komplikationen verknüpft. Zudem ist die Interpretation der beiden eingeschlossenen RCTs schwierig, da beide [45, 450] frühzeitig abgebrochen wurden, der RCT von Morris [450] zudem mit einer aus heutiger Sicht historischen Technik durchgeführt wurde.

In eine Meta-Analyse von Patienten mit COPD, welche mittels extrakorporaler CO_2-Elimination behandelt wurden, konnte Sklar [631] 10 Studien einschliessen, darunter kein RCT, sondern vornehmlich Fallbrichte und Fallserien. Auch in dieser Meta-Analyse erschien durch die Anwendung von verschiedenen extrakorporalen Verfahren der arterielle CO_2-Partialdruck senkbar, jedoch fehlte ein Effekt auf kritische Outcome-Parameter wie Beatmungsdauer oder Überleben. Im Gegenteil war die Anwendung der extrakorporalen CO_2-Elimination häufig mit Komplikationen, welche teilweise schwer waren, verbunden.

In der bisher einzigen prospektiv randomisierten Multicenter-Studie von Bein und Mitarbeitern wurde eine Beatmungsstrategie mit sehr kleinen VTs von ca. 3 ml/kg (ideales Körpergewicht) in Kombination mit einer pECLA bezüglich der primären Endpunkte „beatmungsfreie Tage (VFD)“ an Tag 28 und 60 untersucht (2). In der pECLA-Gruppe konnte das Atemminutenvolumen signifikant reduziert und eine frühzeitigere Spontanisierung der Patienten erzielt werden. Im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten zeigte sich kein Unterschied in Sterblichkeit oder beatmungsfreien Tagen. In einer „post-hoc“ Subgruppenanalyse der

Patienten mit einer P/F-Ratio < 150mmHg konnte in der pECLA-Gruppe für die beatmungsfreien Tage innerhalb der ersten 60 Tage ein signifikant erhöhter Anteil von 40.9±12.8 Tagen im Vergleich zur konventionellen Gruppe (28.2±16.4, p=0.033) beobachtet werden. Auch für diese Subgruppe zeigte sich jedoch kein Unterschied im Bezug auf Sterblichkeit oder beatmungsfreie Tage innerhalb der ersten 28 Tage [45].

Komplikationen

In der Literatur werden Komplikationsraten (vornehmlich arterielle Ischämien, Kompartmentsyndrome, Blutungen und systembedingte Komplikationen) von bis zu 25 % unter Therapie mit arterio-venösen und veno-venösen low-flow Systemen angegeben [231]. Zudem wurde von Bein et al. [45] eine signifikante Zunahme des Transfusionsbedarfs in der pECLA-Gruppe in den ersten 10 Tagen der Therapie (3,7 +/- 2,4 vs. 1,5 +/- 1,3 Erythrozytenkonzentrate, p < 0,05) angegeben.

Empfehlung

103	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen: Keine Anwendung von low-flow Systemen zur extrakorporalen CO_2-Elimination mit dem Ziel der Reduktion der Invasivität der Beatmung bei Patienten mit ARDS.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davies A, Brett SJ, McAuley DF, et al. Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. Crit Care. 2014;18(3):222. [231] Sklar M, Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Intensive Care Med. 2015 Oct;41(10):1752-62. doi: 10.1007/s00134-015-3921-z. Epub 2015 Jun 25. [631] Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Muller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (approximately 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 Med. 2013;39(5):847-56. [45] Richard, Christian; Argaud, Laurent; Blet, Alice; Boulain, Thierry; Contentin, Laetitia; Dechartres, Agnès et al. (2014): Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. In: *Annals of intensive care* 4, S. 15. DOI: 10.1186/2110-5820-4-15. [564]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der fehlenden Evidenz für positive Effekte auf kritische Outcome-Parameter wie Überleben oder Beatmungsdauer durch den Einsatz der arterio-venösen und veno-venösen low-flow Verfahren für das beschriebene Patientenkollektiv, hingegen sicheren Hinweisen für potentielle Nachteile durch

Komplikationen oder erhöhte Transfusionsinzidenz hat die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen die Anwendung von low-flow Systemen zur Reduktion der Beatmungsinvasivität oder zur Vermeidung oder Verkürzung von invasiver Beatmung ausgesprochen. Die Überprüfung ihrer Anwendung in kontrollierten randomisierten klinischen Studien steht aus, bei Vorliegen der Ergebnisse wird die Leitliniengruppe die Empfehlung ebenfalls entsprechend überprüfen . Dies steht im Einklang mit Konsensusempfehlungen von Richards C [564].

Für die Anwendung bei Kindern jenseits des Neugeborenenalters fehlen ebenfalls Daten, die es erlauben, ausserhalb randomisierter klinischer Studien diese Verfahren anzuwenden.

6.5 Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Autoren: Thomas Bein, Sven Laudi

Hintergrundinformation

Für Perflourcarbone, welche eine hohe Löslichkeit für Sauerstoff und Kohlendioxid aufweisen und bei niedriger Oberflächenspannung eine hohe Dichte aufweisen, wurde in Tierstudien gezeigt, dass eine totale oder partielle Flüssigkeitsbeatmung mit diesen Stoffen möglich und diese - in diesem experimentellen Studien – der konventionellen Beatmung möglicherweise gleichwertig oder gar überlegen ist. [133, 160, 728].

Beschreibung der Evidenz

Während für die totale Flüssigkeitsbeatmung keine RCTs vorliegen, gibt es für partielle Flüssigkeitsbeatmung zwei RCTs für Erwachsene [312, 338] und kein RCT für Kinder, zusätzlich jeweils ein systematisches Review für Erwachsene [249] und Kinder [347]. Nach Erscheinen der beiden Cochrane reviews sind bisher keine neuen RCTs zur Flüssigkeitsbeatmung erschienen.

Für Erwachsene konnten weder von Hirschl 2002 noch von Kacmarek 2006 ein Überlebensvorteil der partiellen Flüssigkeitsbeatmung bei Patienten mit ARDS gezeigt werden. Ebenso kommt Galvin 2013 zu dem Schluss, dass partielle Flüssigkeitsbeatmung nicht durch belastbare Daten belegt ist, hingegen möglicherweise mit einem erhöhten Risiko einhergeht.

Empfehlung

104	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen: Keine partielle Flüssigkeitsbeatmung für Erwachsene mit ARDS.	

Qualität der Evidenz +++	Literatur: Hirschl RB1, Croce M, Gore D, Wiedemann H, Davis K, Zwischenberger J, Bartlett RH. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Mar 15;165(6):781-7.Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. [312] Kacmarek RM1, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tütüncü AS, Slutsky AS. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Apr 15;173(8):882-9. Epub 2005 Oct 27. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. [338] Galvin IM1, Steel A, Pinto R, Ferguson ND, Davies MW. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jul 23;(7):CD003707. doi: 10.1002/14651858.CD003707.pub3. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. [249]
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%

105	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **-**	Wir können keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung der partiellen Flüssigkeitsbeatmung bei Kindern mit ARDS abgeben.	
Qualität der Evidenz **-** **Expertenkonsens**	Literatur: Kaushal A1, McDonnell CG, Davies MW. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD003845. doi: 10.1002/14651858.CD003845.pub3. Partial liquid ventilation for the prevention of mortality and morbidity in paediatric acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. [347]	
Konsensstärke	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Beurteilung der Evidenz

Es liegen für Erwachsene zwei RCTs und ein systematischer Review vor, welche keine Vorteile der klinischen Anwendung bei Erwachsenen oder Kindern finden konnten, jedoch Hinweise auf zusätzliche Behandlunsrisiken bei Erwachsenen fanden. Daher vergibt die Leitliniengruppe eine starke Empfehlung gegen die Anwendung der partiellen Flüssigkeitsbeatmung bei Erwachsenen. Hingegen kann auf Grund der fehlenden Daten für Kinder keine Empfehlung abgegeben werden.

6.6 Wichtige Forschungsfragen

Rekrutierungsmanöver

Auf Grund der vorhandenen Evidenz konnte von der Leitliniengruppe keine Empfehlung abgegeben werden. Trotz des Vorliegens einer Vielzahl von RCTs und Metaanalysen zu Fragen der Rekrutierung waren die Ergebnisse uneinheitlich und interpretationsanfällig, was vor allem daran liegen mag, dass Rekrutierungsmanöver nicht in einheitlicher Weise bzw. in Patienten mit uneinheitlichen Krankheitsbildern und aus uneinheitlichen Indikationen durchgeführt wurden. Für weitere Studien halten wir daher eine klare Definition des durchgeführten Manövers in einem einheitlichen Krankengut mit einer spezifisch definierten Indikation für notwendig.

Bauchlagerung

Die Durchführung von Bauchlagerung bei Patienten mit ARDS halten wir derzeit für gut begründet, jedoch fehlt eine klare Übertragbarkeit auch auf Patienten mit neben dem ARDS weiteren Erkrankungen oder Verletzungen wie schwerem Schädel-Hirn-Trauma oder intraabdominellen Pathologien; ebenfalls fehlen Studien zur Anwendung bei Kindern. Zudem ist nicht sicher geklärt, ob der prophylaktische Einsatz der Bauchlage bei drohendem ARDS sicher und wirksam ist.

Inhalative pulmonale Vasodilatatoren

Letztlich ist die Anwendung von iNO bei Patienten mit schwerem ARDS gut untersucht, hingegen beruht die Anwendung im akuten Rechtsherzversagen vornehmlich auf pathophysiologischen Untersuchungen, welche

mit Daten aus RCTs unterfüttert werden sollten. In Parallele zu den positiven Effekten von Bauchlage erst im schweren ARDS erscheint es möglich, dass auch positive Effekte von iNO auf die Sterblichkeit von Patienten mit einer spezifischen Ausprägung des ARDS bisher nicht hinreichend genau untersucht wurden.

Einsatz extrakorporaler Verfahren

Insbesondere vor dem Hintergrund der vor allem in der Breite zunehmenden Anwendung von ECMO und low-flow-Systemen ist zu klären, in welchem Setting diese sicher und erfolgreich angewandt werden sollten. Während es für die Anwendung in einem „Zentrum“ zumindest prospektive Hinweise gibt, kann ein Mindestanwendungsvolumen bisher nur retrospektiv geschätzt werden, die weiteren Strukturvoraussetzungen beruhen auf Expertenempfehlungen und subjektiven Erfahrungen. Daher sollte eine Klärung der umfassenden Strukturvoraussetzungen sowie notwendiger Qualifikationen erfoglen. Für alle auf dem Markt befindlichen Systeme fehlen Daten zur Senkung der Sterblichkeit und insbesondere für die „low-flow“-Verfahren fehlen quasi alle prospektiven Daten, welche es erlauben, Nutzen gegen Risiken abwägen zu können. Wir empfehlen daher, „low-flow“-Verfahren nur im Rahmen von prospektiven Studien einzusetzen und nach den Ergebnissen dieser Studien die Anwendungsempfehlungen zu überprüfen.

Partielle Flüssigkeitsbeatmung

Trotz des Vorliegens von insgesamt drei RCTs kann auf Boden dieser Daten nicht abschliessen beurteilt werden, ob es nicht doch Subgruppen von Patienten mit ARDS gibt, welche von einer Anwendung von partieller Flüssigkeitsbeatmung profitieren, jedoch bedarf die Durchführung ob der Hinweis auf potentiell relevante Nebenwirkungen neuer, tragfähiger preliminärer Daten, um eine solche Studie rechtfertigen zu können.

7 Entwöhnung von der invasiven Beatmung

Einleitung

Autoren: Onnen Mörer, Bernd Schönhofer

Die Phase der Entwöhnung von der invasiven Beatmungstherapie hat einen großen Stellenwert, da ungefähr 40-50% der gesamten Beatmungszeit eines kritisch kranken Patienten auf die Entwöhnung von der invasiven Beatmung entfallen [67, 403, 215]. Zwar kann der überwiegende Anteil beatmeter Patienten nach kurzzeitiger Beatmungstherapie erfolgreich entwöhnt werden, bei einem Teil der Patienten ist die Entwöhnung von der Beatmung allerdings schwierig oder erfolgt prolongiert (siehe unten).

Bei Patienten, die aufgrund eines akuten respiratorischen Versagens eine invasive Beatmung erhalten, sollte schon mit dem Beginn der Beatmung - noch während der akuten Behandlungsphase - erwogen werden, welche Implikationen die jeweiligen therapeutischen Maßnahmen in Bezug auf die spätere Entwöhnung von der Beatmung haben. Cook et al haben entsprechend treffend formuliert, dass das Weaning eigentlich mit der Beatmung beginnt [140].

Die Leitliniengruppe hat sich entschlossen, einzelne speziell für die Weaningphase relevante Themen im eigens erstellten Kapitel VII (Entwöhnung von der Beatmung) zu adressieren.

Bei anderen Schwerpunktthemen dieser Leitlinie, für die eine gesonderte Betrachtung der Weaningphase sinnvoll erscheint, wird der Aspekt der Entwöhnung von der Beatmung direkt innerhalb des jeweiligen Kapitels behandelt. Entsprechend wird für die folgenden Themenpunkte auf die jeweiligen Unterkapitel der Leitlinie verwiesen:

Beatmungsverfahren	Kapitel III, Wahl des Beatmungsmodus
Beatmungszugang	Kapitel V, Begleitende Maßnahmen
Delir	Kapitel V, Begleitende Maßnahmen
Ernährung	Kapitel V, Begleitende Maßnahmen
Mobilisation	Kapitel V, Begleitende Maßnahmen
Transfusionstrigger	Kapitel V, Begleitende Maßnahmen

7.1 Definition von Weaning - Kategorien

Autoren: Bernd Schönhofer, Onnen Mörer

Hintergrundinformation

Mit dem Begriff „Weaning“ ist in der Beatmungstherapie der Prozess der (vollständigen) Entwöhnung vom Respirator (Beatmungsgerät) gemeint. Die Respiratorentwöhnung nimmt eine Schlüsselaufgabe in der modernen Intensivmedizin ein. Bei ca. 40% aller beatmungspflichtigen Patienten

gestaltet sich die Respiratorentwöhnung schwierig und bedingt 50% des gesamten intensivmedizinischen Behandlungszeitraums [244]. Ursachen hierfür sind häufig fortgeschrittene chronische Atemwegs-, Lungen- und Thoraxerkrankungen im Endstadium, neuromuskuläre Erkrankungen und Adipositas per magna sowie fortgeschrittenen kardio-pulmonale Komorbidität, die häufig über eine Erschöpfung der Atemmuskulatur zur respiratorischen Insuffizienz führen [499].

Gemäß der Budapester Konsensus-Konferenz aus dem Jahre 2005 werden drei Gruppen der Respiratorentwöhnung unterschieden: einfach, schwierig, und prolongiert (► Tab. 7.1) [67].

Mit dieser Kategorisierung wurde versucht, eine Differenzierung von Patienten im Weaning zu erreichen, die die Schwierigkeit und die Dauer des Weaningprozesses berücksichtigt. Während die große Gruppe der einfach von der invasiven Beatmung zu entwöhnenden Patienten beim ersten Versuch erfolgreich Beatmung entwöhnt sind, gelingt es in der Gruppe der schwierig zu entwöhnenden Patienten erst nach wiederholtem Versuch, innerhalb des definierten Zeitraums von ≤7 Tagen und in der Gruppe mit prolongierten Weaning ist über weitere erfolglose Versuche, bzw. über die prolongierte Dauer der Entwöhnung definiert [67].
Es ist zu erwarten, dass die Prävalenz des schwierigen und prolongierten Weaning aufgrund demographischer Veränderungen mit einer steigenden Zahl von älteren intensivpflichtigen Patienten mit zunehmder Zahl von Vorerkrankungen zunimmt [772].

Gruppe 1	**Einfaches** Weaning	Erfolgreiches Weaning im ersten Versuch ∅ SBT
Gruppe 2	**Schwieriges** Weaning	Erfolgreiches Weaning nach ≤3 SBT bzw. ≤7 Tage Beatmungsdauer
Gruppe 3	**Prolongiertes** Weaning	Erfolgreiches Weaning nach >3 SBT bzw. >7 Tage Beatmungsdauer

Tabelle 7.1. Die drei Gruppen der Respiratorentwöhnung gemäß der Budapester Konsensus-Konferenz aus dem Jahre 2005 [67]

Beschreibung der Evidenz

Die Empfehlung zur Kategorisierung in drei Gruppen der Respiratorentwöhnung wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz 2005 erarbeitet, die gemeinsam von der European Respiratory Society (ERS), der American Thoracic Society (ATS), der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), der Society of Critical Care Medicine (SCCM) und der Socie´te´ de Re´animation de Langue Francaise (SRLF) organisiert worden war. Im Rahmen der zweitägigen Konsensuskoferenz wurden durch ein Expertengremium, das von den Fachgesellschaften entsendetet worden war, Empfehlungen in einem formal nicht evidenzbasiertem Prozess, auf dem Niveau einer Expertenmeinung konsentiert [67].

Zur prognostischen Wertigkeit der 3 beschriebenen Weaning-Kategorien finden sich in der Literatur folgende Studien:

In einer Studie aus Wien sind die ICU- und Hospital-Sterblichkeitsrate in der Kategorie einfache und schwieriges Weaning vergleichbar; die ICU- und Hospital-Sterblichkeitsrate für Patienten der Gruppe „prolongiert“ liegen im Vergleich zu einfachem und schwierigem Weaning deutlich höher [244].

In der retrospektiven Untersuchung von Tonnelier et al [686] ließen sich 115 beatmete Patienten wie folgt in die 3 Kategorien einteilen: 30% einfaches Weaning, 40% schwieriges Weaning und 30% prolongiertes Weaning. Hierbei erwies sich prolongiertes Weaning als ein unabhängiger Risikofaktor für die Aufenthaltsdauer in der ITS (odds ratio 15.11, 95% CI 1.61–141.91, P < 0.01) sowie HospitalSterblichkeit (odds ratio 3.66, 95% CI 0.99–13.51). Die 3 Kategorien unterschieden sich in dieser Studie nicht bzgl. der 1-J-Sterblichkeit.

In einer prospektiven Studie mit 181 beatmeten Patienten, die überwiegend an chronischen Lungenerkrankungen litten, waren die 3 Kategorien mit 43% einfachem Weaning, 39% schwierigem Weaning und 18% prolongiertem Weaning vertreten [603]. Bzgl. Outcome unterschieden sich die Gruppen mit einfachem Weaning, 39% schwierigem Weaning nicht signifikant. Patienten mit prolongiertem Weaning litten vorwiegend unter COPD, wiesen eine höhere Komplikationsrate, längere Verweildauer in der IST und eine höhrere 90-tage-Sterblichkeitsrate auf.

An einer prospektiven epidemiologischen Studie zur Beatmung von 4,968 Patienten nahmen 349 ITS aus 23 Ländern teil [499]. Die 3 Kategorien waren wie folgt verteilt: 1502 Patienten (55%) mit einfachem Weaning, 1058 Patienten (39%) mit schwierigem Weaning und 154 Patienten (6%) mit prolongiertem Weaning. Letztere wiesen eine signifikant erhöhte Rate an Reintubation und Tracheotomie, längere Aufenthaltsdauer in der ITS sowie erhöhte Sterblichkeitsrate in der ITS auf.

Belastbare Daten zu 1, 5, 10 Jahresüberleben in den jeweiligen Kategorien liegen bisher jedoch in der Literatur nicht vor. Die Komplikationsraten sowie die Lebensqualität und wurde in den verfügbaren Studien ebenfalls nicht differenziert ausgewertet. Eine neuere Publikation zu diesem Thema konnte in der vorliegenden LL-Version nicht mehr berücksichtigt werden [42].

Empfehlung

106	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, eine Einteilung invasiv beatmeter Patienten in einfach, schwierig und prolongiert entwöhnbare Patienten vorzunehmen.	
Qualität der Evidenz - **Expertenkonsens**	Schönhofer B, Dellweg D, Geiseler J, Moerer O, Weber-Carstens C, Sitter H r.¨ S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. Peumologie, 2014; 68; 19-75 [599] Funk G-C, Anders S, Breyer M-K, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, Hinterholzer G, Kohansal R, Schuster R, Schwarzmaier-D'Assie A, Valentin A, Hartl S. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. Eur Respir J 2010; 35: 88–94 [244] Tonnelier A, Tonneler JM, Nowak E, et al, Clinical Relevance of Classification According to Weaning Difficulty, Respir Care 2011;56(5):583–590 [687] Sellares J, Ferrer M, Cano E et al, Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU, Intensive Care Med (2011) 37:775–784 [603] Peñuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C et al. Characteristics and Outcomes of Ventilated Patients According to Time to Liberation from Mechanical Ventilation. Am J Respir Crit Care Med Vol 184. pp 430–437, 2011 [499]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Bisher gibt es eine unzureichenden Evidenz für das beschriebene Patientekollektiv in Bezug auf die Kategorisierung in verschiedene Schweregrade des Weanings. Belastbare Daten zum Einfluss der 3 Weaning-Kategorien auf das 1-, 5- und 10 - Jahresüberleben, Komplikationsraten und die Lebensqualität liegen nicht vor. Totzdem hat die Leitliniengruppe in Abwägung von Nutzen und Schaden eine starke Empfehlung vergeben, bei den behandelten Patienten eine Kategorisierung vorzunehmen. Dies erscheint auch vor dem Hintergrund intensivstationärer Qualitätsicherung sinnvoll. Für das Patienkollektiv mit prolongierter Entwöhnung von der Beatmung liegt eine nationale S2K-Leitlinie vor [599]. Die Leitliniengruppe sieht bei fehlender Kategorisierung die Gefahr, dass insbesondere Patienten, welche der Gruppe 3 zugerechnet werden müssen, nicht entsprechend den Empfehlungen der bestehenden Leitlinie behandelt werden. Darüberhinaus wird angenommen, dass sich therapeutische Konzepte im Weaning weiter differenzieren und eine frühzeitige Kategorisierung der behandelten Patienten dazu beitragen kann, durch gezielte Maßnahmen eine Übergang in den nächsten Schweregrad zu verhindern.

Nennung von Ausnahmen

Für Kinder jenseits der Neugeborenenperiode gibt es keine Studien oder Empfehlungen, die eine Definition von Weaningkategorien in gleichem Maße wie im Erwachsenenbereich vorgenommen haben. Die nationale S2k Leitlinie *akutes und nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter, wird derzeit überarbeitet und nimmt in der Fassung von 2011 hierzu keine Stellung. Auch in der S2k-Leitlinie ProlongiertesWeaning wird hierauf nicht explizit eingegangen [599, 259]*. Aufgrund fehlender verwertbarer Literatur kann die Leitliniengruppe für diese Patienten keine Empfehlung zu Weaningkategorien abgeben.

Differenzierung der Weaning-Definition in Abhängigkeit von der Genese des respiratorischen Versagens

Beschreibung der Evidenz

In der Literatur finden sich bisher keine Studien, welche Daten zu dieser Differenzierung im Bezug auf Prognose und spezifische therapeutischen Interventionen zur Erhöhung des Weaningerfolgs liefern.

Empfehlung

107	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, bei der Definition der Weaningkategorien eine Differenzierung nach der Ursache in hypoxämisches, hyperkapnisches und gemischtes (hypoxämisch/ hyperkapnisch) respiratorischen Versagen vorzunehmen.	
Qualität der Evidenz **-** **EXPERTENKONSENS**	--	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Eine Differenzierung der Weaning-Kategorien in Abhängigkeit von der Genese (hypoxämisch, hyperkapnisch oder gemischt hypoxämisch/ hyperkapnisch) des respiratorischen Versagens wurde bisher nicht vorgenommen. Konsequenterweise ergibt sich hierzu auch kein höherwertiger Empfehlungsgrad. Aus Sicht der Leitliniengruppe leiten sich allerdings aus der Ursache des akuten respiratorischen Versagens unterschiedliche therapeutische Konzepte im Weaning ab [603, 599], weshalb eine Unterscheidung hier sinnvoll erscheint. So können Patienten mit hyperkapnischem respiratorischen Versagen während der Weaningphase von der Etablierung einer nichtinvasiven Beatmung nach Extubation profitieren, bzw. kann eine frühzeitige Überführung und Integration der nichtinvasiven Beatmung, bei noch fortbestehender Beatmungspflichtigkeit sinnvoll sein, um die Komplikationen einer fortgesetzten invasiven Beatmung zu vermeiden [599, 725].

7.2 Weaning - Protokolle

Autoren: Christian Putensen, Steffen Weber-Carstens

Weaning-Protokolle bei adulten Patienten

Hintergrundinformation

Protokolle zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokolle) sind im Gegensatz zu Leitlinien und Empfehlungen standardisierte und explizite Vorgangsweisen, um möglichst frühzeitig die Entwöhnungsbereitschaft (Readiness to Wean) zu erkennen, konsequent die Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trials) durchzuführen und eine rasche und sichere Beendigung der invasiven Beatmung bzw. Extubation/Dekanülierung herbei zu führen [119]. Weaning-Protokolle wurden primär entwickelt, um bei einfacher und schwieriger Entwöhnung nach invasiver maschinellen Beatmung rascher und erfolgreicher von der maschinellen Beatmung zu entwöhnen bzw. zu extubieren/dekanülieren [119]. Zudem wurden Weaning-Protokolle entwickelt, um die Entwöhnung von der invasiven maschinellen Beatmung sicher von Pflegepersonal bzw. respiratorischen Therapeuten durchführen zu lassen [599].

Mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegen, dass 70–80% aller Patienten, die >24h invasiv beatmetet wurden, schon beim ersten Weaningversuch erfolgreich von der Beatmung entwöhnt werden können [710, 77]. Daraus wurde geschlossen, dass viele dieser Patienten schon früher von der invasiven maschinellen Beatmung hätten entwöhnt werden können. Diese Annahme wird gestützt durch die Beobachtung, dass nur ca.77% dieser Patienten unter kontrollierter maschineller Beatmung und 34% unter assistierter Beatmung nach einer nicht geplanten Selbstextubation erneut intubiert und beatmet werden müssen [72, 54, 211].

Beschreibung der Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie.

Mehrere Meta-Analysen zeigen eine Reduktion der Beatmungs-, der Weaning- und der Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen bei adulten (> 18 Jahre) maschinell beatmeten Patienten im Rahmen der Intensivbehandlung [62, 61, 63].

Die aktuellste Meta-Analyse aus dem Jahre 2014 [62] inkludierte 17 RCTs [113][159];[208, 359, 369, 409, 454, 459, 470, 515]; [547]; [569, 571, 624, 643, 651] mit insgesamt 2434 Patienten. In 13 RCTs wurden klassische Weaning-Protokolle, also schriftlich hinterlegte Leitlinien bzw. Algorithmen, die durch Pflegende und respiratorische Therapeuten [208, 359, 369, 409], durch Pflegekräfte allein [113, 569], durch respiratorische Therapeuten allein (18) oder durch Ärzte, Pflegende und respiratorische Therapeuten [459] angewandt wurden, untersucht. In 5 der 13 RCTs wurde die Berufsgruppe, die die klassischen Weaning-Protokolle anwandte nicht spezifiziert [159]; [359, 470, 515, 624]. In vier RCTs erfolgte die Entwöhnung vom Beatmungsgerät maschinell durch Computer-gesteuerte Weaning-Protokolle [547]; [571, 643, 651].

In 14 RCTs [113, 159]; [208, 359, 369, 409, 454, 459, 515, 571, 624, 643, 651] wurden die Entwöhnungsbereitschaft (Readiness to Wean) anhand spezifischer Kriterien durch das standardisierten Weaning-Protokoll erfasst. Dabei ist eine hohe Heterogenität bzgl. der Art und Anzahl (n=5-19) der erfassten Parameter auffällig.

Auch bezüglich der Durchführung des Protokolls ist eine Heterogenität auffällig. In 12 RCTs [113, 159]; [208, 359, 409, 454, 459, 470, 515, 569, 624] wurden durch Behandler festgelegte Spontanatmungsversuche unterschiedlicher Dauer mit unterschiedlichen Beatmungseinstellungen vorgenommen, in 13 RCTs [113, 159][208, 359, 369, 409, 454, 459, 515, 547][569, 624, 643] wurden konkrete Kriterien zur Extubation/Dekanülierung beschrieben. Somit bestehen deutliche Unterschiede in Art, Umfang und Umsetzung bei den in den RCTs angewandten standardisierten Weaning-Protokollen.

Diese Meta-Analyse zeigt eine Reduktion der mittleren Beatmungsdauer um 26% bei Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen im Vergleich zur üblichen klinischen Praxis (2205 Patienten, 14 RCTs, 95% Konfidenzinterval (CI) 13% bis 37%, P = 0.0002, I^2 67%) [62]. Eine Reduktion der Beatmungsdauer durch Anwendung eines standardisierten Weaning-Protokolls, ist auf internistischen, operativen und interdisziplinären nicht aber auf neurochirurgischen Intensivstationen zu erwarten, beide Studien, die an neurochirurgischen Patienten durchgeführt wurden, zeigten keinen positiven Effekt der Anwendung eines standardisierten Weaning-Protokolls auf die Beatmungsdauer [62].

Zudem ist die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen mit einer Reduktion der mittleren Weaningdauer um 70% (989 Patienten, 8 RCTs, 95% CI 27% bis 88%, P = 0.009, I^2 97%) und der mittleren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation um 11% (1378 Patienten, 9 RCTs, 95% CI 3% bis 19%, P = 0.01, I^2 0%) assoziiert [62]. Drei RCTs [547]; [571, 651], die keinen positiven Effekt auf die Weaningdauer zeigten, benutzten automatisierte, also Computer-gesteuerte, Weaning-Protokolle, hier besteht somit einer Subgruppenanalyse entsprechend Evidenz dafür, dass die Effekte auf die Weaning-Dauer von der Art der Weaning-Protokolls abhängig sind.

In 7 der 17 RCTs wurde die Sterblichkeit auf der ITS als Outcome-Variable erfasst. In der Meta-Analyse dieser Daten wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Standardisiertes Weaning-Protokoll vs. übliche klinische Praxis) festgestellt (711 Patienten, 7 Studien, OR 0.97 (95%CI 0.58; 1.48), I^2 40%), Alle Meta-Analysen belegen, dass die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen nicht mit einer Zunahme von Komplikationen oder nachteiligen Auswirkungen wie z.B. erhöhte Rate an Weaningversagen, Re-Intubation, Tracheotomie assoziiert ist [62].

Allerdings wurde eine signifikante Heterogenität zwischen den RCTs für die Analyse der Beatmungsdauer (I^2 = 67%, P < 0.0001) und der Weaningdauer (I^2 = 97%, P < 0.00001) beobachtet, die weder durch Subgruppenanalysen noch durch andere Faktoren erklärt werden kann [62]. Dies weist auf die uneinheitlichen Ergebnisse der zugrunde gelegten RCTs hin. Zudem waren die Angaben über das übliche Vorgehen in der Praxis, also dem Vorgehen in den Gruppen ohne standardisiertes Weaning-Protokoll, nicht ausreichend und erschweren eine weiterführende Bewertung.

Insgesamt bewertet die aktuellste Meta-Analyse die Qualität der Evidenz für die nachgewiesene Reduktion Beatmungsdauer und für die Nebenwirkungen durch Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen als moderat [62]. Die Qualität der Evidenz für die nachgewiesene Reduktion der Weaningdauer und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen wird hingegen als niedrig eingestuft [62].

Empfehlung

108	**Schlüsselempfehlung**	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	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.	
Qualität der Evidenz **+++**	**Literatur:** Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 6;11:CD006904 [62] Blackwood B, Alderdice F, Burns K, Cardwell C, Lavery G, O'Halloran P. Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011 Jan 13;342:c7237, [61]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Mehrere Meta-Analysen zeigen eine Reduktion der Beatmungs-, der Weaning- und der Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen bei adulten (> 18 Jahre) invasiv beatmeten Patienten im Rahmen der Intensivbehandlung [62, 61, 63].

Aufgrund der Zunahme des Risikos für eine nosokomiale Pneumonie und andere Komplikationen mit Dauer der invasiven Beatmung, die mit einer Zunahme der Sterblichkeit assoziiert sind [609, 143, 698], wird die Anwendung standardisierter Weaning-Protokolle vor dem Hintergrund der fehlenden Nebenwirkungen und Komplikationen von der Leitliniengruppe stark empfohlen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Standardisierte Weaning-Protokolle sind weniger bzw. nicht effektiv wenn die Mehrzahl der Patienten ohnedies rasch extubiert werden kann [538], wenn die Intensivmediziner nach erfolgreichem Abschluss eines SBT nicht extubieren bzw. dekanüllieren [454], oder wenn die Qualität der Intensivmedizin und Personalausstattung hoch sind [369].

Mehrere Meta-Analysen zeigen bei neurologischen bzw. neurochirurgischen Patienten keine Reduktion der Beatmungs-, der Weaning- und der Intensivbehandlungsdauer durch die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen [62, 61, 63]. Für den Einsatz von Weaningprotokollen bei dieser Patientengruppe kann somit aktuell keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Für Patienten im prolongierten Weaning (Erfolgreiches Weaning nach >3 SBT bzw. >7 Tage Beatmungsdauer) findet sich eine unzureichende Studienlage, weshalb keine Empfehlung für den Einsatz von Weaningprotokollen abgegeben werden kann [599].

Weaning-Protokolle bei pädiatrischen Patienten

Hintergrundinformation

In Analogie zu den Erfahrungen bei Erwachsenen sollen auch bei pädiatrischen Patienten durch Protokolle zur Entwöhnung von der invasiven maschinellen Beatmung (Weaning-Protokolle) möglichst frühzeitig die Entwöhnungsbereitschaft (Readiness to Wean) erkannt werden, um in der Folge konsequent die Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trials) durchzuführen und eine rasche und sichere Beendigung der maschinellen Beatmung bzw. Extubation/Dekanülierung herbei zu führen [119].

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Eine Meta-Analyse [572] inkludierte drei RCTs mit insgesamt 321 Kindern mit einem Alter zwischen 28 Tagen und 18 Jahren [232, 337, 408]. Die Anwendung eines klassischen Weaning-Protokolls, also einer schriftlich hinterlegte Leitlinie bzw. eines Algorithmus, resultierte im größten RCT (260 Kinder) in einer Reduktion der mittleren Beatmungsdauer um 32 Stunden (95% CI 8 bis 56; P = 0.01) [232]. In den beiden kleineren RCTs (30, bzw. 31 Kinder) [337, 408] wurde keine signifikante Reduktion der mittleren Beatmungsdauer mit einer mittleren Differenz von -88 Stunden (95% CI -228 bis 52; P = 0.2) und -24 Stunden (95% CI -10 bis 58; P = 0.06) durch Anwendung eines (durch Computer-gesteuerten) Weaning-Protokolls beobachtet. In den beiden kleineren Studien resultierte die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen in einer Reduktion der mittleren Weaningdauer von 106 Stunden (95% CI 28 bis 184; P

= 0.007) und 21 Stunden (95% CI 9 bis 32; P < 0.001) [337, 408]. In keiner der Studien war die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen mit einer Zunahme von Komplikationen oder nachteiligen Auswirkungen wie z.B. erhöhte Rate an Weaningversagen, Re-Intubation oder Zunahme Sterblichkeit assoziiert [232, 337, 408].

Zwei der Studien schlossen eine breitere Population pädiatrischer Patienten, allerdings wurde in keiner Studie Kinder mit nach herzchirurgischen Eingriffen oder mit chronischen neuromuskulären, kardialen oder pulmonalen Erkrankungen eingeschlossen. Keine der drei Studien beobachtete durch die Anwendung von standardisierten Weaning-Protokollen eine Zunahme von Komplikationen oder nachteiligen Auswirkungen wie z.B. erhöhte Rate an Weaningversagen, Re-Intubation oder Zunahme Sterblichkeit [232, 337, 408].

Die in Überarbeitung befindliche pädiatrische S2k-Leitlinie zur Therapie des ARDS im Kindesalter gibt zur Frage der Anwendung von Protokollen bei der Entwöhnung von der invasiven Beatmung keine Empfehlungen ab [259].

Empfehlung

109	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **-**	Wir können derzeit keine Empfehlung für oder gegen den routinemäßigen Einsatz von Protokollen zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokoll) bei pädiatrischen Patienten, die länger als 24 h invasiv beatmet wurden, abgeben.	
Qualität der Evidenz **+++**	Rose L, Schultz MJ, Cardwell CR, Jouvet P, McAuley DF, Blackwood B. Automated versus non-automated weaning for reducing the duration of mechanical ventilation for critically ill adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 10;6:CD009235 [572]	
Konsensstärke:	Delegierte: 89% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Aufgrund der limitierten Datenlage bewerten die vorliegende Meta-Analysen die Evidenz als zu gering um einen Vorteil für pädiatrische Patienten durch die Anwendung standardisierter Weaning-Protokolle ableiten zu können [572, 63]. Somit kann derzeit keine Empfehlung für oder gegen ihren Einsatz gegeben werden.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Aufgrund der limitierten Datenlage können aufgrund der vorliegenden Meta-Analyse keine pädiatrischen Patientengruppen identifiziert werden, die von der Anwendung standardisierter Weaning-Protokolle profitieren könnten [572].

Automatisierte Weaning-Protokolle

Autoren: Christian Putensen, Steffen Weber-Carstens, Onnen Mörer, Dirk Schädler

Hintergrundinformation

In Analogie zu den klassischen Weaning-Protokollen, also schriftlich hinterlegten Leitlinien bzw. Algorithmen, die durch Ärzte, Pflegende und respiratorische Therapeuten angewandt werden, sollen automatisierte, also von Beatmungssystemen durchgeführte Weaning-Protokolle eine rasche und sichere Beendigung der

maschinellen Beatmung bzw. Extubation/Dekanülierung herbeiführen. Allerdings ist zu beachten, dass die automatisierten Systeme immer Teil eines Weaning-Protokolls sind, da sie nicht alle Aspekte des Weanings (wie z. B. Einstellung des PEEP, Analgosedierung etc.) automatisch steuern können.

Verschiedene automatisierte Beatmungssysteme wie z.B. Smartcare/PS™ (Dräger-Medical, Lübeck, Germany), Adaptive Support Ventilation (ASV) (HamiltonMedical, Bonaduz, Switzerland), Automode (Siemens, Solna, Sweden), Proportional Assist Ventilation (PAV+ The University of Manitoba, Canada used under license by Covidien, Minneapolis, US), Mandatory Minute Ventilation (MMV) (Dräger-Medical, Lübeck, Germany), Proportional Pressure Support (PPS) (Dräger Medical), Automode (Maquet,Solna, Sweden), Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA) (Maquet,Solna, Sweden) und Intellivent-ASV® (Hamilton Medical, Rhäzüns, Switzerland) sind derzeit bereits kommerziell verfügbar. Automode und ASV erlauben den automatischen Wechsel von einer kontrollierten auf ein assistiertes Beatmungsverfahren. Weder MMV, PPS, PAV, Automode, NAVA noch ASV automatisieren jedoch die Durchführung von SBTs [572]. SmartCare erfasst und bewertet verschiedene, respiratorische Variablen und verändert darauf basierend die Höhe der Druckunterstützung anhand von prädefinierten Algorithmen. Bei Erreichen oder Unterschreiten des Zielunterstützungsdruckes wird automatisch ein SBT durchgeführt und das Ende des SBT dem Anwender mitgeteilt [91]. Intellivent-ASV bietet mit der Funktion „Quick Wean“ ebenfalls die Möglichkeit der automatischen Durchführung von SBTs sowie eine kontinuierliche Überwachung, ob und wie lang eine Patient bereit zur Extubation ist.

Beschreibung der Evidenz

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2014 [90] inkludierte 10 klinische Studien [547]; [571, 643, 57, 92, 332, 381, 388, 395, 402] mit insgesamt 654 Patienten, die SmartCare™ evaluierten. 2 RCTs [332, 395], die einen Vorteil für automatisierte Weaning-Protokolle zeigten, wiesen einen hohen Bias auf.

Diese Meta-Analyse zeigt eine Reduktion der mittleren Entwöhnungsdauer um -2,68 Tage bei Anwendung von automatisierten, also von Beatmungssystemen durchgeführten Weaning-Protokollen im Vergleich zur üblichen klinischen Praxis (N = 7 RCTs, 95%, CI -3,99 bis -1,37; P < 0.0001) [90]. Zudem ist die Anwendung von automatisierten Weaning-Protokollen mit einer Reduktion der Dauer bis zur erfolgreichen Extubation um -0,99 Tage (N = 7 RCTs, 95% CI -1,89 bis -0,09; P=0.03); und der mittleren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation um -5,70 Tage (N = 7 RCTs, 95% CI -10.54 bis -0.85, P = 0.02) assoziiert [90]. Die Meta-Analyse belegt, dass die Anwendung von automatisierten Weaning-Protokollen nicht mit einer Zunahme von Komplikationen oder nachteiligen Auswirkungen wie z.B. erhöhte Rate an Weaningversagen, Re-Intubation, (RR 0.88, 95% CI 0.64 to 1.22; P=0.44, I^2 = 0%; P=0.71)Tracheotomie (RR 0.86, 95% CI 0.56 to 1.31; P=0.48; I^2 = 40%; P=0.15)oder Zunahme der Sterblichkeit (RR 1.09,95% CI 0.71 to 1.67; P=0.68; I^2 = 15%; P =0.32) assoziiert ist [90].

Die aktuellste systematische Analyse aus dem Jahre 2015 [572] inkludierte 21 RCTs [547, 571, 643, 651, 381, 395, 337, 353, 592, 744, 188, 8, 155, 296, 575, 667, 713, 6, 92, 507, 656] mit insgesamt 1676 Patienten. 8 RCTs evaluierten Smartcare/PS™ (n = 803, 48%) [547, 571, 643, 381, 395, 337, 592, 92], 6 RCTs ASV (n = 424, 25%) [353, 188, 8, 6, 507, 656], 2 RCTs Automode [296, 575] (n = 78. 5%), 1 RCT MMV [155], 1 RCT Mandatory Rate Ventilation [667], 1 RCT Proportional Assist Ventilation (PAV+) [744] und

1 RCT ein nicht kommerziell verfügbares automatisiertes System [651]. 15 RCT [381, 395, 353, 592, 592, 744, 188, 8, 155, 296, 575, 667, 6, 92, 507, 656] verglichen automatisierten Weaning-Verfahren mit den klassischen, also schriftlich hinterlegten, Weaning-Protokollen 5 RCT [547, 571, 643, 651, 337] mit der lokalen Standardbehandlung. Nur 2 Studien schlossen pädiatrische Patienten mit insgesamt sehr geringer Patientenzahl (n=48) ein [337, 713].

Diese Meta-Analyse zeigt eine Reduktion der mittleren Entwöhnungsdauer um 30% bei Anwendung von automatisierten Weaning-Verfahren (N = 16 RCTs, 95%, CI 13 bis 45; P < 0.0001) [572] wobei eine ausgeprägte Heterogenität (I^2 = 87%) beobachtet wurde. Angesichts dieser hohen Heterogenität stellt sich die Frage, ob eine Meta-Analyse der Daten zur Entwöhnungsdauer wirklich aussagekräftig ist.

Eine Reduktion der mittleren Entwöhnungsdauer wurde nur bei gemischten oder internistischen Patientengruppen um 42% (N = 9 RCTs, 95% CI 10 bis 63; P=0.02) gefunden, allerdings hatten Untersuchungen mit gemischten und internistischen Patientengruppen eine signifikante Heterogenität (p< 0.00001, I^2 = 87%), während diese bei Studien mit ausschließlich chirugischen Patienten gering war (I^2 = 29%). Bei Anwendung von automatisierten Weaning-Protokollen, also von Smartcare/PS™ um 28% (N = 7 RCTs, 95% CI 7 bis 49; P=0.008) wurde ein signifkanter Effekt beobachtet. Die Meta-Analyse belegt weiterhin, dass die Anwendung von automatisierten Weaning-Verfahren weder mit einer Zunahme noch einer Abnahme von Komplikationen oder nachteiligen Auswirkungen wie z.B. erhöhte Rate an Weaningversagen, Re-Intubation, oder Zunahme bzw. Abnahme der Sterblichkeit assoziiert ist [572]. Eine Subgruppenanalyse der Studien, welche in der Kontrollgruppe ein nicht-automatisiertes Weaningprotokoll verwendeten, weist ebenso eine Verminderung der Entwöhnungsdauer durch die Anwendung von automatisierten Weaning-Protokollen nach, erneut ist jedoch eine sehr hohe Heterogenität der Daten auffällig, welche die Verwertbarkeit der Daten eingeschränkt (I^2 90%).

Empfehlung

110	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	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.	
Qualität der Evidenz **++**	Burns KE, Lellouche F, Nisenbaum R, Lessard MR, Friedrich JO. Automated weaning and SBT systems versus non-automated weaning strategies for weaning time in invasively ventilated critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 9;9:CD008638 [90] Rose L, Schultz MJ, Cardwell CR, Jouvet P, McAuley DF, Blackwood B. Automated versus non-automated weaning for reducing the duration of mechanical ventilation for critically ill adults and children: a cochrane systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2014 24;19:4 [572]	
Konsensstärke:	Delegierte: 94% Fachgesellschaften: 89%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Zwei Meta-Analysen zeigen eine Reduktion der mittleren Entwöhnungsdauer bei Anwendung von automatisierten, also von Beatmungssystemen durchgeführten, Weaning-Protokollen im Vergleich zur üblichen klinischen Praxis ohne Zunahme von Komplikationen oder nachteiligen Auswirkungen wie z.B. erhöhte Rate an Weaningversagen, Re-Intubation, Tracheotomie oder Sterblichkeit [572, 90].

Eine Meta-Analyse [572] zeigt eine Reduktion der mittleren Entwöhnungsdauer bei internistischen Patienten und bei einem gemischten Patientekollektiv, wohingegen auf rein chirurgischen Intensivstationen bei Anwendung von automatisierten Weaning-Protokollen kein Vorteil nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der durch eine hohe Heterogenität eingeschränkten Qualität der Evidenz zu den positiven Effekten auf die mittlere Entwöhnungsdauer und gleichzeitig sicherem Nachweis fehlender Nachteile (Komplikationen) vergibt die Leitliniengruppe in Abwägung von möglichem Nutzen und nicht nachgewiesenem Schaden eine schwache Empfehlung, die Anwendung automatisierter Weaningprotokolle zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung zu erwägen.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Aufgrund der bisher nicht nachgewiesenen Vorteile bei rein chirurgischen Patientenkollektiven kann, trotz der gleichzeitig nicht nachgewiesenen Nachteile, für die Anwendung von automatisierten Weaning-Protokollen bei diesen Patienten aktuell keine Empfehlung abgegeben werden.

Für die Anwendung der automatisierten Protokolle bei invasiv beatmeten Kindern jenseits der Neugeborenenperiode kann die Leitliniengruppe aufgrund der geringen zugrundeliegenden Patientenzahlen keine Empfehlung abgeben, die Entscheidung für o. gegen die Anwendung eines automatisierten Weaning-Protokolls obliegt hier einer individuellen Abwägung des Behandlungsteams.

Für Patienten im prolongierten Weaning (Erfolgreiches Weaning nach >3 SBT bzw. >7 Tage Beatmungsdauer) findet sich eine unzureichende Studienlage, weshalb keine Empfehlung für den Einsatz automatisierter Weaningprotokolle abgegeben werden kann [599].

Protokollbasierte Aufwachversuche und/oder protokollbasierte Sedierungsregime

Autoren: Christian Putensen, Steffen Weber-Carstens

Hintergrundinformation

Ein spontan atmender, möglichst wacher und kooperativer Patient, der die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut toleriert (Richmond Agitation Sedation Scale; RASS 0/-1) ist die Voraussetzung, dass der Patient möglichst frühzeitig entwöhnungsbereit wird (Readiness to Wean), die Spontanatmungsversuche (Spontaneous Breathing Trials) konsequent durchgeführt werden können und damit letztlich eine rasche und sichere Beendigung der invasiven Beatmung bzw. Extubation/Dekanülierung herbeigeführt werden kann [34]. Dies setzt eine protokollbasierte Analgesie, Sedierung und Schlafmanagement bei kritisch kranken

Patienten voraus. Hierzu wird auf die S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin verwiesen [34].

Beschreibung der Evidenz

Eine RCT aus dem Jahre 2008 [265] zeigte, dass protokollbasierte Aufwachversuche in Ergänzung zu einem Weaning-Protokoll im Vergleich zur alleinigen Anwendung des Weaning-Protokolls die Beatmungsdauer, die beatmungsassoziierte Komplikationsrate (z.B. Pneumonien), sowie die Krankenhaus und 1-Jahres Sterblichkeit reduzieren konnten. Allerdings zeigen neuere Studien, dass protokollbasierte Sedierungsregime, die einen möglichst wachen oder leicht sedierten Patienten anstreben, keinen Nachteil gegenüber einem protokollbasierten Aufwachversuch haben. Die protokollbasierte Aufwachversuche sind nach jetziger Evidenzlage allenfalls bei tiefer Sedierung indiziert und können keine Wachheit ersetzen [429, 93]. Die S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin empfiehlt protokollbasiert Sedierungsregime, die spontan atmende möglichst wache und kooperative Patienten, die die intensivmedizinisch erforderlichen Maßnahmen gut tolerieren (RASS 0/-1) anstreben. Damit treten protokollbasierte Aufwachversuche in den Hintergrund [34].

Wenn eine Sedierung für einen Patienten erforderlich sein sollte, müssen der Grund der Sedierung und das Sedierungsziel für den individuellen Patienten klar definiert und dokumentiert sein und bedürfen einer regelmäßigen Adaptation an die sich verändernde klinische Situation. Zum Erreichen dieses Ziels wird der Einsatz von Sedierungs- und Beatmungsprotokollen mit spezifischen Sicherheitschecks und Versagenskriterien bei kritisch kranken Patienten empfohlen [34].

Empfehlung

111	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Stark**	Wir empfehlen, ein Protokoll zur Entwöhnung von der invasiven Beatmung (Weaning-Protokoll) mit protokollbasierten Aufwachversuchen und/oder einem protokollbasierten Sedierungsregime, welches einen möglichst wachen oder leicht sedierten kooperativen Patienten anstrebt, zu kombinieren.	
Qualität der Evidenz **+++**	Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:126-34 [265] DAS-Taskforce 2015, Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. Ger Med Sci. 2015 Nov 12;13:Doc19 [34]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Eine RCT [265] zeigte, dass protokollbasierte Aufwachversuche in Ergänzung zu einem Weaning-Protokoll nicht nur die Beatmungsdauer, sondern auch die beatmungsassoziierte Komplikationsrate (und die Sterblichkeit reduzieren. Aufgrund der deutlichen Nachweise für positive Effekte bezüglich kritischer

Outcome-Parameter (Beatmungsdauer) und fehlender Hinweise für Nachteile und der hohen Qualität der Evidenz vergibt die Leitliniengruppe für die Anwendung von protokollbasierten Sedierungsregimen eine starke Empfehlung.

Nennung von Ausnahmen (Einzelfälle oder Patientengruppen)

Anhand der vorliegenden Daten können bei erwachsenen Patienten mit akutem respiratorischem Versagen keine Ausnahmefälle definiert werden.

Zum Stellenwert des Einsatzes von Protokollen gibt es bei Kindern keine ausreichenden Daten. Allerdings werden in der S3-LL folgende Empfehlungen abgegeben: „[...] Eine dauerhafte Sedierung von Neonaten soll nur in absoluten Ausnahmefällen, z.B. bei lebensbedrohlichen, nicht anderweitig beeinflussbaren Unruhezuständen, und unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen- Risiko-Verhältnisses erfolgen **und** tägliche Sedierungspausen können bei Säuglingen und Kleinkindern erwogen werden, um eine Übersedierung zu vermeiden [...]“ an [34].

7.3 Prädiktion für die Entwöhnbarkeit vom Beatmungsgerät

Autoren: Onnen Mörer, Bernd Schönhofer

Hintergrundinformation

Für die Einschätzung der Prognose und für das Outcome der Patienten im Weaning ist die Prädiktion der Entwöhnbarkeit vom Respirator wichtig. Grundsätzlich zeichnet sich ein adäquater Test zur Prädiktion (Screening-Test) dadurch aus, dass er mit hoher Treffsicherheit Patient vorhersagt, ob ein Patient vom Respirator entwöhnbar bzw. nicht entwöhnbar ist. Es stehen unterschiedliche Screeningverfahren bzw. Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der Entwöhnbarkeit der Patienten zur Verfügung, die im Folgenden beschrieben werden.

Es gibt allerdings auch eine ganze Reihe weiterer interessanter, teilweise komplexerer [610] Ansätze für Weaning-Prädiktoren, die bisher aber unzureichend untersucht wurden und deshalb in der vorliegenden Version der Leitlinie keine Berücksichtigung finden. Hierzu gehören das Atemmuster und die Variabilität der Atmung (Breathing pattern variability) [742], die Messung gastraler ph-Veränderungen [448], der Atemfrequenz [589], das Verhältnis von mittleren inspiratorischem Atemwegsdruck und maximalen inspiratorischen Druck (mean inspiratory airway pressure (PI)/maximum inspiratory pressure (MIP) [703], aber auch die Kombination komlexer Scores oder die Verwendung von Checklisten und die Berücksichtigung anderer Variablen, die ein Weaning-Versagen bedingen können [716, 743, 594]. Auch für die Beurteilung der Bedeutung der elektromyographisch abgeleiteten elektrischen Aktivität des Zwerchfells als Prädiktor [192,

36], ist es derzeit noch zu früh. Möglicherweise werden einige dieser Prädiktoren zukünftig an Bedeutung gewinnen.

Respiratory Frequency-to-Tidal Volume Ratio

Die *Respiratory Frequency-to-Tidal Volume Ratio* ist das Verhältnis von Atemfrequenz und Tidalvolumen (f/VT) im Spontanatmungsversuch (spontaneous breathing trial, SBT). Es wird während 1 Minute spontaner Atmung gemessen [745]. Der Wert von f/VT kann mit einem Hand - Spirometer aufgezeichnet werden. Es gibt aber auch Untersuchungen bei denen f/VT am Beatmungsgerät ohne Unterstützung oder mit Einstellung einer Tubuskompensation oder niedrigen Druckunterstützung berechnet wurde. Je höher das f/VT - Verhältnis, desto schneller und flacher ist die Atmung (sogenanntes „rapid shallow breathing“, RSB), d.h. eine zunehmende Wahrscheinlichkeit einer erfolglosen Entwöhnung. Der Schwellenwert des RSB-Index 100 unterscheidet am besten zwischen erfolgreichen und erfolglosen weaning [745].

Maximaler inspiratorischer Druck.

Der maximale inspiratorischen Druck ($P_I$max) wurde erstmals als Prädiktor der Entwöhnbarkeit von Sahn und Lakshminarayan untersucht [583]. Hierbei wird die inspiratorische Kraftentwicklung während eines Okklusionsmanövers bestimmt.

B-Typ natriuretisches Peptid (B-Type Natriuretic peptides).

Die mechanische Dehnung infolge atrialer oder ventrikulärer Druck- u/oder Volumenüberlastung führt zur die Freisetzung von probrain natriuretischen Peptid (pro- BNP), einem Prohormon, das in Kardiomyozyten entsteht. Pro - BNP wird schnell in biologisch aktives 32- Aminosäure- Carboxy -terminale Peptid (BNP) und sein inaktives (N -terminalen) Fragment (NT -proBNP) gespalten. In jüngerer Vergangenheit wurde die Wertigkeit von BNP und NT-proBNP als Marker für kardial bedingtes Versagen der Respiratorentwöhnung untersucht [699].

Ultraschall des Diaphragma und der Lunge.

Die Zwerchfell-Dysfunktion ist häufige Ursache für erschwertes Weaning [326]. Die sonographische Darstellung stellt eine viel versprechende und nicht-invasive Technik zur Beurteilung der Zwerchfell-Dysfunktion dar.

Messung des exspiratorischen Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow)

Der Peak Expiratory Flow ist der maximale Atemstrom bei der Exspiration. Er wird vor Extubation/Dekanülierung gemessen, um eine Information über die muskuläre Kraft zu erhalten Bei neuromuskulärer Beeinträchtigung kann er deutlich erniedrigt sein. Bei Werten ≤60l/min muss nach Extubation oder Dekanülierung ein intensives nicht-invasives Sekretmanagement durchgeführt werden, da das Risiko einer Sekretverlegung der unteren Atemwege [634].

Cuff-Leak-Test

Mit Hilfe des Cuff-Leak-Test (=Nebenlufttest) kann vor Extubation beurteilt werden, ob bei einem Patient eine hohe Wahrscheinlichkeit eines Post-Extubations-Stridors vorliegt [468]. Hierzu wird nach Entblockung des Endotrachealtubus die Höhe der Leckage gemessen. Eine geringe Differenz zwischen dem exspiratorischen Tidalvolumen vor und nach Entblockung weist auf einen möglichen Postextubationssstridor, eines klinisch relevanten Larynxödems, hin.

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Respiratory Frequency-to-Tidal Volume Ratio.

Seit 1991 ist dieser Test in mehr als 25 Studien evaluiert worden. Die Sensitivität reicht von 0,35 bis 1.00; die Spezifität von 0,00 bis 0.89 [682]. Nur wenn Daten der in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien mit Hilfe eines Bayes-Modells eingegeben werden, ergeben sich praktikable positive prädiktive Werte mit r = 0,86 (p< 0,0001); sowie negative Vorhersagewerte mit r = 0,82 (p < 0,0001) [682]. Dieser Diskrepanz widmete sich eine Task des American College of Chest Physicians [404], die hierzu im Jahr 2001 eine Meta-Analyse durchführte (McMaster University Evidence-based Practice Centre [427]. Die Task Force kam zum Ergebnis, dass f/VT nur unter ganz bestimmten Bedingungen (d.h. Erfassung von f/VT schon nach wenigen Minuten der Messung) als Screenigtest tauglich sei. Savi und Mitarbeiter und auch Conti et al. zeigten, dass etablierte Prädiktoren wie f/VT eher schlechte Prädiktoren sind [590, 139]. Eine 2006 veröffentlichte, randomisierte kontrollierte Studie mit insgesamt 304 Patienten zur Bedeutung des RSBI wurde von Tanios durchgeführt [668]. Bei 153 wurde f/VT gemessen und mit einem Grenzwert von 105 (Atemzüge/min/L) berücksichtigt. In der Kontrolgruppe (n=151) wurde f/VT (geblindet) gemessen, aber nicht berücksichtigt. Am Ende des Screenings erfolgte ein SBT über 2 Stunden. Die mittlere Weaningdauer war kürzer in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe (2.0 vs. 3.0 Tage, p<0,04). Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Extubationsversagen, Krankenhaussterblichkeit Tracheotomierate und der Zahl ungeplanter Extubationen. Die Implemtierung von f/VT in den Weaningalgorithmus war unabhängig mit einem verlängerten Weaning assoziiert (RI 1.213; 95% CI, 1.087–1.354). Die Autoren schlussfolgerten, dass die aktive Berücksichtigung von (ƒ/VT) die Entwöhnungszeit verlängert und nicht routinemäßig verwendet werden sollte.

E**xspiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF)**

In der S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning wird folgende Empfehlung zur Messung des exspiratorischen Spitzenfluss bei Patienten im prolongierten Weaning abgegeben [599]:

- Der Peak Expiratory Flow soll vor Extubation/Dekanülierung vor allem bei neuromuskulärer Beeinträchtigung gemessen werden. Bei Werten ≤60l/min muss nach Extubation oder Dekanülierung ein intensives nicht-invasives Sekretmanagement durchgeführt werden.

Die Autoren beziehen sich mit Ihrer Empfehlung im wesentlichen auf zwei Untersuchungen

Smirna et al. [634] führten bei 95 Patienten vor und nach Extubation (115 erfolgreiche Extubationen, 13 erfolglose Extubationen) der PEF-Messungen durch. Die Höhe des PEF war bei den Patienten mit nicht erfolgreicher Extubation signifikant niedriger als bei den Patienten, die erfolgreich extubiert werden konnten (64.2 +/- 6.8 L/min vs 81.9 +/- 2.7 L/min, p = 0.03).

In einer weiteren prospektiven Unteruchung bei 130 Patienten mit einer Beatmungsdauer >24h, wurde nach erfolgreichem SBT vor Extubation der PEF mit einem Flowmeter bestimmt [56]. 14 Patienten mussten aufgrund eines Weaningversagens erneut intubiert werden. Die Messung des PEF war signifikant mit einem Extubationsversagen assoziiert. Der mittlere Fluss bei den Patienten mit erfolgloser Extubation (36.3 +/- 15 l/min) war signifikant niedriger als bei Patienten, die erfolgreich extubiert wurden (63.6 +/- 32 l/min) (P < 0.001). Beuret et al. definierten einen optimalen Cutt-off von 35 l/min. Ein Fluss ≤35 l/min prognostizierte ein Extubationsversagen mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 71%. Das Risiko eines Extubationsversagens betrug bei einem Fluss ≤35 l/min 24% im Vergleich zu 3,5% bei den Patienten mit erfolgreicher Extubation [RR = 6.9 (95% CI, 2-24); P = 0.002].

Cuff-leak-Test

In der S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning wird folgende Empfehlung zum Cuff-Leak-Test im prolongierten Weaning abgegeben:

- Ein Cuff-Leak-Test soll zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Post-Extubations-Stridors vor einer Extubation durchgeführt werden.

In einer kürzlich durchgeführten Metanalyse [468] wurde die Studienlage zur diagnostischen Aussagekraft des Cuff-Leak-Test im Hinblick auf die Detektion eines laryngealen Ödems und die Gefahr einer Reintubation aufgrund einer oberen Atemwegsobstruktion evaluiert. In den berücksichtigten neun Studien wurde eine Inzidenz oberer Atemwegsobstruktionen von 6.9% nachgewiesen. Die gepoolte Sensitivität betrug 0,56 (95% CI: 0.48-0.63), die Spezifität 0,92 (95% CI: 0.90-0.93). Nur drei in der Meta-Analyse berücksichtigte Studien untersuchten die Aussagekraft des cuff-leak-Test im Hinblick auf die Reintubation. Bei einer Gesamtinzidenz von 7% betrug die Sensitivität 0.63 (95% CI: 0.38-0.84) und die Spezifität 0.86 (95% CI: 0.81-0.90).

Maximaler inspiratorischer Druck ($P_I$max)

Sahn und Lakshminarayan fanden in einer Untersuchung von 100 assistiert beatmeten Patienten, dass alle Patienten mit einem PImax Wert negativer als -30 cm H_2O erfolgreich entwöhnt wurden, während alle Patienten mit einer PImax geringer -20 cm H2O nicht vom Respirator entwöhnbar waren [583]. Nachfolgende Studien konnte diese Trennschärfe nicht reproduzieren [461]. Sie evaluierten die Performance des PImax bei 70 Patienten mit einer Beatmungsdauer größer 24h, die Weaningkriterien erfüllten und berechneten die ROC Kurven für den PImax im Vergleich zum P0.1 und P0.1/Pimax. Die Fläche unter der Kurve war für den Pimax geringer als für P0.1 und P 0.1/Pimax (0.52 x 0.76 and 0.52 x 0.78; P=.004 und P=0.0006,) und somit das Kriterium mit der schlechtesten Performance.

Ultraschall des Diaphragmas

Kim et al. [349] untersuchten die Zwerchfellfunktion (bei 88 Patienten) mittels Ultraschall. Zwerchfell-Dysfunktion wurde bei vertikaler Auslenkung des Muskels von weniger als 10 mm oder als paradoxe Bewegung definiert. Vierundzwanzig Patienten (29%) wiesen eine Zwerchfell-Dysfunktion auf; im Vergleich zu Patienten mit regelrechter Funktion war bei Patienten mit diaphragmaler Dysfunktion die Entwöhnungszeit (17 vs. 4 Tage, p<0,01) und Gesamtbeatmungsdauer (24 vs. 9 Tagen p<0,01) signifikant länger. Zu dieser vielversprechenden Methodik werden weitere Untersuchungen zum Stellenwert als Weaning-Prädiktor benötigt. DiNino et al. [184] untersuchten bei 63 beatmeten Patienten den Grad der Verdickung des Zwerchfells um den Extubationserfolg vorherzusagen. Die prozentuale Veränderung der Zwerchfelldicke während der In- und Exspiration (Δtdi%) in der Appositionszone wurde während assistierter und nicht assistierter Spontanatmung erfasst. Die Sensitivität und Spezifität für ein Δtdi%≥30% lag bei 88% und 71%. Der positive und negative prädiktive Wert betrug 91% und 63%. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,79. Im Vergleich zum Δtdi%≥30% schnitt der bei 26 Patienten während des Spontanatmungsversuchs ohne Unterstützung gemessene RSBI weniger gut ab (Sensitivität 87 %, Spezifität 33 %, PPV 91 %, NPV 25 %). Soummer et al. [638] berechneten bei 100 Patienten mit Hilfe der Sonographie die Belüftung der Lunge am Ende eines 60 minütigen SBT und 4h nach Extubation. Patienten mit respiratorischen Problemen nach Extubation hatten einen signifikant höheren *ultrasound score* (15 vs. 19, (p< .01). Der am Ende des SBT erhobene *ultrasound score* war bei Patienten mit respiratorischen Problemen nach Extubation signifikant höher (19 vs. 10, p<0.001, ROC of 0.86).

Trotz der insgesamt vielversprechenden Datenlage zum Einsatz des Ultraschalls während der Entwöhnung von der Beatmung, ist die Studienlage von einer ausgeprägten methodischen Heterogenität geprägt, wodurch die Vergleichbarkeit der Arbeiten eingeschränkt ist.

B-Typ natriuretisches Peptid (B-Type Natriuretic peptide)

Wegen hoher Variabilität der Schwellenwerte für die Prädiktion von Weaningerfolg bzw. -versagen haben sich bisher weder BNP noch proBNP als Weaning-Prädiktoren zuverlässig bewährt (30-33).

Empfehlung

112	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, die Bestimmung des Verhältnis von Atemfrequenz zum Tidalvolumen, (f/VT) im Spontanatmungsversuch (spontaneous breathing trial) zu erwägen.	
Qualität der Evidenz ++	MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, et al; American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. Chest 2001;120(6, Suppl):375S–395S [404] Tobin MJ, Jubran A. Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. Intensive Care Med (2006) 32:2002–2012 [682] Schönhofer B, Dellweg D, Geiseler J, Moerer O, Weber-Carstens C, Sitter H..S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. Peumologie, 2014; 68; 19-75 [599]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

113	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, den Peak Expiratory Flow vor Extubation/Dekanülierung vor allem bei neuromuskulärer Beeinträchtigung zu messen und bei Werten≤60l/min nach Extubation oder Dekanülierung ein intensives nicht-invasives Sekretmanagement durchzuführen.	
Qualität der Evidenz **+**	Smina M, Salam A, Khamiees M et al. Cough peak flows and extubation outcomes. Chest 2003; 124: 262 – 268 [634] Schönhofer B, Dellweg D, Geiseler J, Moerer O, Weber-Carstens C, Sitter H r... S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. Peumologie, 2014; 68; 19-75 [599]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

114	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **Schwach**	Wir schlagen vor, einen Cuff-Leak-Test zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines Post-Extubations-Stridors vor einer Extubation zu erwägen.	
Qualität der Evidenz **+**	Ochoa ME, Marín Mdel C, Frutos-Vivar F et al. Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2009; 35: 1171 – 1179 [468]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Insgesamt ist die Qualität der Evidenz hinischtlich des Stellenwerts von Prädiktoren für eine erfolgreiche Entwöhnung von der Beatmung niedrig. Überwiegend handelt es sich um observationale Studien.

f/Vt im Spontanatmungsversuch (SBT)

Bezüglich des RSBI im Rahmen eines SBT kommt die S2k Leitlinie prolongiertes Weaning im Expertenkonsens zu folgender Empfehlung [599]: *Der RSBI sollte am Ende des SBT zur Beurteilung der muskulären Erschöpfung bestimmt werden.* Auch wenn der SBT im klinischen Alltag häufig als Prädiktor der Entwöhnbarkeit vom Respirator verwandt wird, und eine Reihe von Studien zum Wissen bzgl. der Wertigkeit von SBT beitragen, besteht weiterhin Unklarheit zum Stellenwert dieser Methode im praktischen Einsatz. Die einzige prospektive randomisierte klinische Untersuchung kommt zu einem negativen Ergebniss [461]. Allerdings wird die Aussagekraft dieser Studie dadurch abgeschwächt, dass das Patientenkollektiv etwas allgemeiner war. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine Beatmungsdauer >24h, die nicht Folge eines akuten respiratorischen Versagens sein musste. Damit entspricht das Kollektiv nicht ganz dem dieser Leitlinie. Es ist weiterhin nicht allgemeingültig konsentiert, wie man einen SBT im klinischen Setting durchführt, und mit welcher Genauigkeit sich auf der Basis des Messergebnisses (RSBI) eine erfolgreiche Extubation vorhergesagen lässt.

Die Leitliniengruppe hat sich dazu entschieden, eine Empfehlung für die Erhebung des RSBI auszusprechen obwohl es teilweise negative Studienergebnisse im Hinblick auf den prädiktiven Wert gibt und weicht gleichzeitig von der S2k LL prolongiertes Weaning dadurch ab, dass eine schwächere Empfehlung (kann erwogen werden, siehe oben) erfolgt. Diese Vorgehenen wird durch eine ältere Untersuchung [478] und eine Analyse von Tobin et al. unterstützt, die als Ursache für eingeschränkte Aussagekraft für die Heterogenität

vorliegender Studien (p<0.00001) anführte. Die Analyse erbrachte eine Sensitivität von 0.87 und die Autoren schlussfolgerten, dass der RSBI ein reliabler Prädiktor für den Weaningerfolgt ist [682].

Der Wert des RSBI liegt weiterhin darin, dass es sich um einen allgemein akzeptierten und etablierten Überwachungsparameter handelt.

PEF und Cuff-Leak-Test

Die Messung des expiratorischen Spitzenfluss (Peak Exspiratory Flow) und der Cuff-Leak-Test werden in der S2k Leitlinie prolongiertes Weaning für das dort beschriebene Patientenkollektiv empfohlen (soll durchgeführt werden) [599]. Allerdings handelt es sich hierbei um eine Expertenmeinung, die aus Sicht der Autoren hinsichtlich der Evidenzlage allenfalls mit einer geringen Empfehlungsstärke versehen werden kann. Für das in der vorliegenden S3-Leitlinie betrachtete Patientekollektiv kann diese Empfehlung nicht direkt übernommen werden. Aus diesem Grunde wurde die Empfehlung im Vergleich zur S2k Leitlinie prolongiertes Weaning herabgestuft und als optional einzusetztendes Verfahren (kann Empfehlung) bewertet.

Ultraschall, BNP/proBNP, Pimax

Für BNP/proBNP und Pimax ist wegen hoher Variabilität und widersprüchlicher Studienlage keine Empfehlung für den Einsatz als Weaning-Prädiktoren möglich. Für die Wertigkeit der Ultraschalluntersuchung des Diaphragmas und der Lunge als Prädiktor lässt sich feststellen, das zur Zeit keine allgemeingültige Empfehlung möglich ist, da die verschiedenen methodischen Ansätze bisher nicht ausreichend und vergleichend validiert sind.

Die Verwendung von BNP/proBNP, Pimax und Ultraschalluntersuchung kann zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie nicht empfohlen werden.

Nennung von Ausnahmen

Prädiktion der erfolgreichen Extubation bei Kindern jenseits der Neugeborenenperiode

In der LL prolongiertes Weaning [599] werden in einem gesonderten Kapitel die Studien zum Einsatz von Prädiktoren der erfolgreichen Extubation in der Pädiatrie vorgestellt. Zusammenfassend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass mit der standardisierten Durchführung von Spontanatmungsversuchen bei Kindern keine Reduktion an Extubationsversagen erreicht wird. Die Datenlage für die im erwachsenen Bereich eingesetzten Prädiktoren für eine erfolgreiche Extubation, wie der Rapid Shallow Breathing Index oder der Tension-Time-Index wird als nicht eindeutig beurteilt.

Die Literatursuche zu der vorliegenden Leitlinie hat keine ergänzende Literatur in Bezug auf das definierte Patientenkollektiv erbracht. Eine Empfehlung für den Einsatz bestimmter Prädiktoren erfolgt deshalb nicht.

Prädiktoren bei akutem respiratorischen Versagen unterschiedlicher Genese

Eine getrennte Bewertung des Stellenwertes von Prädiktoren im Weaning, aufgeteilt nach Patienten mit akutem hypoxämischen respiratorischen Versagen, akutem hyperkapnischen respiratorischen Versagen oder Mischbildern (hyperkapnisch/hyopxämisch) bzw. die Trennung nach der Ursache in respiratorisches Versagen auf dem Boden eines ARDS oder einer infekexazerbierten COPD erfolgte nicht, da bei dem überwiegenden Teil der vorliegenden Studien keine ausreichende Unterteilung erfolgte.

7.4 Beatmungsverfahren

Autor: Onnen Mörer

Zentraler Gegenstand des Weanings von der Beatmung ist die Überführung der, während der akuten respiratorischen Insuffizienz erforderlichen, Teil- oder Vollentlastung der Atemmuskulatur hin zu einer kompetenten autonomen respiratorischen und muskulären Funktion mit vollständiger Entwöhnung von der Beatmung. Die Vor- und Nachteile und die daraus resultierenden Empfehlungen für den Einsatz verschiedener Beatmungsmodi in der Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz, werden im Wesentlichen im Kapitel III dieser Leitlinie behandelt. Darüber hinaus wird auf den Stellenwert automatisierter Weaningprotokolle im Kapitel 7.2. dargestellt.

Die Konzepte des Weanings von der Beatmung unter Verwendung der verschiedenen Beatmungsmodi wird in der S2k Leitlinie Prolongiertes Weaning für prolongiert zu entwöhnende Patienten ausführlich behandelt. Die folgenden Empfehlungen wurden in der **S2k** Leitlinie prolongierte Entwöhnung von der Beatmung formuliert [599]:

- Sowohl eine graduelle Reduktion der assistierten Beatmung, als auch intermittierende assistierte oder nicht assistierte Spontanatmungsphasen können im Weaning eingesetzt werden. Das letztgenannte Verfahren ist möglicherweise im prolongiertenWeaning überlegen**.**

- SIMV soll im prolongierten Weaning nicht zum Einsatz kommen, da es bei diesem Modus zu inakzeptabel hoher Atemarbeit kommen kann. (Empfehlung E13)

Während der Wechsel zwischen Teil- oder Vollbelastung mit Phasen der Vollentlastung für die schwierige und prolongierte Entwöhnung von der Beatmung ein zentrales Konzept sein kann, um Erholungsphasen zu ermöglichen und eine überlastungsbedingtes rezidivierendes Weaningversagen zu verhindern, wird bei einfach zu entwöhnenden Patienten, nach erfolgtem Screening und SBT bzw. Reduktion der Druckunterstützung während assistierter Beatmung erfolgen. Wie oben erläutert, sollte bei Patienten, die länger als 24h invasiv beatmet wurden, ein Weaningprotokoll eingesetzt werden, 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.

7.5 Beatmungszugang

Beim invasiv beatmeten Patienten ist der endotracheale Tubus der primäre Beatmungszugang, der bei prolongierter Beatmung und schwieriger Entwöhnung nach Tracheotomie auf eine Trachealkanüle gewechselt wird. Indikation, Zeitpunkt und Methoden der Tracheotomie werden im im Kapitel 5 behandelt.

7.6 Überleitung bei fortbestehender Beatmung

Autoren: Onnen Mörer, Bernd Schönhofer

Ein Teil der Patienten, bei denen aufgrund einer akuten respiratorischen Insuffizienz eine invasive Beatmung erfolgt, wird letztlich nicht erfolgreich von der Beatmung entwöhnt werden können, sodass eine Überleitung in die außerklinische Beatmung erforderlich wird. Außer den Patienten, die schon vor Auftreten eines akuten respiratorischen Versagens mit erforderlicher invasiver Beatmung eine Indikation zur Heimbeatmung hatten, können alle diese Patienten der Gruppe 3 (prolongiertes Weaning) zugeordnet werden. In der S2K Leitlinie Prolongiertes Weaning wurde die Weaningkategorie 3 entsprechend des abschließenden Ergebnisses weiter unterklassifiziert in die Gruppe 3a (prolongiertes Weaning ohne NIV = erfolgreiches Weaning mit Extubation/Dekanülierung erst nach mindestens 3 erfolglosen SBT oder Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten erfolglosen SBT ohne Zuhilfenahme der NIV), 3b (prolongiertes Weaning mit NIV = erfolgreichesWeaning 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, ggf. mit Fortsetzung der NIV als außerklinische Beatmung) und 3c (Erfolgloses Weaning Tod oder Entlassung mit invasiver Beatmung via Tracheostoma) [599].

Für die Empfehlungen zur Indikation und den geeigneten Ablauf der Überleitung bei fortbestehender Beatmungspflicht wird auf die S2k Leitlinie Prolongiertes Weaning (Kapitel 6.1 Indikation zur außerklinischen Beatmung und Organisation der Überleitung) verwiesen [599].

Obschon die dortigen Empfehlung ausschließlich auf dem Niveau einer Expertenmeinung formuliert wurden und der Prozess der Literaturbewertung und LL-Erstellung nicht auf dem Niveau der vorliegenden S3-Leitlinie erfolgt ist, erscheint es aus Sicht der Leitliniengruppe nicht zielführend, eigene Empfehlungen zu diesem Thema zu erarbeiten.

Die folgenden Empfehlungen wurden in der **S2k** Leitlinie „Prolongierte Entwöhnung von der Beatmung“ formuliert [599]:

- Eine invasive außerklinische Beatmung sollte idealerweise in einem spezialisierten Weaningzentrum eingeleitet werden, mindestens aber in enger Abstimmung mit dem weiter betreuenden Zentrum für außerklinische Beatmung. (Empfehlung E35)
- Vor Entlassung in die außerklinische Beatmung sollte der Bedarf an Hilfsmitteln und Materialien sowie medizinischer, pflegerischer und sonstiger therapeutischer Versorgung festgelegt werden. Bei Kindern sollten die notwendigen Fördermaßnahmen definiert sein. Die benötigten Hilfsmittel und Materialien müssen vor der Entlassung funktionsfähig vorhanden sein. (Empfehlung E36)

- Zum Entlassungszeitpunkt sollte der Entlassungsbericht mit den Angaben zum weiter betreuenden Weaningzentrum oder Zentrum für außerklinische Beatmung, dem weiter betreuenden Arzt, den Behandlungszielen und dem vollständigen Therapieplan inklusive Beatmungsprotokoll und Geräteeinstellung vorliegen. (Empfehlung E37)
- Patienten mit außerklinischer Beatmung sollten sich mindestens einmal jährlich zur Kontrolluntersuchung im weiter betreuendenWeaningzentrum oder Zentrumfür außerklinische Beatmung vorstellen. Bei jeder Kontrolluntersuchung sollten Weaningpotenzial und Behandlungsziele überprüft werden (Empfehlung E38).

7.7 Terminales Weaning/Deeskalation

Autoren: Onnen Mörer**,** Bernd Schönhofer, Sandra Delis

Die Sterblichkeit ist bei Patienten, die aufgrund einer akuten respiratorischen Insuffizienz invasiv beatmet werden anhaltend hoch. Somit ist das behandelnde Team bei einem Teil der Patienten unweigerlich mit Entscheidungen am Lebensende (EOL) konfrontiert. Diese können frühzeitig in der Akutphase erforderlich sein, wenn z.B. unter maximaler Therapie keine ausreichend suffiziente Sicherstellung eines pulmonalen Gasaustauschs möglich ist, aufgrund eines Multiorganversagens eine Therapiezieländerung erforderlich wird oder wenn im weiteren Verlauf deutlich wird, dass das erreichbare Therapieergebnis, z.B. bei erfolglosem Weaning von der Beatmung, nicht mit dem mutmaßlichen Patientenwillen im Einklang steht. Damit steht das behandelnde Team auch vor der Entscheidung lebenserhaltende Maßnahmen wie eine invasive Beatmung zu beenden, wenn keine medizinisch sinnhaften, dem Patientenwillen entsprechenden Therapieziele mehr erreichbar sind [599].

Das Thema der Therapieentscheidungen am Ende des Lebens ist im gleichnamigen Kapitel der S2k-Leitlinie prolongiertes Weaning [599] ausführlich abgebildet worden. Obschon die dortigen Empfehlung ausschließlich auf dem Niveau einer Expertenmeinung formuliert wurden und der Prozess der Literaturbewertung und LL-Erstellung nicht auf dem Niveau der vorliegenden S3-Leitlinie erfolgt ist, erscheint es aus Sicht der Leitliniengruppe nicht zielführend, eigene Empfehlungen zu diesem Thema zu erarbeiten.

Die folgenden Empfehlungen wurden in der **S2k** Leitlinie prolongierte Entwöhnung von der Beatmung formuliert [599]:

- Die Patientenautonomie ist ein wichtiges ethisches Grundprinzip und muss, sofern sie zum Ausdruck gebracht worden ist oder werden kann, bei End-of-Life-Entscheidungen beachtet werden. Eine Möglichkeit der Willensäußerung bereits vor Eintreten einer End-of-Life-Situation ist die Erstellung einer Patientenverfügung. (Empfehlung E39)

- Bei End-of-Life-Entscheidungen soll als Alternative zur autonomen Entscheidung durch den Patienten oder seinen Betreuer, falls diese nicht erfolgen kann, eine partizipative

Entscheidungsfindung (im Gespräch zwischen Ärzten, Pflege und Familie) bevorzugt werden (Empfehlung E40)

- In Konfliktfällen bei End-of-Life-Entscheidungen, z. B. innerhalb der Patientenfamilie oder zwischen Familie und Therapeuten, soll ein Ethikkomitee eingeschaltet werden (Empfehlung E41).

- Es soll in Gesprächen nicht der Begriff „Abbruch ärztlich therapeutischer Maßnahmen“, sondern „Therapiezieländerung“ verwendet werden. Dabei stehen Symptomlinderung und bestmögliche Lebensqualität im Vordergrund. Strukturiert geführte Gespräche mit Patienten, Familienangehörigen und den Teammitgliedern verbessern die Betreuungsqualität (Empfehlung E42)

- Zur Verhinderung von Stress und Leiden durch Atemnot in der Sterbesituation muss eine in der Dosis individuell angepasste Anxiolyse und Sedierung durchgeführt und exakt dokumentiert werden. Eine eventuelle Lebenszeitverkürzung durch unvermeidbare Nebenwirkungen darf dabei in Kauf genommen werden (Empfehlung E43).

- Die Entscheidungsfindung zum Abbruch der Beatmung und der Prozess als solcher sind genauso exakt zu dokumentieren wie jede andere Maßnahme (Empfehlung 44).

7.8 Wichtige Forschungsfragen

Autoren: Onnen Moerer

Der Stellenwert der Kategorisierung der Entwöhnung von invasiv beatmeten Patienten ist insgesamt noch unzureichend untersucht. Insbesondere fehlen Untersuchungen, die klären, wie sich der initiale Weaningverlauf auf das Langzeit-Outcome der Patienten auswirkt. Welchen Einfluss eine Differenzierung von therapeutischen Konzepten in Abhängigkeit von der Weaning-Katekorie hat, sollte ebenfalls Gegenstand zukünftiger Forschungsprojekte sein. Eine zusätzliche Unterscheidung der Patienten nach der Ursache des respiratorischen Versagens könnte sinnvoll sein. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie lagen hierzu keinerlei belastbare Studiendaten vor. Hier eröffnet sich ein weiteres Forschungsfeld.

Es sollte untersucht werden, wie die SBT-Technik in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Krankheit und Dauer der invasiven Beatmung weiter differenziert werden muss, welchen genaueren Stellenwert der Test bei Spontanatmung und unter Druckunterstützung mit Tubuskompensation hat. Auch die erforderliche Dauer des SBT (15, 30, 60, oder 120 Minuten) und die Kriterien, um die definitive Entscheidung zur Extubation zu treffen, sind nicht hinreichend untersucht.

Es bedarf dringed weiterer prospektiver Studien, die den Stellenwert neuerer Tests und Prädiktoren (BNP/proBNP, Pimax, Ultraschalluntersuchung des Diaphragmas und der Lunge) belegen. Zu diesen Prädiktoren, aber auch zu den mit einer schwachen Empfehlung versehenen Peak Exspiratory Flow und Cuff-Leak-Test sowie den weiteren eingangs beschriebenen Variablen, die in dieser Leitlinie keine Berücksichtigung gefunden haben, sind höherwertige prospektive Studien durchzuführen.

Der Einsatz von Weaningprotokollen, insbesonsdere aber von autiomatisierten Systemen, bedarf weiterer prospektiver Untersuchungen, insbesondere bei Patienten mit akutem respiratorischem Versagen.

8 Spezifische Langzeitfolgen

Autoren: Wolfgang Müllges, Steffen Weber-Carstens

Hintergrundinformation

Die grundsätzliche und wesentlichste Langzeitfolge von Beatmung ist, dass Patienten eine lebensbedrohliche Krankheit überleben. Es gibt aus auf der Hand liegenden Gründen keine Daten, die diese intuitive Feststellung beweisen. Die Lebensbedrohlichkeit einer Erkrankung ergibt sich zum einen aus der unspezifischen Notwendigkeit einer Unterstützung respiratorischer Insuffizienz, zum anderen aus einer spezifischen Grundkrankheit, die wiederum für sich eine eigene kurz- und langfristige Prognose hat. Insofern ist es methodisch fast unmöglich, den individuellen Gesundheitszustand nach einer Intensivbehandlung mit akut respiratorischer Insuffizienz auf den Einzelfaktor Beatmung zurückzuführen. Die folgenden Ausführungen werden sich daher zwangsläufig mit den allgemeinen Folgen beatmungs- und intensivbehandllungspflichtiger Schwerstkrankheit auseinandersetzen.

Es kann die Überlegung angestellt werden, dass kontrollierte Beatmung per se lungenschädigend, weil stets unphysiologisch ist und damit isolierbare Folgen zumindest für die Atemfunktion hinterlassen werden. Die Grundregeln möglichst lungenschonender Beatmung wurden kürzlich in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst [267]. Da die „lungenprotektive Beatmung" mittlerweile eine erklärte Beatmungsstrategie in der Behandlung der akut respiratorischen Insuffizienz ist, gibt es keine aktuellen Studien, die den Einfluss einer „nicht-protektiven“ Respiratoreinstellung im Hinblick auf Langzeitfolgen untersucht hat. Alle Aussagen zu Langzeitfolgen mit Beatmung per se unterliegen deswegen einem Bias durch die stillschweigende Annahme, dass nicht gegen die Grundregeln protektiver Beatmung verstoßen wurde.

Die Situation zum Langzeitüberleben nach prolongierter Beatmung wird in einer aktuellen Meta-Analyse mit Bezug auf „Sterblichkeit“ bei Krankenausentlassung sowie ein Jahr nach Krankenhausentlassung [147] dargestellt. 29% von insgesamt 6616 Patienten mit vollkommen unterschiedlichen Krankheiten, die länger als 14 Tage beatmet waren oder als Folge einer akut respiratorischen Insuffizienz tracheotomiert wurden, versterben im Krankenhaus, die Sterblichkeit ein Jahr nach Krankenhausentlassung betrug 58%.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach akut respiratorischer Insuffizienz

Das Kriterium „Überleben bei Krankenhausentlassung“ stellt nicht das alleinige Maß für eine erfolgreiche intensivmedizinische Behandlung dar. Präventive Maßnahmen zum Erhalt von Patientenautonomie, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie funktioneller Unabhängigkeit nach einer intensivmedizinischen Behandlung stehen aktuell im Fokus der Betrachtung.

Die in der Follow-Up Erhebung der EDEN-Studie untersuchten 525 Patienten nach ARDS [460] wiesen eine hochsignifikant schlechtere Lebensqualität nach 6 und 12 Monaten auf als eine Normpopulation. Im Gegensatz dazu fanden Orme et al. [476] in ihrer kontrolliert-randomisierten Untersuchung an 66 ARDS-Patienten nach einem Jahr nur mild ausgeprägte unterdurchschnittliche SF-36-Scores für die QoL. Patienten

nach ARDS infolge einer H1N1-Pneumonie wiesen 1 Jahr später noch niedrigere Scores im SF36 auf als eine geschlechts- und altersgematchte Population [401].

Ein bereits älteres strukturiertes Review [157] interpretierte die mittels SF-36 erhobenen Daten aus 4 Studien so, dass Depression, Angst und PTSD wesentliche Kontributoren zu einer chronischen Reduktion der mentalen Gesundheitsfunktionen sind. In einer Kohortenstudie (n=84) an ECMO-Patienten erwies sich die Lebensqualität (SF-36) 6 Monate nach Intensivbehandlung dagegen als hochsignifikant reduziert insbesondere in den physischen Skalen [596]. Zu einem gleichgerichteten Ergebnis kam die Kohortenstudie an nach zwei Jahren untersuchten 87 kritisch kranken Patienten, die fast alle noch eine beeinträchtigte physische Gesundheit beklagten (SF36) [84]. Eine große Langzeitstudie von ARDS- Patienten führte die nach 5 Jahren immer noch reduzierte QoL auf einerseits Muskelschwäche, andererseits allgemeine und seelische Erschöpfbarkeit zurück [305].

Kognitive und somatische Folgen

In aktuellen Untersuchungen sind als Spät- und Langzeitfolgen einer intensivstationären Behandlung mit Beatmung Einschränkungen von Kognition und Emotion (Depression, Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)) identifiziert [157, 729, 481, 34]. Hinzu treten Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit als Folge eines während Intensivbehandlung erworbenen neuromuskulären Organversagens [306, 301]. Insbesondere bei Patienten nach akutem Lungenversagen ist als Residualerkrankung die sekundär sklerosierende Cholangitis [354, 391] identifiziert. Als Folge solcher Langzeitschäden ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten nach intensivmedizinscher Behandlung eingeschränkt [157].

Im Folgenden wird in der Betrachtung der möglichen Langzeitfolgen, die im Zusammenhang mit invasiver Beatmung und/oder Einsatz extrakorporaler Lungenunterstützungsverfahren zur Behandlung der akut respiratorischen Insuffizienz beschrieben sind gegenüber denen, die auch aus der Grunderkrankung oder vorbestehenden Komorbiditäten resultieren können, nicht weiter differenziert.

8.1 Kognitive Dysfunktion

Beschreibung der Evidenz oder Nennung der Quellleitlinie

Die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ [34] identifiziert Einschränkungen von Kognition und Emotion (Depression, Angststörung, posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)) als häufige Spätfolgen einer intensivstationären Behandlung [157, 729, 481, 34]. Die DAS-Leitlinie empfiehlt auf Risikofaktoren kognitiver Spätfolgen schon in der Frühphase des intensivstationären Aufenthaltes zu achten. In diesem Zusammenhang werden Angehörigenaufklärung und –Gespräche als wichtige Maßnahmen zur Anpassung der Behandlungsumgebung und Stressreduktion genannt [34, 85]. Die Entwicklung eines Delirs sowie Delirfrequenz und –dauer sind als bedeutsame behandlungsassoziierte Faktoren für die Entwicklung kognitiver Langzeitschäden erkannt. Diesen Zusammenhang konnten Pandharipande et al. [481] 2013 in

einer multizentrischen Studie zeigen, die den Einfluß von Delirfrequenz und –dauer im Hinblick auf die Entwicklung kognitiver Langzeitschäden bei Patienten mit akut respiratorischer Insuffizienz und Patienten mit Schock untersucht hatte. Als weitere Risikofaktoren für kognitive Leistungseinschränkungen nach intensivme dizinischer Behandlung sind in der Meta-Analyse von Wilcox et al. vielfältige Krankheits- und Behandlungsfaktoren wie Hypoxämie, Hypotonie, Fieber, SIRS, Sepsis, Analgosedativa, Hyperglykämie, ANV, Leberversagen beschrieben. Die Tatsache einer Beatmung als solcher blieb als Risikofaktor inkonsistent [729].

In einer Kohorte eines gemischten Patientenkollektivs mit Sepsis, akut respiratorischer Insuffizienz und kardiogenem Schock wiesen 40% der Patienten in einer standardisierten kognitiven Testbatterie 3 Monate nach Entlassung von Intensivstation eine Beeinträchtigung hinsichtlich ihrer kognitiven Fähigkeiten auf, die 1,5 SD unterhalb der Normpopulation lagen und 26% der Patienten zeigten Ergebnisse, die 2 SD unter der Normpopulation lagen; nach 12 Monaten lagen diese Zahlen bei 34% und 24%, und zwar unabhängig vom Alter [481].

Bei älteren Patienten mit vorbestehender (leichter) kognitiver Beeinträchtigung konkurriert die zu erwartende kognitive Erholung nach einer Intensivbehandlung plausibel mit dem natürlichen Verlauf kognitiven Abbaus. In der Landmarkstudie von Ehlenbach et al. [202] wurde die Wahrscheinlichkeit einer in Gang gekommenen dementiellen Entwicklung bei Älteren durch eine intensivmedizinische Behandlung um den Faktor 2,3 gesteigert.

In einer aktuellen Meta-Analyse [729], bei der eine kognitive Leistungseinschränkung in 10-70% der Patienten eines gemischten Kollektivs ein Jahr nach Entlassung von der Intensivstation beschrieben ist, wurde die Häufigkeit einer kognitiven Leistungseinschränkung bei Patienten nach ARDS mit bis zu 100% bei Entlassung von der Intensivstation angegeben, mit 46%-78% ein Jahr und mit 25%-47% zwei Jahre nach Entlassung.

In einer 2013 publizierten prospektiven Follow-Up Untersuchung von 525 Patienten nach akutem Lungenversagen der EDEN-Studie [563] wiesen nach 6 Monaten 25%, nach 12 Monaten 21% ein kognitives Defizit im MMSE auf [460].

Zum Einfluss einer Intensivbehandlung auf Kinder liegen keine Studien vor mit der Ausnahme einer Untersuchung an 39 Neugeborenen nach ECMO-Behandlung aus unterschiedlichen Indikationen. Diese zeigten nach einem Jahr niedrigere kognitive (mentale und Entwicklungs-Indices) Scores als erwartet [53].

Empfehlung

115	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen eine Angehörigeninformation über ein Delir und kognitive Langzeitfolgen im Rahmen eines dokumentierten Angehörigengesprächs, sowie strukturierte Hinweise an Angehörige zum Umgang mit intensivpflichtigen Patienten (mit Delirrisiko) vor.	
Qualität der Evidenz - **EXPERTENKONSENS**	**Literatur:** DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. Ger Med Sci. 2015 Nov 12;13:Doc19 [34] Bull MJ, Boaz L, Jermé M. Educating family caregivers for older adults about delirium: A systematic review. Worldviews Evid Based Nurs 2016, Jun;13(3):232-40. [85] Wilcox ME, Brummel NE, Archer K, Ely EW, Jackson JC, Hopkins RO. Cognitive dysfunction in ICU patients: Risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. Crit Care Med 2013, Sep;41(9 Suppl 1):S81-98. [729] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med 2013, Oct 3;369(14):1306-16. [481] Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, Haneuse SJ, Carson SS, Curtis JR, Larson EB. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. JAMA 2010, Feb 24;303(8):763-70. [202] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. JAMA 2012, Feb 22;307(8):795-803. [563] Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, et al. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: Prospective follow-up of EDEN randomised trial. BMJ 2013;346:f1532. [460] Bernbaum J, Schwartz IP, Gerdes M, D'Agostino JA, Coburn CE, Polin RA. Survivors of extracorporeal membrane oxygenation at 1 year of age: The relationship of primary diagnosis with health and neurodevelopmental sequelae. Pediatrics 1995, Nov;96(5 Pt 1):907-13. [53]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Angehörigenaufklärungen und – gespräche werden analog der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ als wichtige Maßnahmen zur Stressreduktion und Anpassung der Behandlungsumgebung sowie des sozialen Umfeldes angesehen. Diese Annahme wird bislang allerdings nur durch Beobachtungsstudien gestützt [34, 85]. Aufgrund des aus Sicht der Patienten und deren Angehörigen hohen Informationsbedarfs hinsichtlich von Langzeitfolgen nach akut respiratorischer Insuffizienz und Beatmung schlägt die Leitlinie im Sinne eines Expertenkonsenses strukturierte Aufklärungsgespräche mit den Angehörigen und den Patienten vor.

8.2 Depression, Angst und posttraumatische Belastungsstörung

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Depression

Klinisch relevante Depressionen nach Überleben eines ARDS wurden in einem systematischen Review [157] aus 4 Studien, teilweise am gleichen Kollektiv publiziert zu unterschiedlichen Zeitpunkten, mit 17-43% (median 28%) angegeben. Nach 8 Jahren betrug die Punktprävalenz 4%. Zu vergleichbarem Ergebnis kam die EDEN-Studie an den etwa 1000 im Durchschnitt 14 Tage lang beatmeten Patienten [460] mit 37% Depressionen über ein Jahr. Im Gegensatz dazu fanden Orme et al. [476] in ihrer kontrolliert-randomisierten Untersuchung an 66 ARDS-Patienten nach einem Jahr keine signifikant erhöhten Scores für Depression im Beck-Inventar, aber klinisch eine milde bis moderate Depression bei 16%. Bei Untersuchung mit dem valideren Hospital Anxiety and Depression Score HADS wiesen beatmete H1N1-Pneumonie-Patienten 1 Jahr später noch in 28% der Fälle erhöhte Depressionsscores auf [401]. In einer anderen Kohortenstudie (n=84) 6 Monate nach Intensivbehandlung mit ECMO wurde eine signifikante Depression (HADS) bei 25% festgestellt [596].

Angststörung

„Anxiety“ nach Überleben eines ARDS wurde in einem systematischen Review [157] aus 4 Studien mit 23-48% angegeben. Von den etwa 1000 im Durchschnitt 14 Tage lang beatmeten Patienten der EDEN-Studie [460] hatten 42% eine über ein Jahr chronifizierte Angststörung. Beatmete H1N1-Pneumonie-Patienten wiesen 1 Jahr später noch in über 50% der Fälle Symptome von anxiety (Hospital Anxiety and Depression Score, HAD) auf [401]. In einer anderen Kohortenstudie (n=84) 6 Monate nach Intensivbehandlung mit ECMO wurde signifikante Angst (HAD) bei 34% festgestellt [596]. Auch hier fällt die Studie von Orme et al. [476] an 66 ARDS-Patienten aus dem Rahmen: sie fanden nach einem Jahr keine erhöhten Scores für Anxiety im Beck Inventary.

PTSD

Eine posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) ein Jahr nach Entlassung von der Intensivstation wird in einer aktuellen Meta-Analyse mit 25% bis 33% als bemerkenswert häufige Folgeerkrankung beschrieben [34, 489].

In der prospektiven Follow-Up Untersuchung von 525 Patienten nach ARDS der EDEN-Studie [460] hatten 23% nach einem Jahr eine PTSD. Patienten nach ARDS infolge einer H1N1-Pneumonie wiesen 1 Jahr später noch in etwa 43% der Fälle Symptome eine PTSD (Impact Event Scale) auf [401]. In einer anderen Kohortenstudie (n=84) 6 Monate nach Intensivbehandlung mit ECMO wurde eine PTSD (per HADS) bei 16% festgestellt [596]. Für die Untergruppe von ein ARDS Überlebenden wurden in einem systematischen Review [157] aus 4 Studien teilweise am gleichen Kollektiv publiziert zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine

PTSD mit 21-35% (median 28%) angegeben; aus drei Einzelstudien ergab sich eine Abnahme über die Zeit von 44% (Krankenhaus-Entlassung) auf 25% (5Jahre) und 24% (8Jahre).

In einem systematischen Review [157] aus drei Studien erwiesen sich ITS-Verweildauer, Dauer der Beatmung und die Durchführung einer Beatmung als signifikante Prädiktoren für PTSD und depressive Symptome. In einer der in dem systematischen Review [157] betrachteten Studien führte die Unterstützung der Patienten durch Angehörige zu einer Abmilderung der Symptome einer PTSD [161].

Neuere Studie zeigen, dass identifizierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTSD nach Intensivbehandlung die Dauer einer Sedierung, der Einsatz von Benzodiazepinen, Angst, Isolationsmaßnahmen, kontinuierliche Abhängigkeit von einem Organersatzverfahren und Delirdauer sind. Die Literatur dazu ist systematisch in der S3-LL „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ dargestellt [34].

Empfehlung

116	**Schlüsselempfehlung**	**2017**
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen eine Angehörigeninformation über PTSD und Langzeitfolgen wie Angststörung und PTSD im Rahmen eines dokumentierten Angehörigengesprächs, sowie strukturierte Hinweise an Angehörige zum Umgang mit intensivpflichtigen Patienten (mit PTSD) vor.	
Qualität der Evidenz **-** **EXPERTENKONSENS**	**Literatur:** DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. Ger Med Sci. 2015 Nov 12;13:Doc19 [34] Davydow DS, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: A systematic review. Psychosom Med 2008, May;70(4):512-9. [157] Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, et al. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: Prospective follow-up of EDEN randomised trial. BMJ 2013;346:f1532. [460] Orme J, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2003, Mar 1;167(5):690-4. [476] Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun AL, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. Chest 2012, Sep;142(3):583-92. [401] Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2013, Oct;39(10):1704-13. [596] Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham DM. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: A metaanalysis. Crit Care Med 2015, May;43(5):1121-9. [489]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

In der aktuellen Literatur sind Depression, Angst und PTSD als Folgen einer kritischen Erkrankung beschrieben und bestimmte Risikofaktoren für diese Langzeitfolgen identifiziert. Es gibt nur einige wenige observationelle Studien, die den Stellenwert des Einbeziehens der Angehörigen in die Betreuung der Patienten im Hinblick auf die Entwicklung z.B. einer PTSD untersucht haben [161]. Dennoch werden Angehörigenaufklärungen und –Gespräche analog der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ von der Leitliniengruppe als wichtige Maßnahmen zur Initiierung einer psychologischen und/oder psychiatrischen Nachbetreuung sowie Anpassung der Behandlungsumgebung und des sozialen Umfeldes angesehen [34].

Die Leitliniengruppe schlägt daher auf Grundlage eines Expertenkonsenses vor, über diese häufigen und schwerwiegenden Langzeitfolgen in einem strukturierten Gespräch im Verlauf der intensivmedizin. Behandlung aufzuklären.

8.3 Neuromuskuläre Organdysfunktion

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

Die im Kontext intensivmedizinischer Behandlung erworbene neuromuskuläre Organdysfunktion äußert sich klinisch als eine auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche (ICU-acquired weakness, ICUAW) und tritt bei prämorbid neuromuskulär gesunden Patienten mit einer Inzidenz von etwa 25% bei beatmeten kritisch kranken Patienten auf [336]. Für Patienten mit Sepsis und Multiorganversagen ist eine sehr viel höhere Prävalenz beschrieben. Ein systematisches Review fand eine Prävalenz der neuromuskulären Dysfunktion nach intensivmedizinischer Behandlung von 57% (9%-87%) über 1421 Patienten aus 29 Publikationen [647]. Auch bei Kindern ist die nach Intensivmedizin erworbene neuromuskuläre Dysfunktion beschrieben, konkrete Aussagen zur Inzidenz lassen sich aufgrund der ausgesprochen spärlichen Datenlage (20 Fälle in einem strukturierten Review von zuletzt 2007) nicht treffen [730].

Die „ICU-acquired weakness“ ist mit einer signifikanten Verlängerung invasiver Beatmung und mit einer signifikant erhöhten Intensiv- und Krankenhaussterblichkeit assoziert [301]. Patienten mit einer ausgeprägten Muskelschwäche bei Entlassung von der Intensivstation versterben signifikant häufiger innerhalb eines Jahres nach Entlassung von der Intensivstation als Patienten mit einer leicht ausgeprägten Muskelschwäche bei Entlassung von der Intensivstation [301]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ICUAW sind in einer aktuellen Meta-Analyse von Hermans et al. [300] die Schwere und Dauer des intensivmedizinischen Verlaufs, Hyperglykämie, Hyperosmolarität, Katecholamintherapie beschrieben.

Aus der bislang größten Langzeituntersuchung an Patienten nach ARDS bis 5 Jahre nach Entlassung von der Intensivstation wird deutlich, dass sich jüngere Patienten im Verlauf besser erholen als ältere Patienten, dass aber auch nach 5 Jahren in der untersuchten Kohorte eine signifikante Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit verblieb. Die im 6-Minuten-Gehtest zurückgelegte Distanz betrug bei diesen Patienten nach einem Jahr, aber auch noch nach 5 Jahren, nur 75% der zurückgelegten Distanz einer Normpopulation [306].

Die systematische und frühe Erfassung einer ICUAW gibt wichtige Hinweise für die Akutbehandlung, die rehabilitative Weiterbehandlung und die Prognose der Patienten. Die Kenntnis über eine ICUAW vermag die Adaptation von Entwöhnungsprotokollen an eine verminderte Leistungsfähigkeit der Atemmuskulatur [599], sowie der individualisierten Physiotherapie an die muskulären Resourcen und Bedürfnisse des Patienten [46]. Darüberhinaus ermöglicht die frühe Diagnose einer ICUAW die Allokation der Patienten in eine entsprechende qualifizierte Rehabiliationsklinik.

Empfehlung

117	**Schlüsselempfehlung**	**2017**
Empfehlungsgrad **stark**	Wir empfehlen, mittels systematischen Screenings die Diagnose einer auf der Intensivstation erworbene Muskelschwäche (ICUAW) frühzeitig zu sichern.	
Qualität der Evidenz **-** **EXPERTENKONSENS**	**Literatur:** Schönhofer B, Dellweg D, Geiseler J, Moerer O, Weber-Carstens C, Sitter H..S2k-Leitlinie Prolongiertes Weaning. Peumologie, 2014; 68; 19-75. [599] Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, et al. S2e guideline: Positioning and early mobilisation in prophylaxis or therapy of pulmonary disorders: Revision 2015: S2e guideline of the german society of anaesthesiology and intensive care medicine (DGAI). Anaesthesist 2015, Sep 3. [46] Williams S, Horrocks IA, Ouvrier RA, Gillis J, Ryan MM. Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: A review. Pediatr Crit Care Med 2007, Jan;8(1):18-22. [730] Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD006832. [300] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2011, Apr 7;364(14):1293-304. [306] Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med 2014, Aug 15;190(4):410-20. [301] De Jonghe B. Paresis acquired in the intensive care unit: A prospective multicenter study. JAMA: The Journal of the American Medical Association 2002, Dec 11;288(22):2859-67. [336]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Derzeit liegen keine randomisierten Studien vor, die zeigen, dass eine frühe Diagnose der ICUAW und ggfs. daraus abgeleitete therapeutische Interventionen das Langzeitoutcome von kritisch kranken Patienten nach akutem Lungenversagen verbessert. Dennoch wird seitens der Leitliniengruppe die frühe Diagnose einer ICUAW, die ggf. eine Anpassung von therapeutischen Strategien nach sich zieht als wichtig erachtet. Die Leitliniengruppe schlägt daher auf Grundlage eines Expertenkonsenses vor, mittels eines systematischen Screenings die Diagnose einer ICUAW frühzeitig zu sichern.

8.4 Sklerosierende Cholangitis

Beschreibung der Evidenz und Nennung der Quellleitlinie

In einem strukturierten Review [391] von 12 verwertbaren Fall(serien)beschreibungen aus den Jahren 2001-2012 über unterschiedlichste kritisch kranke Patienten wurden 97 Einzelfälle mit sekundär-sklerosierender Cholangitis beschrieben und ein statistischer Zusammenhang mit höherem PEEP und Vasopressorapplikation hergestellt als Hinweis auf eine ursächliche Ischämie der Gallenwege. Über die Hälfte der nachverfolgbaren Fälle hatte eine schlechte Prognose (Tod und Lebertransplantation). Das Auftreten einer sklerosierenden Cholangitis im Zusammenhang mit einer (prolongierten) invasiven Beatmung kann eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation darstellen.

Empfehlung

118	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	Wir schlagen vor, bei invasiv beatmeten Patienten, die sklerosierende Cholangitis frühzeitig in die Differentialdiagnose von Leberfunktions-störungen mit einzubeziehen.	
Qualität der Evidenz **-** **EXPERTENKONSENS**	**Literatur:** Lin T, Qu K, Xu X, Tian M, Gao J, Zhang C, et al. Sclerosing cholangitis in critically ill patients: An important and easily ignored problem based on a german experience. Front Med 2014, Mar;8(1):118-26. [391]	
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%	

Begründung des Empfehlungsgrades

Die Inzidenz und begünstigende Risikofaktoren sind wegen des Fehlens systematischer Daten nicht abschätzbar. Gleichermaßen fehlt die wissenschaftliche Evidenz hinsichtlich von Maßnahmen, welche die Entstehung einer sklerosierenden Cholangitis bei beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz verhindern könnte. Dennoch wird seitens der Leitliniengruppe die Entstehung einer skelrosierenden Cholangitis im Zusammenhang positiver Druckbeatmung mit PEEP als ernstzunehmende Komorbidität angesehen.

Die Leitliniengruppe schlägt daher auf Grundlage eines Expertenkonsenses vor bei invasiv beatmeten Patienten, die sklerosierende Cholangitis frühzeitig in die Differentialdiagnose von Leberfunktions-störungen mit einzubeziehen.

8.5 Prävention von Langzeitfolgen

Beschreibung der Evidenz

Effekte von Lungenprotektiver Beatmung auf Langzeitüberleben und Lebensqualität

Für die oben aufgeführten Langzeitfolgen konnte gezeigt werden, dass pathophysiologische Prozesse in der Frühphase einer kritischen Erkrankung mit der Entwicklung von Spät- bzw. Langzeitfolgen assoziiert sind [615, 29, 721]. Daraus ergibt sich, dass therapeutische Maßnahmen zur Prävention von Langzeitschäden in der Frühphase der intensivmedizinischen Behandlung ansetzen müssen.

Ein systematisches Review [506], das den Effekt einer lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina bei Patienten nach ARDS im Hinblick auf Langzeitüberleben untersucht hat legt dar, dass diese Frage an Hand der derzeitigen Literatur nicht zu beantworten ist. Zur Beurteilung der Ergebnisse im Hinblick auf Langzeitüberleben ist der Beobachtungszeitraum der einzelnen Studien zu heterogen.

Einflüsse auf HRQL in Zusammenhang mit lungenprotektiver Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina ist nur in einer randomisiert kontrollierten Studie untersucht [476]. In einem Kollektiv von 29 versus 37 ARDS-Patienten hatte die lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina nach einem Jahr betrachtet keinen Einfluss auf die Prävalenz von Depression, Anxiety, QoL (bei gleicher Lungenfunktion in beiden Gruppen).

Da die „lungenprotektive Beatmung" eine erklärte Beatmungsstrategie in der Behandlung der akut respiratorischen Insuffizienz ist (s. Kap. IV) ist und methodisch bedingt aufgrund ethisch nicht vertretbarer Studien (Kontrollgruppe ohne protektive Beatmung) keine Ergebnisse zum Effekt nicht-protektiver Beatmung auf Langzeitoutcome zu erwarten sind, wird an dieser Stelle auf eine gesonderte Empfehlung zum Einfluss einer lungenprotektiven Beatmung auf Langzeitfolgen verzichtet.

Prävention neuromuskulärer Dysfunktion nach akut respiratorischer Insuffizienz

Schweickert et al. [600] zeigten 2009, dass Frühmobilisation (siehe Kapitel V) in Verbindung mit Sedierungsmanagement zu einem verbesserten funktionellen Status bei Entlassung von der Intensivstation führen kann. Seitdem hat es eine Reihe von Studien gegeben, die den Einfluss von Frühmobilisation auf Kraft, Mobilität und Lebensqualität zum Zeitpunkt der Entlassung von der Intensivstation untersucht haben. Die Ergebnisse dieser Studien werden in einer aktuellen Meta-Analyse Castro-Avila et al. [107] wie folgt zusammengefasst: Die 7 in der Meta-Analyse erfassten Studien messen Kraft, Mobilität und funktionellen Status nicht einheitlich und mit teils verschiedenen Methoden, sodass die in der Meta-Analyse resultierenden Ergebnisse jeweils nur aus einer Teilmenge der 7 Studien resultieren; der funktionelle Status wurde nur in drei Studien [84, 600, 168] berichtet, und nur in der Studie von Schweickert et al., hier als Barthel-Index erfasst, zeigte sich ein signifikant verbesserter funktioneller Status durch Frühmobilisation; in vier der Studien [600, 94, 287, 457] wurde die Gehstrecke ohne Inanspruchnahme einer Assistenz bei Entlassung aus dem Krankenhaus mit einer signifikant längeren Gehstrecke bei frühmobilisierten Patienten angegeben; die mit Hilfe von MRC-Score oder Handgriffstärke ermittelte Muskelkraft der Patienten [600, 94] ergab keinen signifikanten Unterschied bei frühmobilisierten Patienten; nur zwei der Studien berichteten die Dauer

der Beatmung [600, 580] im Vergleich, und nur in der Arbeit von Schweickert et al. war diese signifikant kürzer in der frühmobilisierten Gruppe.

Eine aktuelle Meta-Analyse [428], die den Effekt von Frühmobilisation auf den funktionellen Status bei Patienten mit diagnostizierter Critical Illness-Myopathie und/oder -Polyneuropathie untersucht hat, fand keine RCT, die diese Frage untersucht hat.

Ergebnisse und Empfehlungen zur Anwendung von Frühmobilisation sind im Kapitel V.V (Querverweis) dieser Leitlinie dargestellt. Sie ergeben sich aus der S2e-Quellleitlinie: „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen - Revision 2015“ [46].

Eine aktuelle RCT von Hodgson et al. [314] fand hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, Entwicklung von Angst, Depression, täglichen Aktivitäten des Lebens und Rückkehr in den Arbeitsprozess 6 Monate nach Entlassung von einer Intensivstation keinen Unterschied zwischen einer konventionell behandelten Gruppe von 21 akut invasiv beatmeten Patienten im Vergleich zu einer Gruppe von 29 akut invasiv beatmeten Patienten, die eine zielorientierte Frühmobilisation während des intensivmedizinischen Aufenthaltes erhalten hatten.

Zusammenfassend kann aufgrund einer unzureichenden Datenlage hinsichtlich des Effekts von Frühmobilisation auf Folgeerkrankungen im Langzeitverlauf bei Patienten mit akut respiratorischer insuffizienz keine gesonderte Empfehlung formuliert werden. Dennoch bleibt die Empfehlung zur Frühmobilisation (vgl. Kap. V) unter Berücksichtigung der frühzeitigen Effekte der Frühmobilisation davon unberührt.

Prävention kognitiver Langzeitschäden nach akut respiratorischer Insuffizienz

Das Auftreten kognitiver Langzeitschäden ist signifikant mit Delirinzidenz und Dauer auf der Intensivstation verbunden [481]. Die Entwicklung eines Delirs wiederum ist mit Art und Ausmaß von Sedierung verknüpft. An dieser Stelle wird auf die S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ [34] verwiesen. Diese empfiehlt (LOE 1b), dass eine Sedierung nicht regelhaft bei jedem Patienten erfolgen soll, sondern nur speziellen Indikationen vorbehalten sein soll. In diesem Zusammenhang stellen die Vermeidung von Sedierung /Übersedierung sowie die Durchführung eines protokollbasierten Sedierungsmanagements wirksame Maßnahmen zur Prävention eines Delirs (vgl. AWMF 001/012 [34] LOE 1b) dar und dienen damit indirekt der Prävention kognitiver Langzeitschäden.

Empfehlung

119	Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad **schwach**	**(vgl. AWMF 001/012; 3.1, Empfehlungsgrad A „soll“)** Es soll auf folgende Risikofaktoren für die Entwicklung psychologischer Folgen geachtet werden: Delir, Einsatz von Benzodiazepinen, Länge der Sedierung, Angst, hygienische Isolationsmaßnahmen, kontinuierliche	

	Abhängigkeit von einem Organersatzverfahren. **(vgl. AWMF 001/012; 3.2, Empfehlungsgrad B „sollte“)** Erwachsenen intensivmedizinisch-behandelten Patienten mit Risikofaktoren für eine Belastungsstörung sollten eine Nachuntersuchung und eine psychologische/psychiatrische Nachbehandlung empfohlen werden. **(vgl. AWMF 001/012; 3.3, Empfehlungsgrad A „soll“)** Während der intensivstationären Behandlung sollte auf folgende Risikofaktoren für die Entstehung kognitiver Langzeitdefizite berücksichtigt werden: • anamnestische Basisfaktoren (vorbestehendes kognitives Defizit bekannte genetische Disposition (z.B. Apolipoprotein E4), bekannte Depression) • Behandlungsassoziierte Faktoren: Delirfrequenz und Delirdauer Hypoxie (paO2 < 60mmHg, transfusionsbedürftige Anämie* und Hypotension (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))
Qualität der Evidenz LOE zu 3.1 = 1a LOE zu 3.2 = 5 LOE zu 3.3 = 1b, 2b	**Literatur:** DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, Demirakca S, Eckardt R, Eggers V, Eichler I, Fietze I, Freys S, Fründ A, Garten L, Gohrbandt B, Harth I, Hartl W, Heppner HJ, Horter J, Huth R, Janssens U, Jungk C, Kaeuper KM, Kessler P, Kleinschmidt S, Kochanek M, Kumpf M, Meiser A, Mueller A, Orth M, Putensen C, Roth B, Schaefer M, Schaefers R, Schellongowski P, Schindler M, Schmitt R, Scholz J, Schroeder S, Schwarzmann G, Spies C, Stingele R, Tonner P, Trieschmann U, Tryba M, Wappler F, Waydhas C, Weiss B, Weisshaar G. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. Ger Med Sci. 2015 Nov 12;13:Doc19 [34]
Konsensstärke:	Delegierte: 100% Fachgesellschaften: 100%

Begründung des Empfehlungsgrades

Der Abhängigkeit von Delirentwicklung, Sedierungsmanagement und Entwicklung kognitiver Langzeitfolgen ist in der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ [34] detailliert aufgeführt.

Die Leitliniengruppe schließt sich den Ausführungen und Empfehlungen der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)“ [34] zur Prävention kognitiver Langzeitschäden an.

9 Literaturverzeichnis

Literatur

1. Abman SH (2013) Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Handbook of experimental pharmacology 218: 257–276. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_11
2. Abutbul A, Sviri S, Zbedat W et al (2014) A prospective comparison of the efficacy and safety of fully closed-loop control ventilation (Intellivent-ASV) with conventional ASV and SIMV modes. South. Afr. J. Crit. Care 30(1): 28–32
3. Adhikari NKJ, Dellinger RP, Lundin S et al (2014) Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity. systematic review and meta-analysis. CRIT. CARE MED. 42(2): 404–412. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a27909
4. Adler J, Malone D (2012) Early mobilization in the intensive care unit: a systematic review. Cardiopulmonary physical therapy journal 23(1): 5–13
5. Afshari A, Brok J, Moller AM et al (2010) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. Cochrane Database Syst Rev(7): CD002787. doi: 10.1002/14651858.CD002787.pub2
6. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN et al (2013) Adaptive support ventilation for complete ventilatory support in acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. Respirology 18: 1108–1115
7. Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC et al (2015) Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. The Annals of thoracic surgery 99(2): 590–595. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.08.039
8. Aghadavoudi O, Kamran M, Masoudifar M (2012) Comparison of two modes of ventilation after fast-track cardiac surgery: adaptive support ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation. Pakistan J Med Sci
9. Agusti C, Pujol M, Argerich MJ et al (2002) Short-term effect of the application of selective decontamination of the digestive tract on different body site reservoir ICU patients colonized by multi-resistant Acinetobacter baumannii. The Journal of antimicrobial chemotherapy 49(1): 205–208
10. Alansari M, Alotair H, Al Aseri Z et al (2015) Use of ultrasound guidance to improve the safety of percutaneous dilatational tracheostomy: a literature review. Critical care (London, England) 19: 229. doi: 10.1186/s13054-015-0942-5
11. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M et al (2013) Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. Intensive Care Med 39: 1040–1047
12. al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED (1989) High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO2 and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. Intensive Care Med. 15(5): 290–295
13. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D et al (2016) Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Critical care (London, England) 20(1): 120. doi: 10.1186/s13054-016-1305-6
14. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 372(8): 747–755. doi: 10.1056/NEJMsa1410639
15. Amato, M. B., Barbas, C. S., Medeiros, D. M. et al (1995) Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study

on mechanical ventilation. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 152: 1835–1846. doi: 10.1164/ajrccm.152.6.8520744

16. Amato, M. B., Barbas, C. S., Medeiros, D. M. et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 338: 347–354. doi: 10.1056/NEJM199802053380602
17. Andrews PL, Shiber JR, Jaruga-Killeen E et al (2013) Early application of airway pressure release ventilation may reduce mortality in high-risk trauma patients: a systematic review of observational trauma ARDS literature. J Trauma Acute Care Surg 75: 635–641
18. Andriolo BNG, Andriolo RB, Saconato H et al (2015) Early versus late tracheostomy for critically ill patients. The Cochrane database of systematic reviews 1: CD007271. doi: 10.1002/14651858.CD007271.pub3
19. Antonelli M, Conti G, Bufi M et al (2000) Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. JAMA 283(2): 235–241
20. Antonelli M, Conti G, Esquinas A et al (2007) A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Critical care medicine 35(1): 18–25. doi: 10.1097/01.CCM.0000251821.44259.F3
21. Antonelli M, Conti G, Rocco M. et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. RCT. N Engl J Med 339(7): 429–435
22. Arabi YM, Alhashemi JA, Tamim HM et al (2009) The impact of time to tracheostomy on mechanical ventilation duration, length of stay, and mortality in intensive care unit patients. Journal of critical care 24(3): 435–440. doi: 10.1016/j.jcrc.2008.07.001
23. Armstrong, B. W., MacIntyre, N. R. (1995) Pressure-controlled, inverse ratio ventilation that avoids air trapping in the adult respiratory distress syndrome. CRIT. CARE MED. 23: 279–285
24. Arnal J-M, Garnero A, Novonti D et al (2013) Feasibility study on full closed-loop control ventilation (IntelliVent-ASV) in ICU patients with acute respiratory failure: A prospective observational comparative study. Crit.Care 17(5)
25. Arnal J-M, Wysocki M, Novotni D et al (2012) 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 MED. 38(5): 781–787
26. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al (2005) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. The Lancet, Saturday 12 August 1967. Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine 7(1): 60–61
27. Asher, S. R., Curry P, Sharma D et al (2013) Survival advantage and PaO2 threshold in severe traumatic brain injury. Journal of Neurosurgical Anesthesiology 25: 168–173
28. AWMF S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. Hämodynamisches Monitorung und Herz-Kreislauf. 001/016
29. Balzer F, Weiß B, Kumpf O et al (2015) Early deep sedation is associated with decreased in-hospital and two-year follow-up survival. Critical care (London, England) 19: 197. doi: 10.1186/s13054-015-0929-2
30. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM et al (2015) 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 191(8): 894–901. doi: 10.1164/rccm.201409-1634OC

31. Barbas, Carmen Sílvia Valente, Ísola AM, Farias, Augusto Manoel de Carvalho et al (2014) Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. Jornal Brasileiro de Pneumologia 40(5): 458–486. doi: 10.1590/S1806-37132014000500003
32. Barbas, Carmen Sílvia Valente, Ísola AM, Farias, Augusto Manoel de Carvalho et al (2014) Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. Rev Bras Ter Intensiva 26(2). doi: 10.5935/0103-507X.20140017
33. Barber RE, Hamilton WK (1970) Oxygen toxicity in man. A A/Barber RE, Lee J, Hamilton WK. Oxygen toxicity in man. A prospective study in patients with irreversible brain damage. The New England journal of medicine 283(27): 1478–1484. doi: 10.1056/NEJM197012312832702
34. Baron R, Binder A, Biniek R et al (2015) Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. German medical science : GMS e-journal 13: Doc19. doi: 10.3205/000223
35. Barr J, Fraser GL, Puntillo K et al (2013) Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Critical care medicine 41(1): 263–306. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182783b72
36. Barwing J, Pedroni C, Olgemöller U et al (2013) Electrical activity of the diaphragm (EAdi) as a monitoring parameter in difficult weaning from respirator: a pilot study. Critical care (London, England) 17(4): R182. doi: 10.1186/cc12865
37. Bastin AJ, Ryanna KB (2009) Use of selective decontamination of the digestive tract in United Kingdom intensive care units. Anaesthesia 64(1): 46–49. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05676.x
38. Battle CE, Lovett S, Hutchings H (2013) Chronic pain in survivors of critical illness: a retrospective analysis of incidence and risk factors. Critical care (London, England) 17(3): R101. doi: 10.1186/cc12746
39. Baum M, Benzer H, Putensen C et al (1989) Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--eine neue Form der augmentierenden Beatmung (Biphasic positive airway pressure (BIPAP)--a new form of augmented ventilation). Der Anaesthesist 38(9): 452–458
40. Beattie WS, Karkouti K, Wijeysundera DN et al (2009) Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. Anesthesiology 110(3): 574–581. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819878d3
41. Beck J, Reilly M, Grasselli G et al (2009) Patient-ventilator interaction during neurally adjusted ventilatory assist in low birth weight infants. Pediatric research 65(6): 663–668. doi: 10.1203/PDR.0b013e31819e72ab
42. Beduneau G, Pham T, Schortgen F et al (2017) Epidemiology of Weaning Outcome according to a New Definition. The WIND Study. American journal of respiratory and critical care medicine 195(6): 772–783. doi: 10.1164/rccm.201602-0320OC
43. Beiderlinden M, Karl Walz M, Sander A et al (2002) Complications of bronchoscopically guided percutaneous dilational tracheostomy: beyond the learning curve. Intensive care medicine 28(1): 59–62. doi: 10.1007/s00134-001-1151-z
44. Bein T, Bischoff M, Bruckner U et al (2015) Kurzversion S2e-Leitlinie - "Lagerungstherapie und Fruhmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstorungen" (Short version S2e guidelines: "Positioning therapy and early mobilization for prophylaxis or therapy of pulmonary function disorders"). Der Anaesthesist 64(8): 596–611. doi: 10.1007/s00101-015-0060-4
45. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A et al (2013) Lower tidal volume strategy (approximately 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 Med. 39(5): 847–856. doi: 10.1007/s00134-012-2787-6

46. Bein T. (2008) Positioning in prophylaxis or therapy of pulmonary disorders: S2e-Guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine ((Lagerungstherapie zur prophylaxe oder therapie von pulmonalen funktionsstorungen - S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft fur Anasthesiologie und Intensivmedizin (DGAI))). Anasthesiol. Intensivmed. 49(SUPPL. 1): S1-S24
47. Beitler JR, Sands SA, Loring SH et al (2016) Quantifying unintended exposure to high tidal volumes from breath stacking dyssynchrony in ARDS: the BREATHE criteria. Intensive care medicine 42(9): 1427–1436. doi: 10.1007/s00134-016-4423-3
48. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB et al (2014) Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era. a meta-analysis. Intensive Care Med. 40(3): 332–341. doi: 10.1007/s00134-013-3194-3
49. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S et al (2011) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. American journal of respiratory and critical care medicine 184(10): 1133–1139. doi: 10.1164/rccm.201105-0867OC
50. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA 315(8): 788–800. doi: 10.1001/jama.2016.0291
51. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. Journal of critical care 9(1): 72–81
52. Bernasconi M, Ploysongsang Y, Gottfried SB et al (1988) Respiratory compliance and resistance in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. Intensive care medicine 14(5): 547–553
53. Bernbaum J, Schwartz, I. P., Gerdes M et al (1995) Survivors of extracorporeal membrane oxygenation at 1 year of age: the relationship of primary diagnosis with health and neurodevelopmental sequelae. PEDIATRICS 96(5 Pt 1): 907–913
54. Betbese AJ, Perez M, Bak E et al (1998) A prospective study of unplanned endotracheal extubation in intensive care unit patients. Critical care medicine 26(7): 1180–1186
55. Betensley AD, Khalid I, Crawford J et al (2008) Patient comfort during pressure support and volume controlled-continuous mandatory ventilation. Respiratory Care 53(7): 897–902
56. Beuret P, Roux C, Auclair A et al (2009) Interest of an objective evaluation of cough during weaning from mechanical ventilation. Intensive care medicine 35(6): 1090–1093. doi: 10.1007/s00134-009-1404-9
57. Bifulco F, Di Donato L, Guiricin F (2008) Weaning with SmartCare: our experience. 21st ESICM Annual Congress
58. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek, R. M. et al (1994) Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. Anesthesiology(80): 761–770
59. Bishop MJ, Hibbard AJ, Fink BR et al (1985) Laryngeal injury in a dog model of prolonged endotracheal intubation. Anesthesiology 62(6): 770–773
60. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA et al (2011) Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults 12(3): 277–281. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e28894
61. Blackwood B, Alderdice F, Burns K et al (2011) Use of weaning protocols for reducing duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients: Cochrane systematic review and meta-analysis 342. doi: 10.1136/bmj.c7237

62. Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR et al (2014) Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. Cochrane Database Syst Rev 11. doi: 10.1002/14651858.CD006904.pub3
63. Blackwood B, Murray M, Chisakuta A et al (2013) Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in critically ill paediatric patients. Cochrane Database Syst Rev 7. doi: 10.1002/14651858.CD009082.pub2
64. Blankenship DR, Kulbersh BD, Gourin CG et al (2005) High-risk tracheostomy: exploring the limits of the percutaneous tracheostomy. THE LARYNGOSCOPE 115(6): 987–989. doi: 10.1097/01.MLG.0000163107.80668.12
65. Blankman P, Van Der Kreeft, S. M., Gommers D (2014) Tidal ventilation distribution during pressure-controlled ventilation and pressure support ventilation in post-cardiac surgery patients 58(8): 997–1006
66. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A (2015) Prone position for acute respiratory failure in adults. The Cochrane database of systematic reviews(11): CD008095. doi: 10.1002/14651858.CD008095.pub2
67. Boles J-M, Bion J, Connors A et al (2007) Weaning from mechanical ventilation. Eur Respir J 29(5): 1033–1056. doi: 10.1183/09031936.00010206
68. Bollen CW, van Well, Gijs Th J., Sherry T et al (2005) High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome. a randomized controlled trial ISRCTN24242669. Critical care (London, England) 9(4): 9. doi: 10.1186/cc3737
69. Bolliger CT, van Eeden SF (1990) Treatment of multiple rib fractures. Randomized controlled trial comparing ventilatory with nonventilatory management. Chest 97(4): 943–948
70. Bone, R. C., Maunder R, Slotman G et al (1989) An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO2/FIO2 ratio and its differential response to conventional therapy. CHEST 96(4): 849–851
71. Bordessoule A, Emeriaud G, Morneau S et al (2012) Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction in infants as compared with conventional ventilation. Pediatric research 72(2): 194–202. doi: 10.1038/pr.2012.64
72. Boulain T (1998) Unplanned extubations in the adult intensive care unit: a prospective multicenter study. Association des Reanimateurs du Centre-Ouest. American journal of respiratory and critical care medicine 157(4 Pt 1): 1131–1137. doi: 10.1164/ajrccm.157.4.9702083
73. Brander L, Leong-Poi H, Beck J et al (2009) Titration and implementation of neurally adjusted ventilatory assist in critically ill patients. Chest 135(3): 695–703. doi: 10.1378/chest.08-1747
74. Brass P, Hellmich M, Ladra A et al (2016) Percutaneous techniques versus surgical techniques for tracheostomy. The Cochrane database of systematic reviews 7: CD008045. doi: 10.1002/14651858.CD008045.pub2
75. Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. systematic review and meta-analysis. JAMA 303(9): 865–873. doi: 10.1001/jama.2010.218
76. Brochard L, Martin GS, Blanch L et al (2012) Clinical review: Respiratory monitoring in the ICU - a consensus of 16. Critical care (London, England) 16(2): 219. doi: 10.1186/cc11146
77. Brochard L, Rauss A, Benito S et al (1994) Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 150(4): 896–903. doi: 10.1164/ajrccm.150.4.7921460
78. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on

Tidal Volume reduction in ARDS. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 158(6): 1831–1838. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044

79. Broman LM, Holzgraefe B, Palmer K et al (2015) The Stockholm experience: interhospital transports on extracorporeal membrane oxygenation. Critical care (London, England) 19: 278. doi: 10.1186/s13054-015-0994-6
80. Brower RG (2009) Consequences of bed rest. Critical care medicine 37(10 Suppl): S422-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e30a
81. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 351(4): 327–336. doi: 10.1056/NEJMoa032193
82. Brower, R. G., Matthay, M. A., Morris A et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342(18): 1301–1308
83. Brower, R. G., Shanholtz CB, Fessler HE et al (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. CRIT. CARE MED. 27(8): 1492–1498
84. Brummel NE, Jackson JC, Pandharipande PP et al (2014) Delirium in the ICU and subsequent long-term disability among survivors of mechanical ventilation. CRIT. CARE MED. 42(2): 369–377. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a645bd
85. Bull MJ, Boaz L, Jermé M (2016) Educating Family Caregivers for Older Adults About Delirium: A Systematic Review. Worldviews on evidence-based nursing 13(3): 232–240. doi: 10.1111/wvn.12154
86. Bulow H-H, Thorsager B (2009) Non-invasive ventilation in do-not-intubate patients: five-year follow-up on a two-year prospective, consecutive cohort study. Acta anaesthesiologica Scandinavica 53(9): 1153–1157. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02034.x
87. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2011) Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, 2. Auflage. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_lang_2011-07.pdf
88. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2012) Nationale VersorgungsLeitlinie COPD. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_abgelaufen.pdf
89. Burns BJ, Habig K, Reid C et al (2011) Logistics and safety of extracorporeal membrane oxygenation in medical retrieval. Prehospital emergency care : official journal of the National Association of EMS Physicians and the National Association of State EMS Directors 15(2): 246–253. doi: 10.3109/10903127.2010.541976
90. Burns KEA, Lellouche F, Nisenbaum R et al (2014) Automated weaning and SBT systems versus non-automated weaning strategies for weaning time in invasively ventilated critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev 9. doi: 10.1002/14651858.CD008638.pub2
91. Burns KEA, Lellouche F., Lessard M. R. (2008) Automating the weaning process with advanced closed-loop systems. Intensive Care Med. 34(10): 1757–1765
92. Burns KEA, Meade MO, Lessard MR et al (2013) Wean earlier and automatically with new technology (the WEAN study). A multicenter, pilot randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 187(11): 1203–1211. doi: 10.1164/rccm.201206-1026OC
93. Burry L, Rose L, McCullagh IJ et al (2014) Daily sedation interruption versus no daily sedation interruption for critically ill adult patients requiring invasive mechanical ventilation. The Cochrane database of systematic reviews(7): CD009176. doi: 10.1002/14651858.CD009176.pub2

94. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C et al (2009) Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. Critical care medicine 37(9): 2499–2505. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a38937
95. Bushby N, Fitzgerald M, Cameron P et al (2005) Prehospital intubation and chest decompression is associated with unexpected survival in major thoracic blunt trauma. Emerg Med Australas 17(5-6): 443–449. doi: 10.1111/j.1742-6723.2005.00775.x
96. Byhahn C, Westphal K, Meininger D et al (2002) Single-dilator percutaneous tracheostomy: a comparison of PercuTwist and Ciaglia Blue Rhino techniques. Intensive Care Med (Intensive care medicine) 28: 1262–1266
97. Cai H, Gong H, Zhang L et al (2007) Effect of low tidal volume ventilation on atelectasis in patients during general anesthesia: a computed tomographic scan. Journal of clinical anesthesia 19(2): 125–129. doi: 10.1016/j.jclinane.2006.08.008
98. Caroff DA, Li L, Muscedere J et al (2016) Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Critical care medicine 44(4): 830–840. doi: 10.1097/CCM.0000000000001414
99. Carrascal Y, Maroto L, Rey J et al (2010) Impact of preoperative anemia on cardiac surgery in octogenarians. Interactive cardiovascular and thoracic surgery 10(2): 249–255. doi: 10.1510/icvts.2009.220160
100. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al (2012) Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. Annals of internal medicine 157(1): 49–58. doi: 10.7326/0003-4819-157-1-201206190-00429
101. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N et al (2016) Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. The Cochrane database of systematic reviews 10: CD002042. doi: 10.1002/14651858.CD002042.pub4
102. Carson JL, Terrin ML, Noveck H et al (2011) Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. The New England journal of medicine 365(26): 2453–2462. doi: 10.1056/NEJMoa1012452
103. Carteaux G, Mancebo J, Mercat A et al (2013) Bedside adjustment of proportional assist ventilation to target a predefined range of respiratory effort. Crit Care Med 41: 2125–2132
104. Carvalho, C. R., Barbas, C. S., Medeiros, D. M. et al (1997) Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 156: 1458–1466. doi: 10.1164/ajrccm.156.5.9604081
105. Casetti AV, Bartlett RH, Hirschl RB (2002) Increasing inspiratory time exacerbates ventilator-induced lung injury during high-pressure/high-volume mechanical ventilation. Critical care medicine 30(10): 2295–2299. doi: 10.1097/01.CCM.0000029192.73243.12
106. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T et al (2016) Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. PLoS medicine 13(10): e1002150. doi: 10.1371/journal.pmed.1002150
107. Castro-Avila AC, Serón P, Fan E et al (2015) Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 10(7): e0130722. doi: 10.1371/journal.pone.0130722
108. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C et al (2010) Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. Intensive care medicine 36(9): 1475–1483. doi: 10.1007/s00134-010-1929-y

109. Celli P, Privato E, Ianni S et al (2014) Adaptive support ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation with pressure support in weaning patients after orthotopic liver transplantation. Transplantation proceedings 46(7): 2272–2278. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.06.046
110. Cereda M, Foti G, Marcora B et al (2000) Pressure support ventilation in patients with acute lung injury. CRIT. CARE MED. 28(5): 1269–1275
111. Chacko B, Peter JV, Tharyan P et al (2015) Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cochrane Database Syst Rev 1: CD008807. doi: 10.1002/14651858.CD008807.pub2.
112. Chahoud J, Semaan A, Almoosa KF (2015) Ventilator-associated events prevention, learning lessons from the past: A systematic review. Heart & lung : the journal of critical care 44(3): 251–259. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.01.010
113. Chaiwat O, Sarima N, Niyompanitpattana K et al (2010) Protocol-directed vs. physician-directed weaning from ventilator in intra-abdominal surgical patients. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet 93(8): 930–936
114. Chakrabarti B, Sulaiman MI, Davies L et al (2009) A study of patient attitudes in the United Kingdom toward ventilatory support in chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Palliative Medicine 12(11): 1029–1035. doi: 10.1089/jpm.2009.0160
115. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP et al (2000) Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 14(5): 514–518. doi: 10.1053/jcan.2000.9487
116. Chanques G, Kress JP, Pohlman A et al (2013) Impact of ventilator adjustment and sedation-analgesia practices on severe asynchrony in patients ventilated in assist-control mode. Critical care medicine 41(9): 2177–2187. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828c2d7a
117. Chanques G, Payen J-F, Mercier G et al (2009) Assessing pain in non-intubated critically ill patients unable to self report: an adaptation of the Behavioral Pain Scale. Intensive care medicine 35(12): 2060–2067. doi: 10.1007/s00134-009-1590-5
118. Chanques G, Viel E, Constantin J-M et al (2010) The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. Pain 151(3): 711–721. doi: 10.1016/j.pain.2010.08.039
119. Chatburn RL, Deem S (2007) Respiratory controversies in the critical care setting. Should weaning protocols be used with all patients who receive mechanical ventilation? Respiratory Care 52(5): 609-19; discussion 619-21
120. Chatburn RL, El-Khatib M, Mireles-Cabodevila E (2014) A taxonomy for mechanical ventilation: 10 fundamental maxims. Respiratory Care 59(11): 1747–1763. doi: 10.4187/respcare.03057
121. Chatburn RL, Mireles-Cabodevila E (2011) Closed-loop control of mechanical ventilation: description and classification of targeting schemes. Respiratory Care 56(1): 85–102. doi: 10.4187/respcare.00967
122. Chen C-W, Wu C-P, Dai Y-L et al (2011) Effects of implementing adaptive support ventilation in a medical intensive care unit. Respiratory Care 56(7): 976–983. doi: 10.4187/respcare.00966
123. Chenaitia H, Massa H, Toesca R et al (2011) Mobile cardio-respiratory support in prehospital emergency medicine. Eur. J. Emerg. Med. 18(2): 99–101
124. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P et al (2008) Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine 178(4): 346–355. doi: 10.1164/rccm.200710-1589OC
125. Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E et al (2014) Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate, and severe acute respiratory distress syndrome. CRIT. CARE MED. 42(2): 252–264

126. Chiumello D, Froio S, Bouhemad B et al (2013) Clinical review: Lung imaging in acute respiratory distress syndrome patients--an update. Critical care (London, England) 17(6): 243. doi: 10.1186/cc13114
127. Chlebicki MP, Safdar N (2007) Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. Crit Care Med 35(2): 595–602. doi: 10.1097/01.CCM.0000253395.70708.AC
128. Ciaglia P, Firsching R, Syniec C (1985) Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. Chest 87(6): 715–719
129. Ciapetti M, Cianchi G, Zagli G et al (2011) Feasibility of inter-hospital transportation using extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) support of patients affected by severe swine-flu(H1N1)-related ARDS. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 19: 32
130. Cinnella G, Grasso S, Raimondo P et al (2015) Physiological Effects of the Open Lung Approach in Patients with Early, Mild, Diffuse Acute Respiratory Distress Syndrome: An Electrical Impedance Tomography Study. Anesthesiology 123(5): 1113–1121. doi: 10.1097/ALN.0000000000000862
131. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I et al (2016) Scandinavian clinical practice guideline on fluid and drug therapy in adults with acute respiratory distress syndrome. Acta anaesthesiologica Scandinavica 60(6): 697–709. doi: 10.1111/aas.12713
132. Claridge JA, Sawyer RG, Schulman AM et al (2002) Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. The American surgeon 68(7): 566–572
133. Clark LC, JR, Gollan F (1966) Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science (New York, N.Y.) 152(3730): 1755–1756
134. Coffey RL, Albert RK, Robertson HT (1983) Mechanisms of physiological dead space response to PEEP after acute oleic acid lung injury. Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology 55(5): 1550–1557
135. Coggeshall JW, Marini JJ, Newman JH (1985) Improved oxygenation after muscle relaxation in adult respiratory distress syndrome. Archives of internal medicine 145(9): 1718–1720
136. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V et al (2008) Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med. 34(11): 2010–2018
137. Combes A Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. undefined. Zugegriffen: 13. Juni 2017
138. Combes A, Brodie D, Bartlett R et al (2014) Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 190(5): 488–496. doi: 10.1164/rccm.201404-0630CP
139. Conti G, Montini L., Pennisi M. A. et al (2004) A prospective, blinded evaluation of indexes proposed to predict weaning from mechanical ventilation. Intensive Care Med. 30(5): 830–836
140. Cook D, Meade M, Guyatt G et al (2000) Criteria for Weaning from Mechanical Ventilation: Summary
141. Cook, D. J., Fuller HD, Guyatt, G. H. et al (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. The New England journal of medicine 330(6): 377–381. doi: 10.1056/NEJM199402103300601
142. Cook, D. J., Witt LG, Cook RJ et al (1991) Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. The American journal of medicine 91(5): 519–527
143. Coplin WM, Pierson DJ, Cooley KD et al (2000) Implications of extubation delay in brain-injured patients meeting standard weaning criteria. American journal of respiratory and critical care medicine 161(5): 1530–1536. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9905102

144. Cuomo A., Delmastro M., Ceriana P. et al (2004) Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. RCT. Palliative medicine 18(7): 602–610
145. Curtis J, Cook DJ, Sinuff T et al (2007) Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings. understanding the goals of therapy. Crit Care Med Critical care medicine 35(3): 932–939
146. D'Amico R, Pifferi S, Torri V et al (2009) Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. Cochrane Database Syst Rev(4): CD000022. doi: 10.1002/14651858.CD000022.pub3
147. Damuth E, Mitchell JA, Bartock JL et al (2015) Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation. A systematic review and meta-analysis. The Lancet Respiratory Medicine 3(7): 544–553. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00150-2
148. Daneman N, Sarwar S, Fowler RA et al (2013) Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Infectious diseases 13(4): 328–341. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70322-5
149. Daniel S. R., Morita S. Y., Yu M. et al (2004) Uncompensated metabolic acidosis: An underrecognized risk factor for subsequent intubation requirement. J. TRAUMA INJ. INFECT. CRIT. CARE 57(5): 993–997
150. Dasenbrook EC, Needham DM, Brower, R. G. et al (2011) Higher peep in patients with acute lung injury. A systematic review and meta-analysis. Respiratory Care 56(5): 568–575
151. Davidson AC, Banham S, Elliott M et al (2016) BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax 71 Suppl 2: ii1-35. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208209
152. Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R et al (2006) Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. SR. Crit Care 10(2): R41. doi: 10.1186/cc4851
153. Davies AR, Jones D, Bailey M et al (2009) Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. J. Am. Med. Assoc. 302(17): 1888–1895
154. Davis DP, Stern J, Sise MJ et al (2005) A follow-up analysis of factors associated with head-injury mortality after paramedic rapid sequence intubation. J Trauma 59(2): 484–488
155. Davis S, Potgieter PD, Linton DM (1989) Mandatory minute volume weaning in patients with pulmonary pathology. Anaesthesia and intensive care 17(2): 170–174
156. Davis K, JR, Campbell RS, Johannigman JA et al (1999) Changes in respiratory mechanics after tracheostomy. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960) 134(1): 59–62
157. Davydow DS, Desai SV, Needham DM et al (2008) Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. Psychosom Med 70(4): 512–519. doi: 10.1097/PSY.0b013e31816aa0dd
158. Day RW, Allen EM, Witte MK (1997) A randomized, controlled study of the 1-hour and 24-hour effects of inhaled nitric oxide therapy in children with acute hypoxemic respiratory failure. CHEST 112(5): 1324–1331
159. De Carvalho Oliveira, L. R., Jose A, Dias EC (2002) Weaning protocol for mechanical ventilation: effects of its use in an intensive care unit. A controlled, prospective and randomized trial. Revista Brasileira Terapia Intensiva
160. Deatherage L, Biddle C (1998) Liquid ventilation innovations in ventilatory management. AANA journal 66(2): 161–168

161. Deja M, Denke C, Weber-Carstens S et al (2006) Social support during intensive care unit stay might improve mental impairment and consequently health-related quality of life in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. Critical care (London, England) 10(5): R147. doi: 10.1186/cc5070
162. Delgado M, Zavala E, Tomas R et al (2014) Clinical factors associated with success of proportional assist ventilation in the acute phase of critical illness: Pilot study. Med.Intensiva 38(2): 65–72
163. Dellinger, R. P., Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign. international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 39(2): 165–228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8
164. Dellinger, R. P., Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. INTENSIVE CARE MED. 39(2): 165–228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8
165. Dellinger, R. P., Zimmerman JL, Taylor RW et al (1998) Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. Results of a randomized phase II trial. CRIT. CARE MED. 26(1): 15–23
166. Demory D, Michelet P, Arnal J-M et al (2007) High-frequency oscillatory ventilation following prone positioning prevents a further impairment in oxygenation. CRIT. CARE MED. 35(1): 106–111. doi: 10.1097/01.CCM.0000251128.60336.FE
167. Demoule A, Clavel M, Rolland-Debord C et al (2016) Neurally adjusted ventilatory assist as an alternative to pressure support ventilation in adults. A French multicentre randomized trial. Intensive Care Med (Intensive care medicine) 42(11): 1723–1732. doi: 10.1007/s00134-016-4447-8
168. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L et al (2013) Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. Critical care (London, England) 17(4): R156. doi: 10.1186/cc12835
169. Derdak S, Mehta S, Stewart TE et al (2002) High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults. a randomized, controlled trial. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 166(6): 801–808. doi: 10.1164/rccm.2108052
170. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK et al (2010) Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. Critical care (London, England) 14(1): R1. doi: 10.1186/cc8230
171. Determann RM, Wolthuis EK, Choi G et al (2008) Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology 294(2): L344-50. doi: 10.1152/ajplung.00268.2007
172. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen
173. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin Leitlinie Atemwegsmanagement
174. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin Prähospitale Notfallnarkose
175. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (2009) Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l.pdf
176. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (2007) Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001_S2e_Schaedel-Hirn-Trauma_im_Erwachsenenalter_leitlinientext_abgelaufen.pdf
177. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin S3-Leitlinie Palliativmedizin

178. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (2008) Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-004_S3_Nichtinvasive_Beatmung_als_Therapie_der_akuten_respiratorischen_Insuffizienz_05-2008_05-2011_01.pdf
179. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (2016) Polytrauma/ Schwerverletzten-Behandlung
180. Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (2010) Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013_S3_Infarkt-bedingter_kardiogener_Schock_-_Diagnose__Monitoring_und_Therapie_lang_05-2010_05-2015.pdf
181. Devlin JW, Fong JJ, Schumaker G et al (2007) Use of a validated delirium assessment tool improves the ability of physicians to identify delirium in medical intensive care unit patients. Critical care medicine 35(12): 2721-4; quiz 2725
182. Dezfulian C, Shojania K, Collard HR et al (2005) Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. The American journal of medicine 118(1): 11–18. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.07.051
183. Diehl, J. L., el Atrous S, Touchard D et al (1999) Changes in the work of breathing induced by tracheotomy in ventilator-dependent patients. American journal of respiratory and critical care medicine 159(2): 383–388. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9707046
184. DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM et al (2014) Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. Thorax 69(5): 423–427. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111
185. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG et al (1999) Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. The Journal of pediatrics 134(4): 406–412
186. Dojat M, Harf A, Touchard D et al (2000) Clinical evaluation of a computer-controlled pressure support mode. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 161(4 Pt 1): 1161–1166. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.9904064
187. Dongelmans DA, van der Lely A-J, Tepaske R et al (2004) Complications of percutaneous dilating tracheostomy. Critical care (London, England) 8(5): 397-8; author reply 397-8. doi: 10.1186/cc2941
188. Dongelmans DA, Veelo DP, Paulus F et al (2009) Weaning automation with adaptive support ventilation: a randomized controlled trial in cardiothoracic surgery patients. Anesthesia and analgesia 108(2): 565–571. doi: 10.1213/ane.0b013e318190c49f
189. Dorinsky PM, Whitcomb ME (1983) The effect of PEEP on cardiac output. Chest 84(2): 210–216
190. Downs JB, Douglas ME, Sanfelippo PM et al (1977) Ventilatory pattern, intrapleural pressure, and cardiac output. Anesthesia and analgesia 56(1): 88–96
191. Downs JB, Stock MC (1987) Airway pressure release ventilation: a new concept in ventilatory support. Critical care medicine 15(5): 459–461
192. Dres M., Schmidt M., Ferre A. et al (2012) Diaphragm electromyographic activity as a predictor of weaning failure. Intensive Care Med. 38(12): 2017–2025
193. Ducharme-Crevier L, Beck J, Essouri S et al (2015) Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: a crossover physiological study. Critical care (London, England) 19: 44. doi: 10.1186/s13054-015-0770-7
194. Duffett M, Choong K, Ng V et al (2007) Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. SR. Crit Care 11(3): R66. doi: 10.1186/cc5944
195. Dunham CM, Ransom KJ (2006) Assessment of early tracheostomy in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. Am Surg (The American surgeon) 72: 276–281
196. Durbin CG, JR (2005) Early complications of tracheostomy. Respiratory Care 50(4): 511–515

197. Durbin CG, JR (2010) Tracheostomy: why, when, and how? Respiratory Care 55(8): 1056–1068
198. Dyhr T, Bonde J, Larsson A (2003) Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. Crit Care 7(1): 55–62
199. Earley AS, Gracias VH, Haut E et al (2006) Anemia management program reduces transfusion volumes, incidence of ventilator-associated pneumonia, and cost in trauma patients. The Journal of trauma 61(1): 1-5; discussion 5-7. doi: 10.1097/01.ta.0000225925.53583.27
200. Eastwood G, Bellomo R, Bailey M et al (2012) Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 38(1): 91–98. doi: 10.1007/s00134-011-2419-6
201. Eckstein M, Chan L, Schneir A et al (2000) Effect of prehospital advanced life support on outcomes of major trauma patients. J Trauma 48(4): 643–648
202. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK et al (2010) Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. JAMA 303(8): 763–770. doi: 10.1001/jama.2010.167
203. Eisner MD, Thompson BT, Schoenfeld D et al (2002) Airway pressures and early barotrauma in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 165(7): 978–982. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2109059
204. Elganady AA, Beshey BN, Abdelaziz, A. A. H. (2014) 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 63(3): 643–650
205. Elmer J, Hou P, Wilcox SR et al (2013) Acute respiratory distress syndrome after spontaneous intracerebral hemorrhage*. Cohort. Crit Care Med 41(8): 1992–2001. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a3f4d
206. ELSO (2015) ECLS Registry Report International Summary. January 2015
207. Ely EW, Truman B, Shintani A et al (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients. reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA 289(22): 2983–2991. doi: 10.1001/jama.289.22.2983
208. Ely, E. W., Baker AM, Dunagan DP et al (1996) Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. The New England journal of medicine 335(25): 1864–1869. doi: 10.1056/NEJM199612193352502
209. Ely, E. W., Gautam S, Margolin R et al (2001) The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. Intensive care medicine 27(12): 1892–1900. doi: 10.1007/s00134-001-1132-2
210. Ely, E. W., Margolin R, Francis J et al (2001) Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Critical care medicine 29(7): 1370–1379
211. Epstein SK, Nevins ML, Chung J (2000) Effect of unplanned extubation on outcome of mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine 161(6): 1912–1916. doi: 10.1164/ajrccm.161.6.9908068
212. Erickson S, Schibler A, Numa A et al (2007) Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 8(4): 317–323. doi: 10.1097/01.PCC.0000269408.64179.FF
213. Esteban A, Alia I, Gordo F et al (2000) Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. CHEST 117(6): 1690–1696

214. Esteban A, Alia I, Ibanez J et al (1994) Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. CHEST 106(4): 1188–1193
215. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO et al (2008) Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. American journal of respiratory and critical care medicine 177(2): 170–177. doi: 10.1164/rccm.200706-893OC
216. Esteban A, Frutos F, Tobin MJ et al (1995) A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. The New England journal of medicine 332(6): 345–350. doi: 10.1056/NEJM199502093320601
217. Etheridge Z, Gatland E (2015) When and how to discuss "do not resuscitate" decisions with patients. BMJ (Clinical research ed.) 350: h2640. doi: 10.1136/bmj.h2640
218. Extracorporeal Life Support Organization General Guidelines for all ECLS Cases
219. Fantoni A, Ripamonti D (1997) A non-derivative, non-surgical tracheostomy: the translaryngeal method. Intensive care medicine 23(4): 386–392
220. Faria DAS, da Silva EMK, Atallah AN et al (2015) Noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure following upper abdominal surgery. The Cochrane database of systematic reviews(10): CD009134. doi: 10.1002/14651858.CD009134.pub2
221. Feihl F, Eckert P, Brimioulle S et al (2000) Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine 162(1): 209–215. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9907119
222. Ferguson ND, Chiche J-D, Kacmarek RM et al (2005) Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome. the Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy (TOOLS) Trial pilot study. CRIT. CARE MED. 33(3): 479–486
223. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 368(9): 795–805. doi: 10.1056/NEJMoa1215554
224. Fernandes CJ, JR, Akamine N, Marco FV de et al (2001) Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. Critical care (London, England) 5(6): 362–367
225. Fernandez L, Norwood S, Roettger R et al (1996) Bedside percutaneous tracheostomy with bronchoscopic guidance in critically ill patients. Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960) 131(2): 129–132
226. Fernandez R, Benito S, Blanch L et al (1988) Intrinsic PEEP: a cause of inspiratory muscle ineffectivity. Intensive care medicine 15(1): 51–52
227. Fernandez R, Gili G, Villagra A et al (2013) Assessment of the inflammatory effect of low-dose oxygen in mechanically ventilated patients. Intensive Care Med. 39(4): 711–716
228. Fernandez-Bustamante A, Wood CL, Tran ZV et al (2011) Intraoperative ventilation: incidence and risk factors for receiving large tidal volumes during general anesthesia. BMC anesthesiology 11: 22. doi: 10.1186/1471-2253-11-22
229. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP et al (2011) Intraoperative transfusion of small amounts of blood heralds worse postoperative outcome in patients having noncardiac thoracic operations. The Annals of thoracic surgery 91(6): 1674-80; discussion 1680. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.025
230. Fish E., Novack V., Banner-Goodspeed V. M. et al (2014) The esophageal pressure-guided ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: A multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure. BMJ Open 4(10)

231. Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B et al (2014) Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. Critical care (London, England) 18: 222. doi: 10.1186/cc13875
232. Foronda F. K., Troster E. J., Farias J. A. et al (2011) The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: A randomized controlled trial. CRIT. CARE MED. 39(11): 2526–2533
233. Forrest P, Ratchford J, Burns B et al (2011) Retrieval of critically ill adults using extracorporeal membrane oxygenation: an Australian experience. Intensive Care Med 37(5): 824–830
234. Frat J-P, Brugiere B, Ragot S et al (2015) Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. Respiratory Care 60(2): 170–178. doi: 10.4187/respcare.03075
235. Frat J-P, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. The New England journal of medicine 372(23): 2185–2196. doi: 10.1056/NEJMoa1503326
236. Freebairn R (2004) How relaxed should we be with acute respiratory distress syndrome? Critical care medicine 32(1): 296–298. doi: 10.1097/01.CCM.0000104925.62805.D9
237. Freeman CL, Bennett TD, Casper, T. Charles et al (2014) Pediatric and neonatal extracorporeal membrane oxygenation: does center volume impact mortality?*. Does center volume impact mortality?*. CRIT. CARE MED. 42(3): 512–519. doi: 10.1097/01.ccm.0000435674.83682.96
238. Frerichs I, Amato MBP, van Kaam AH et al (2017) Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. Thorax 72(1): 83–93. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208357
239. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P et al (2002) Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985) 93(2): 660–666. doi: 10.1152/japplphysiol.00081.2002
240. Froese AB, Bryan, A. C. (1974) Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. Anesthesiology 41(3): 242–255
241. Frova G, Quintel M (2002) A new simple method for percutaneous tracheostomy: controlled rotating dilation. A preliminary report. Intensive care medicine 28(3): 299–303. doi: 10.1007/s00134-002-1218-5
242. Frumin MJ, Bergman NA, Holaday DA et al (1959) Alveolar-arterial O2 differences during artificial respiration in man. Journal of applied physiology 14: 694–700
243. Fuller BM, Mohr NM, Skrupky L et al (2015) The use of inhaled prostaglandins in patients with ARDS: a systematic review and meta-analysis. Chest 147(6): 1510–1522. doi: 10.1378/chest.14-3161
244. Funk G-C, Anders S, Breyer M-K et al (2010) Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. Eur Respir J 35(1): 88–94. doi: 10.1183/09031936.00056909
245. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C et al (2013) A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. The New England journal of medicine 369(5): 428–437. doi: 10.1056/NEJMoa1301082
246. Gadek J. E., DeMichele S. J., Karlstad M. D. et al (1999) Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, -linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 27(8): 1409–1420
247. Gajic O, Rana R, Winters JL et al (2007) Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. American journal of respiratory and critical care medicine 176(9): 886–891. doi: 10.1164/rccm.200702-271OC

248. Gajic O., Dara S. I., Mendez J. L. et al (2004) Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. Crit Care Med 32(9): 1817–1824
249. Galvin IM, Steel A, Pinto R et al (2013) Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 7: CD003707
250. Gates S, Perkins GD, Lamb SE et al (2013) Beta-Agonist Lung injury TrIal-2 (BALTI-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and economic evaluation of intravenous infusion of salbutamol versus placebo in patients with acute respiratory distress syndrome. Health Technol Assess 17(38): 1. doi: 10.3310/hta17380
251. Gattinoni L, Caironi P (2008) Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 299(6): 691–693. doi: 10.1001/jama.299.6.691
252. Gattinoni L, Caironi P, Valenza F et al (2006) The role of CT-scan studies for the diagnosis and therapy of acute respiratory distress syndrome. Clinics in chest medicine 27(4): 559-70; abstract vii. doi: 10.1016/j.ccm.2006.06.002
253. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P et al (1993) Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. Journal of the American Medical Association 269(16): 2122–2127
254. Gay PC, Rodarte JR, Hubmayr RD (1989) The effects of positive expiratory pressure on isovolume flow and dynamic hyperinflation in patients receiving mechanical ventilation. The American review of respiratory disease 139(3): 621–626. doi: 10.1164/ajrccm/139.3.621
255. Gelinas C, Johnston C (2007) Pain assessment in the critically ill ventilated adult: validation of the Critical-Care Pain Observation Tool and physiologic indicators. The Clinical journal of pain 23(6): 497–505. doi: 10.1097/AJP.0b013e31806a23fb
256. Gentilello, L. M., Anardi D, Mock C et al (1995) Permissive hypercapnia in trauma patients. The Journal of trauma 39: 846
257. Gerlach H, Keh D, Semmerow A et al (2003) Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. Am J Respir Crit Care Med 167(7): 1008–1015. doi: 10.1164/rccm.2108121
258. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D et al (1993) Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. European journal of clinical investigation 23(8): 499–502
259. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (2011) Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen(ARDS/ALI) im Kindesalter. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-017l_S2k_Akutes_nicht_obstruktives_Lungenversagen_ARDS%E2%80%A6.pdf
260. Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie, Gesellschaft für Neuropädiatrie et al (2011) Das Schädel-Hirn-Trauma im Kindesalter. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-018l_S2k_Schaedel-Hirn-Trauma_im_Kindesalter-2011-03.pdf
261. Gilbert-Kawai ET, Mitchell K, Martin D et al (2014) Permissive hypoxaemia versus normoxaemia for mechanically ventilated critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 5: CD009931. doi: 10.1002/14651858.CD009931.pub2
262. Gillbe CE, Salt JC, Branthwaite MA (1980) Pulmonary function after prolonged mechanical ventilation with high concentrations of oxygen. Thorax 35(12): 907–913
263. Gillies D, Wells D, Bhandari AP (2012) Positioning for acute respiratory distress in hospitalised infants and children. Cochrane Database Syst Rev 7: CD003645

264. Girard R, Baboi L, Ayzac L et al (2014) The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. Intensive Care Med 40(3): 397–403
265. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD et al (2008) Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial). a randomised controlled trial. Lancet 371(9607): 126–134
266. Gobatto ALN, Besen BAMP, Tierno PFGMM et al (2016) Ultrasound-guided percutaneous dilational tracheostomy versus bronchoscopy-guided percutaneous dilational tracheostomy in critically ill patients (TRACHUS): a randomized noninferiority controlled trial. Intensive care medicine 42(3): 342–351. doi: 10.1007/s00134-016-4218-6
267. Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ (2016) Clinical challenges in mechanical ventilation. The Lancet 387(10030): 1856–1866. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30176-3
268. Gomes Silva, Brenda Nazare, Andriolo RB, Saconato H et al (2012) Early versus late tracheostomy for critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 3
269. Gong MN, Thompson BT, Williams P et al (2005) Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. Critical care medicine 33(6): 1191–1198
270. Gonzalez M, Arroliga AC, Frutos-Vivar F et al (2010) Airway pressure release ventilation versus assist-control ventilation: a comparative propensity score and international cohort study. Intensive Care Med 36: 817–827
271. Gosselink R, Bott J, Johnson M et al (2008) Physiotherapy for adult patients with critical illness: recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. Intensive Care Med 34(7): 1188–1199. doi: 10.1007/s00134-008-1026-7
272. Grasso S, Terragni P, Mascia L et al (2004) Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. Critical care medicine 32(4): 1018–1027
273. Grau-Carmona T, Moran-Garcia V, Garcia-de-Lorenzo A et al (2011) Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. Clin Nutr 30(5): 578–584. doi: 10.1016/j.clnu.2011.03.004
274. Gregoretti C, Beltrame F, Lucangelo U et al (1998) Physiologic evaluation of non-invasive pressure support ventilation in trauma patients with acute respiratory failure. Intensive care medicine 24(8): 785–790
275. Griffiths J, Barber VS, Morgan L et al (2005) Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation 330: 1243
276. Griggs WM, Worthley LI, Gilligan JE et al (1990) A simple percutaneous tracheostomy technique. Surgery, gynecology & obstetrics 170(6): 543–545
277. Gruber PC, Gomersall CD, Leung P et al (2008) Randomized Controlled Trial Comparing Adaptive-support Ventilation with Pressure-regulated Volume-controlled Ventilation with Automode in Weaning Patients after Cardiac Surgery. Anesthesiology 109(1): 81–87. doi: 10.1097/ALN.0b013e31817881fc
278. Guerin C, Baboi L, Richard, J. C. (2014) Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 40(11): 1634–1642
279. Guerin C, Reignier J, Richard J-C et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 368(23): 2159–2168

280. Guinot P-G, Zogheib E, Detave M et al (2011) Passive leg raising can predict fluid responsiveness in patients placed on venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Critical care (London, England) 15(5): R216. doi: 10.1186/cc10451
281. Gunduz M, Unlugenc H, Ozalevli M et al (2005) A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. Emerg Med J 22(5): 325–329. doi: 10.1136/emj.2004.019786
282. Guo L, Wang W, Zhao N et al (2016) Mechanical ventilation strategies for intensive care unit patients without acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Critical care (London, England) 20(1): 226. doi: 10.1186/s13054-016-1396-0
283. Gupta P, Green JW, Tang X et al (2014) Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. JAMA pediatrics 168(3): 243–249. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4463
284. Gupta R, Patel K, Calder PC et al (2003) A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II >6). Pancreatology 3(5): 406–413
285. Halum SL, Ting JY, Plowman EK et al (2012) A multi-institutional analysis of tracheotomy complications. THE LARYNGOSCOPE 122(1): 38–45. doi: 10.1002/lary.22364
286. Hammon JW, JR, Wolfe WG, Moran JF et al (1976) The effect of positive end-expiratory pressure on regional ventilation and perfusion in the normal and injured primate lung. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 72(5): 680–689
287. Hanekom SD, Louw Q, Coetzee A (2012) The way in which a physiotherapy service is structured can improve patient outcome from a surgical intensive care: a controlled clinical trial. Critical care (London, England) 16(6): R230. doi: 10.1186/cc11894
288. Harvey S, Harrison DA, Singer M et al (2005) Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man). A randomised controlled trial. The Lancet 366(9484): 472–477. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67061-4
289. Hashem MD, Parker AM, Needham DM (2016) Early Mobilization and Rehabilitation of Patients Who Are Critically Ill. Chest 150(3): 722–731. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.003
290. Hata JS, Togashi K, Kumar AB et al (2014) The effect of the pressure-volume curve for positive end-expiratory pressure titration on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome. a systematic review. J. Intensive Care Med. 29(6): 348–356. doi: 10.1177/0885066613488747
291. Hebert PC, Blajchman MA, Cook, D. J. et al (2001) Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation? Chest 119(6): 1850–1857
292. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. The New England journal of medicine 340(6): 409–417. doi: 10.1056/NEJM199902113400601
293. Hedenstierna G, Tokics L, Lundquist H et al (1994) Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. Anesthesiology 80(4): 751–760
294. Helm M, Hauke J, Sauermuller G et al (1999) Quality of emergency ventilation. A prospective study of trauma patients (Zur Qualitat notarztlicher Beatmung. Eine prospektive Untersuchung an Traumapatienten). Unfallchirurg 102(5): 347–353
295. Hendrickson JE, Hillyer CD (2009) Noninfectious serious hazards of transfusion. Anesthesia and analgesia 108(3): 759–769. doi: 10.1213/ane.0b013e3181930a6e

296. Hendrix H, Kaiser ME, Yusen RD et al (2006) A randomized trial of automated versus conventional protocol-driven weaning from mechanical ventilation following coronary artery bypass surgery. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 29(6): 957–963. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.01.036
297. Hering R, Bolten JC, Kreyer S et al (2008) Spontaneous breathing during airway pressure release ventilation in experimental lung injury: effects on hepatic blood flow. Intensive care medicine 34(3): 523–527. doi: 10.1007/s00134-007-0957-8
298. Hering R, Peters D, Zinserling J et al (2002) Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on renal perfusion and function in patients with acute lung injury. Intensive Care Med 28: 1426–1433
299. Hering R, Viehofer A, Zinserling J et al (2003) Effects of spontaneous breathing during airway pressure release ventilation on intestinal blood flow in experimental lung injury. Anesthesiology 99(5): 1137–1144
300. Hermans G, Jonghe B de, Bruyninckx F et al (2014) Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. SR. Cochrane Database Syst Rev 1: CD006832. doi: 10.1002/14651858.CD006832.pub3
301. Hermans G, van Mechelen H, Clerckx B et al (2014) Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 190(4): 410–420
302. Hernandez G, Fernandez R, Lopez-Reina P et al (2010) Noninvasive ventilation reduces intubation in chest trauma-related hypoxemia: a randomized clinical trial. CHEST 137(1): 74–80. doi: 10.1378/chest.09-1114
303. Hernandez P, Navalesi P, Maltais F et al (1994) Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in anesthetized cats. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985) 76(6): 2437–2442
304. Hernández G, Vaquero C, González P et al (2016) Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients. A Randomized Clinical Trial. JAMA 315(13): 1354–1361. doi: 10.1001/jama.2016.2711
305. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM et al (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 348(8): 683–693. doi: 10.1056/NEJMoa022450
306. Herridge MS, Tansey CM, Matté A et al (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 364(14): 1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802
307. Heulitt MJ, Clement KC, Holt SJ et al (2012) Neurally triggered breaths have reduced response time, work of breathing, and asynchrony compared with pneumatically triggered breaths in a recovering animal model of lung injury. Pediatr.Crit.Care Med. 13(3): e195-e203
308. Hickling, K. G. (2001) Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. American journal of respiratory and critical care medicine 163(1): 69–78. doi: 10.1164/ajrccm.163.1.9905084
309. Hickling, K. G., Walsh J, Henderson S et al (1994) Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia. a prospective study. CRIT. CARE MED. 22(10): 1568–1578

310. Hilbert G, Gruson D, Vargas F et al (2001) Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. The New England journal of medicine 344(7): 481–487. doi: 10.1056/NEJM200102153440703
311. Hinerman R, Alvarez F, Keller CA (2000) Outcome of bedside percutaneous tracheostomy with bronchoscopic guidance. Intensive care medicine 26(12): 1850–1856
312. Hirschl RB, Croce M, Gore D et al (2002) Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 165(6): 781–787
313. Hodgson C, Bellomo R, Berney S et al (2015) Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. Critical care (London, England) 19: 81. doi: 10.1186/s13054-015-0765-4
314. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R et al (2016) A Binational Multicenter Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial of Early Goal-Directed Mobilization in the ICU. Critical care medicine 44(6): 1145–1152. doi: 10.1097/CCM.0000000000001643
315. Hörmann C, Baum M, Putensen C et al (1997) M59: Effects of spontaneous breathing with BIPAP on pulmonary gas exchange in patients with ARDS. ACTA ANAESTHESIOL.SCAND.SUPPL. 41(111): 152–155
316. Horne D, Lee JJ, Maas M et al (2012) Air transported pediatric rescue extracorporeal membrane oxygenation: a single institutional review. World journal for pediatric & congenital heart surgery 3(2): 236–240. doi: 10.1177/2150135111428627
317. Horner D, Cairns C (2011) Early Neuromuscular Blockade in Severe ARDS. Journal of the Intensive Care Society 12(2): 153–154. doi: 10.1177/175114371101200216
318. Hosokawa K, Nishimura M, Egi M et al (2015) Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. Critical care (London, England) 19: 424. doi: 10.1186/s13054-015-1138-8
319. Houston S, Hougland P, Anderson JJ et al (2002) Effectiveness of 0.12% Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse in Reducing Prevalence of Nosocomial Pneumonia in Patients Undergoing Heart Surgery. Am J Crit Care 11(6): 567–570
320. Huang H, Li Y, Ariani F et al (2014) Timing of tracheostomy in critically ill patients: a meta-analysis. PLoS ONE (PLoS ONE) 9: e92981
321. Huh JW, Jung H, Choi HS et al (2009) Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. Critical care (London, England) 13(1): R22. doi: 10.1186/cc7725
322. Ibrahim TS, El-Mohamady HS (2007) Inhaled nitric oxide and prone position. How far they can improve oxygenation in pediatric patients with acute respiratory distress syndrome? Journal of Medical Sciences 7(3): 390–395
323. Iotti GA, Polito A, Belliato M et al (2010) Adaptive support ventilation versus conventional ventilation for total ventilatory support in acute respiratory failure. INTENSIVE CARE MED. 36(8): 1371–1379
324. Jaarsma AS, Knoester H, van Rooyen F et al (2001) Biphasic positive airway pressure ventilation (PeV+) in children. Crit Care 5: 174–177
325. Jaber S, Lescot T, Futier E et al (2016) Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA 315(13): 1345–1353. doi: 10.1001/jama.2016.2706
326. Jaber S, Petrof BJ, Jung B et al (2011) Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. American journal of respiratory and critical care medicine 183(3): 364–371. doi: 10.1164/rccm.201004-0670OC

327. JACKSON C (1909) TRACHEOTOMY. THE LARYNGOSCOPE 19(4): 285???290. doi: 10.1288/00005537-190904000-00003
328. Janssens U, Jung C, Hennersdorf M et al (2016) Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. Kardiologe 10(3): 149–169. doi: 10.1007/s12181-016-0060-x
329. Jardin F, Fellahi, J. L., Beauchet A et al (1999) Improved prognosis of acute respiratory distress syndrome 15 years on. Intensive Care Med. 25: 936–941
330. Jat KR, Chawla D (2015) Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. The Cochrane database of systematic reviews(8): CD009194. doi: 10.1002/14651858.CD009194.pub3
331. Jedlinska B, Mellstrom A, Jonsson K et al (2000) Influence of positive end-expiratory pressure ventilation on peripheral tissue perfusion evaluated by measurements of tissue gases and pH. An experimental study in pigs with oleic acid lung injury. European surgical research. Europaische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes 32(4): 228–235
332. Jiang H, Yu S-y, Wang L-w (2006) Comparison of SmartCare and spontaneous breathing trials for weaning old patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases 29(8): 545–548
333. Joffe A, Anton N, Lequier L et al (2009) Nutritional support for critically ill children(2)
334. Johanson WG, JR, Pierce AK, Sanford JP et al (1972) Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. Annals of internal medicine 77(5): 701–706
335. Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ et al (2008) Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. Critical care (London, England) 12(6): R156. doi: 10.1186/cc7150
336. Jonghe B de, Sharshar T, Lefaucheur J-P et al (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. JAMA 288(22): 2859–2867
337. Jouvet PA, Payen V, Gauvin F et al (2013) Weaning children from mechanical ventilation with a computer-driven protocol: a pilot trial. Intensive care medicine 39(5): 919–925. doi: 10.1007/s00134-013-2837-8
338. Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT et al (2006) Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 173(8): 882–889. doi: 10.1164/rccm.200508-1196OC
339. Kacmarek, R. M. (2011) Proportional Assist Ventilation and Neurally Adjusted Ventilatory Assist. Respiratory Care 56(2): 140–152. doi: 10.4187/respcare.01021
340. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S et al (2006) Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. Critical care medicine 34(1): 196–202
341. Kalisch BJ, Dabney BW, Lee S (2013) Safety of mobilizing hospitalized adults: review of the literature. Journal of nursing care quality 28(2): 162–168. doi: 10.1097/NCQ.0b013e31827c10d5
342. Kaplan LJ, Bailey H, Formosa V (2001) Airway pressure release ventilation increases cardiac performance in patients with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. Critical care (London, England) 5(4): 221–226
343. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S et al (2016) Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. Intensive care medicine 42(5): 889–896. doi: 10.1007/s00134-016-4273-z
344. Karagiannidis C, Lubnow M, Philipp A et al (2010) Autoregulation of ventilation with neurally adjusted ventilatory assist on extracorporeal lung support. Intensive Care Med 36: 2038–2044

345. Karamlou T, Vafaeezadeh M, Parrish AM et al (2013) Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. J Thorac Cardiovasc Surg 145(2): 470–475. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.037
346. Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS (2008) Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. Circulation 117(4): 478–484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.718353
347. Kaushal A, McDonnell CG, Davies MW (2013) Partial liquid ventilation for the prevention of mortality and morbidity in paediatric acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2: CD003845. doi: 10.1002/14651858.CD003845.pub3
348. Kiehl M, Schiele C, Stenzinger W et al (1996) Volume-controlled versus biphasic positive airway pressure ventilation in leukopenic patients with severe respiratory failure. CRIT. CARE MED. 24: 780–784
349. Kim WY, Suh HJ, Hong S-B et al (2011) Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. Critical care medicine 39(12): 2627–2630. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182266408
350. King C, May CW, Williams J et al (2014) Management of right heart failure in the critically ill. Critical Care Clinics 30(3): 475–498. doi: 10.1016/j.ccc.2014.03.003
351. Kipping V, Weber-Carstens S, Lojewski C et al (2013) Prone position during ECMO is safe and improves oxygenation. The International journal of artificial organs 36(11): 821–832. doi: 10.5301/ijao.5000254
352. Kirakli C, Naz I, Ediboglu O et al (2015) A randomized controlled trial comparing the ventilation duration between adaptive support ventilation and pressure assist/control ventilation in medical patients in the ICU. Chest 147(6): 1503–1509. doi: 10.1378/chest.14-2599
353. Kirakli C, Ozdemir I, Ucar ZZ et al (2011) Adaptive support ventilation for faster weaning in COPD. a randomised controlled trial. Eur Respir J 38(4): 774–780. doi: 10.1183/09031936.00081510
354. Kirchner GI, Rümmele P (2015) Update on Sclerosing Cholangitis in Critically Ill Patients. Viszeralmedizin 31(3): 178–184. doi: 10.1159/000431031
355. Klein HG, Spahn DR, Carson JL (2007) Red blood cell transfusion in clinical practice. The Lancet 370(9585): 415–426. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61197-0
356. Klompas M (2007) Does this patient have ventilator-associated pneumonia? JAMA 297(14): 1583–1593. doi: 10.1001/jama.297.14.1583
357. Kobylianskii J, Murray A, Brace D et al (2016) Electrical impedance tomography in adult patients undergoing mechanical ventilation. A systematic review. Journal of critical care 35: 33–50. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.028
358. Kollef MH, Afessa B, Anzueto AR et al (2008) Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. JAMA 300(7): 805–813. doi: 10.1001/jama.300.7.805
359. Kollef, M. H., Shapiro, S. D., Silver P et al (1997) A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. Critical care medicine 25(4): 567–574
360. Kollisch-Singule M, Emr B, Smith B et al (2014) Airway pressure release ventilation reduces conducting airway micro-strain in lung injury. Journal of the American College of Surgeons 219(5): 968–976. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.011
361. Kollisch-Singule M, Emr B, Smith B et al (2014) Mechanical breath profile of airway pressure release ventilation: the effect on alveolar recruitment and microstrain in acute lung injury. JAMA surgery 149(11): 1138–1145. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1829

362. Kondili E, Xirouchaki N, Vaporidi K et al (2006) Short-term cardiorespiratory effects of proportional assist and pressure-support ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. ANESTHESIOLOGY 105(4): 703–708
363. Koner O, Celebi S, Balci H et al (2004) Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. Intensive care medicine 30(4): 620–626. doi: 10.1007/s00134-003-2104-5
364. Kornblith LZ, Burlew CC, Moore EE et al (2011) One thousand bedside percutaneous tracheostomies in the surgical intensive care unit: time to change the gold standard. Journal of the American College of Surgeons 212(2): 163–170. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.024
365. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2013) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review 57(7): 835–847. doi: 10.1111/aas.12099
366. Krag M, Perner A, Wetterslev J et al (2014) Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive care medicine 40(1): 11–22. doi: 10.1007/s00134-013-3125-3
367. Kreppein U, Litterst P, Westhoff M (2016) Hyperkapnisches Atemversagen. Pathophysiologie, Beatmungsindikationen und -durchfuhrung (Hypercapnic respiratory failure. Pathophysiology, indications for mechanical ventilation and management). Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin 111(3): 196–201. doi: 10.1007/s00063-016-0143-2
368. Krishnan J, Morrison W (2007) Airway pressure release ventilation: a pediatric case series. Pediatr Pulmonol 42: 83–88
369. Krishnan JA, Moore D, Robeson C et al (2004) A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine 169(6): 673–678. doi: 10.1164/rccm.200306-761OC
370. Kulier A, Levin J, Moser R et al (2007) Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Circulation 116(5): 471–479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501
371. Kuriyama A, Umakoshi N, Fujinaga J et al (2015) Impact of closed versus open tracheal suctioning systems for mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine 41(3): 402–411. doi: 10.1007/s00134-014-3565-4
372. Kushimoto S, Endo T, Yamanouchi S et al (2013) Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition. Critical care (London, England) 17(4): R132. doi: 10.1186/cc12811
373. Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y et al (2012) The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Critical care (London, England) 16(6): R232. doi: 10.1186/cc11898
374. La Oliva P de, Schuffelmann C, Gomez-Zamora A et al (2012) Asynchrony, neural drive, ventilatory variability and COMFORT: NAVA versus pressure support in pediatric patients. A non-randomized cross-over trial. Intensive care medicine 38(5): 838–846. doi: 10.1007/s00134-012-2535-y
375. Lachmann RA, van Kaam AH, Haitsma JJ et al (2007) High positive end-expiratory pressure levels promote bacterial translocation in experimental pneumonia. Intensive care medicine 33(10): 1800–1804. doi: 10.1007/s00134-007-0749-1
376. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS et al (2007) Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. The New England journal of medicine 356(16): 1609–1619. doi: 10.1056/NEJMoa066240

377. Laffey JG, Bellani G, Pham T et al (2016) Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. Intensive care medicine 42(12): 1865–1876. doi: 10.1007/s00134-016-4571-5
378. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M et al (2012) GRADE-Leitlinien. 1. Einführung - GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen (GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables). Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen 106(5): 357–368. doi: 10.1016/j.zefq.2012.05.017
379. Lee J, Kim H-S, Sohn JA et al (2012) Randomized crossover study of neurally adjusted ventilatory assist in preterm infants. The Journal of pediatrics 161(5): 808–813. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.040
380. Lee PC, Helsmoortel CM, Cohn SM et al (1990) Are low tidal volumes safe? CHEST 97(2): 430–434
381. Lellouche F, Mancebo J, Jolliet P et al (2006) A multicenter randomized trial of computer-driven protocolized weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 174(8): 894–900. doi: 10.1164/rccm.200511-1780OC
382. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M et al (2015) Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA 314(16): 1711–1719. doi: 10.1001/jama.2015.12402
383. Leone M, Bourgoin A, Giuly E et al (2002) Influence on outcome of ventilator-associated pneumonia in multiple trauma patients with head trauma treated with selected digestive decontamination. Crit Care Med 30(8): 1741–1746
384. Lessard, M. R., Guerot E, Lorino H et al (1994) Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome. ANESTHESIOLOGY 80: 983–991
385. Levine S, Nguyen T, Taylor N et al (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. The New England journal of medicine 358(13): 1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa070447
386. Levitov A, Frankel HL, Blaivas M et al (2016) Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography. Critical care medicine 44(6): 1206–1227. doi: 10.1097/CCM.0000000000001847
387. Lewis FR, JR, Schiobohm RM, Thomas, A. N. (1978) Prevention of complications from prolonged tracheal intubation. American journal of surgery 135(3): 452–457
388. Lim E, Hamid N, Beh NC et al (2012) Comparison of knowledge-based weaning (KBW) and physician-driven weaning of mechanically ventilated patients in the coronary care unit. European Heart Journal
389. Lim J, Litton E, Robinson H et al (2016) Characteristics and outcomes of patients treated with airway pressure release ventilation for acute respiratory distress syndrome: A retrospective observational study. Journal of critical care 34: 154–159. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.03.002
390. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV et al (2012) Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 12: CD004360. doi: 10.1002/14651858.CD004360.pub4
391. Lin T, Qu K, Xu X et al (2014) Sclerosing cholangitis in critically ill patients: an important and easily ignored problem based on a German experience. SR. Front Med 8(1): 118–126. doi: 10.1007/s11684-014-0306-6
392. Lin W-Q, Lu X-Y, Cao L-H et al (2008) Effects of the lung protective ventilatory strategy on proinflammatory cytokine release during one-lung ventilation. Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer 27(8): 870–873

393. Linko R, Okkonen M, Pettila V et al (2009) Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. Intensive care medicine 35(8): 1352–1361. doi: 10.1007/s00134-009-1519-z
394. Liu X, Wang H-C, Xing Y-W et al (2014) The effect of early and late tracheotomy on outcomes in patients: a systematic review and cumulative meta-analysis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 151(6): 916–922. doi: 10.1177/0194599814552415
395. Liu L., Xu X. -T., Yang Y. et al (2013) Computer-driven automated weaning reduces weaning duration in difficult-to-wean patients. Chin. Med. J. 126(10): 1814–1818
396. Lowe GJ, Ferguson ND (2006) Lung-protective ventilation in neurosurgical patients. Current opinion in critical care 12(1): 3–7
397. Lubbert C, Faucheux S, Becker-Rux D et al (2013) Rapid emergence of secondary resistance to gentamicin and colistin following selective digestive decontamination in patients with KPC-2-producing Klebsiella pneumoniae: a single-centre experience. International journal of antimicrobial agents 42(6): 565–570. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.008
398. Lumb AB (2012) Nunn's Applied Respiratory Physiology, 7th ed. Elsevier Health Sciences UK, London
399. Lundin S, Mang H, Smithies M et al (1999) Inhalation of nitric oxide in acute lung injury. results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. Intensive Care Med. 25(9): 911–919
400. Lundin S., Nathorst Westfelt U., Stenqvist O. et al (1996) Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. INTENSIVE CARE MED. 22(8): 728–734
401. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H et al (2012) Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. CHEST 142(3): 583–592. doi: 10.1378/chest.11-2196
402. Ma Y-J, Yang X-J, Cao X-Y et al (2010) Comparison of computer-driven weaning and physician-directed weaning from mechanical ventilation: a randomized prospective study. Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases 33(3): 174–178
403. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S et al (2005) Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAMDRC consensus conference. Chest 128(6): 3937–3954. doi: 10.1378/chest.128.6.3937
404. MacIntyre, N. R. (2001) Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support. A collective task force facilitated by the American college of chest physicians; the American association for respiratory care; and the American college of critical medicine. CHEST 120(6 SUPPL): 375–395
405. Maggiore SM, Lellouche F, Pigeot J et al (2003) Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 167(9): 1215–1224
406. Magill SS, Klompas M, Balk R et al (2013) Developing a New, National Approach to Surveillance for Ventilator-Associated Events. Executive Summary. Clin Infect Dis 57(12): 1742–1746. doi: 10.1093/cid/cit577
407. Maitra S, Bhattacharjee S, Khanna P et al (2014) High-frequency Ventilation Does Not Provide Mortality Benefit in Comparison with Conventional Lung-protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials. ANESTHESIOLOGY. doi: 10.1097/ALN.0000000000000306
408. Maloney C (2007) Computerized weaning of childhood respiratory failure. PhD Thesis; University of Utah

409. Marelich GP, Murin S, Battistella F et al (2000) Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. Chest 118(2): 459–467
410. Marelli D, Paul A, Manolidis S et al (1990) Endoscopic guided percutaneous tracheostomy: early results of a consecutive trial. The Journal of trauma 30(4): 433–435
411. Marini JJ (2011) Dynamic hyperinflation and auto-positive end-expiratory pressure: lessons learned over 30 years. American journal of respiratory and critical care medicine 184(7): 756–762. doi: 10.1164/rccm.201102-0226PP
412. Marini JJ, Gattinoni L (2004) Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. Critical care medicine 32(1): 250–255. doi: 10.1097/01.CCM.0000104946.66723.A8
413. Marshall BE, Wyche MQ, JR (1972) Hypoxemia during and after anesthesia. Anesthesiology 37(2): 178–209
414. Martin-Loeches I, Haro C de, Dellinger, R. P. et al (2013) Effectiveness of an inspiratory pressure-limited approach to mechanical ventilation in septic patients. EUR. RESPIR. J. 41: 157–164
415. Maslow A. D., Stafford T. S., Davignon K. R. et al (2013) A randomized comparison of different ventilator strategies during thoracotomy for pulmonary resection. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 146(1): 38–44
416. Masterton RG, Galloway A, French G et al (2008) Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 62(1): 5–34. doi: 10.1093/jac/dkn162
417. Matthay MA, Brower RG, Carson S et al (2011) Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 184(5): 561–568. doi: 10.1164/rccm.201012-2090OC
418. Maung AA, Luckianow G, Kaplan LJ (2012) Lessons learned from airway pressure release ventilation. J Trauma Acute Care Surg 72: 624–628
419. Maung AA, Schuster KM, Kaplan LJ et al (2012) Compared to conventional ventilation, airway pressure release ventilation may increase ventilator days in trauma patients. J Trauma Acute Care Surg 73(2): 507–510
420. Mauri T, Bellani G, Grasselli G et al (2013) Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO. a novel approach based on diaphragm electrical activity. Intensive Care Med. 39(2): 282–291. doi: 10.1007/s00134-012-2755-1
421. Maxwell RA, Green JM, Waldrop J et al (2010) A randomized prospective trial of airway pressure release ventilation and low tidal volume ventilation in adult trauma patients with acute respiratory failure. J Trauma 69: 501–510
422. Maziak DE, Meade, M. O., Todd, T. R. (1998) The timing of tracheotomy: a systematic review. CHEST 114: 605–609
423. McGregor IA, Neill RS (1983) Tracheostomy and the Bjork flap. Lancet (London, England) 2(8361): 1259
424. Mead J, Agostoni E (1964) Dynamics of breathing. Ch. 14. Handbook of physiology: respiration, Sect. 3(Vol. 1): 411–442
425. Mead J, Takishima T, Leith D (1970) Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. Journal of applied physiology 28(5): 596–608
426. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) 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 299(6): 637–645. doi: 10.1001/jama.299.6.637

427. Meade M., Guyatt G., Cook D. et al (2001) Predicting success in weaning from mechanical ventilation. CHEST 120(6 SUPPL): 400–424
428. Mehrholz J, Pohl M, Kugler J et al (2015) Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy. The Cochrane database of systematic reviews(3): CD010942. doi: 10.1002/14651858.CD010942.pub2
429. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N et al (2012) Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children-An international multicenter cohort study. CRIT. CARE MED. 40(7): 2204–2211
430. Mehta S, Simms HH, Levy, M. M. et al (2001) Inhaled nitric oxide improves oxygenation acutely but not chronically in acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. J Appl Res(1): 73–84
431. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH et al (2013) Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. A meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. The Lancet Infectious Diseases 13(8): 665–671. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1
432. Memtsoudis SG, Bombardieri AM, Ma Y et al (2012) The effect of low versus high tidal volume ventilation on inflammatory markers in healthy individuals undergoing posterior spine fusion in the prone position: a randomized controlled trial. J Clin Anesth 24(4): 263–269
433. Menegueti MG, Auxiliadora-Martins M, Nunes AA (2014) Effectiveness of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a meta-analysis. BMC anesthesiology 14: 115. doi: 10.1186/1471-2253-14-115
434. Meng H, Sun Y, Lu J et al (2012) Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. SR. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 26(5): 849–856. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006
435. Meng L, Wang C, Li J et al (2016) Early vs late tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. The clinical respiratory journal 10(6): 684–692. doi: 10.1111/crj.12286
436. Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E et al (2012) Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J 39(3): 635–647. doi: 10.1183/09031936.00158810
437. Mentzelopoulos SD, Roussos C, Koutsoukou A et al (2007) Acute effects of combined high-frequency oscillation and tracheal gas insufflation in severe acute respiratory distress syndrome. CRIT. CARE MED. 35(6): 1500–1508. doi: 10.1097/01.CCM.0000265738.80832.BE
438. Mercat A, Graini L, Teboul, J. L. et al (1993) Cardiorespiratory effects of pressure-controlled ventilation with and without inverse ratio in the adult respiratory distress syndrome. CHEST 104: 871–875
439. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. a randomized controlled trial. JAMA 299(6): 646–655. doi: 10.1001/jama.299.6.646
440. Mercat A, Titiriga M, Anguel N et al (1997) Inverse ratio ventilation (I/E = 2/1) in acute respiratory distress syndrome: a six-hour controlled study. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 155: 1637–1642. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154869
441. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C et al (2003) Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. Clin Nutr 22(3): 295–305
442. Messana I, Ferroni L, Misiti F et al (2000) Blood bank conditions and RBCs: the progressive loss of metabolic modulation. Transfusion 40(3): 353–360

443. Michael JR, Barton RG, Saffle JR et al (1998) Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. effect on oxygenation in ARDS. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 157(5 Pt 1): 1372–1380. doi: 10.1164/ajrccm.157.5.96-10089
444. Michelet P, D'Journo X-B, Roch A et al (2006) Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. Anesthesiology 105(5): 911–919
445. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN et al (2012) The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. American journal of respiratory and critical care medicine 185(12): 1307–1315. doi: 10.1164/rccm.201111-2025OC
446. Mireles-Cabodevila E, Hatipoglu U, Chatburn RL (2013) A rational framework for selecting modes of ventilation. Respiratory Care 58(2): 348–366. doi: 10.4187/respcare.01839
447. Moerer O, Barwing J, Quintel M (2008) „Neurally adjusted ventilatory assist“ (NAVA). Anaesthesist 57(10): 998–1005. doi: 10.1007/s00101-008-1412-0
448. Mohsenifar Z., Hay A., Hay J. et al (1993) Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation 119(8): 794–798
449. Morris A, Beck JM, Schloss PD et al (2013) Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. American journal of respiratory and critical care medicine 187(10): 1067–1075. doi: 10.1164/rccm.201210-1913OC
450. Morris, A. H., Wallace, C. J., Menlove, R. L. et al (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 149: 295–305. doi: 10.1164/ajrccm.149.2.8306022
451. Müller-Redetzky HC, Felten M, Hellwig K et al (2015) Increasing the inspiratory time and I:E ratio during mechanical ventilation aggravates ventilator-induced lung injury in mice. Critical care (London, England) 19: 23. doi: 10.1186/s13054-015-0759-2
452. Munro CL, Grap MJ, Jones DJ et al (2009) Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. Am J Crit Care 18(5): 428. doi: 10.4037/ajcc2009792
453. Muscedere J, Dodek P, Keenan S et al (2008) Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention. J Crit Care 23(1): 126–137. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.11.014
454. Namen AM, Ely, E. W., Tatter SB et al (2001) Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. American journal of respiratory and critical care medicine 163(3 Pt 1): 658–664. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2003060
455. National Guideline Clearinghouse (2009) Care of the patient with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34442&search=ventilation+or+mechanical+ventilation+or+respiratory+failure
456. National Institute of Health and Clinical Excellence Head injury
457. Nava S (1998) Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. Archives of physical medicine and rehabilitation 79(7): 849–854
458. Nava S, Ferrer M, Esquinas A et al (2013) Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours. A randomised feasibility trial. Lancet Oncol. The Lancet Oncology 14(3): 219–227
459. Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP et al (2008) Rate of reintubation in mechanically ventilated neurosurgical and neurologic patients: evaluation of a systematic approach to weaning and extubation. Critical care medicine 36(11): 2986–2992. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b35f2

460. Needham D. M., Dinglas V. D., Bienvenu O. J. et al (2013) One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: Prospective follow-up of EDEN randomised trial. BMJ (Online) 346(7904)
461. Nemer SN, Barbas, Carmen S. V., Caldeira JB et al (2009) Evaluation of maximal inspiratory pressure, tracheal airway occlusion pressure, and its ratio in the weaning outcome. Journal of critical care 24(3): 441–446. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.01.007
462. Nieszkowska A, Combes A, Luyt C-E et al (2005) Impact of tracheotomy on sedative administration, sedation level, and comfort of mechanically ventilated intensive care unit patients. Critical care medicine 33(11): 2527–2533
463. Nilsestuen JO, Hargett KD (2005) Using ventilator graphics to identify patient-ventilator asynchrony. Respiratory Care 50(2): 202-34; discussion 232-4
464. Nishizawa M, Hirayama F, Matsuyama N et al (2009) Transfusion-related acute lung injury with anti-leukocyte antibodies identified both in patient's serum and in red cell concentrate. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology 50(1): 16–22
465. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ et al (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). JAMA 306(15): 1659–1668. doi: 10.1001/jama.2011.1471
466. Nordin U (1977) The trachea and cuff-induced tracheal injury. An experimental study on causative factors and prevention. Acta oto-laryngologica. Supplementum 345: 1–71
467. Oba Y, Thameem DM, Zaza T (2009) High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome. A meta-analysis. Respir Med 103(8): 1174–1181. doi: 10.1016/j.rmed.2009.02.008
468. Ochoa ME, Marín MdC, Frutos-Vivar F et al (2009) Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults: a systematic review and meta-analysis. Intensive care medicine 35(7): 1171–1179. doi: 10.1007/s00134-009-1501-9
469. ÖGARI Leitlinien zur invasiven Beatmung von Intensivpatienten
470. Ogica A, Droc G, Tomescu D et al (2007) Weaning from mechanical ventilation. Protocol vs physician decision. European Journal of Anaesthesiology 24(Supplement 39): 147–148. doi: 10.1097/00003643-200706001-00548
471. Olper L, Corbetta D, Cabrini L et al (2013) Effects of non-invasive ventilation on reintubation rate: a systematic review and meta-analysis of randomised studies of patients undergoing cardiothoracic surgery. Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine 15(3): 220–227
472. Oostdijk EAN, Kesecioglu J, Schultz MJ et al (2014) Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. JAMA 312(14): 1429–1437. doi: 10.1001/jama.2014.7247
473. Oostdijk EAN, Smet AMGA de, Blok HEM et al (2010) Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. American journal of respiratory and critical care medicine 181(5): 452–457. doi: 10.1164/rccm.200908-1210OC
474. Oren I, Sprecher H, Finkelstein R et al (2013) Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. American journal of infection control 41(12): 1167–1172. doi: 10.1016/j.ajic.2013.04.018
475. Orlov D, O'Farrell R, McCluskey SA et al (2009) The clinical utility of an index of global oxygenation for guiding red blood cell transfusion in cardiac surgery. Transfusion 49(4): 682–688

476. Orme J, JR, Romney JS, Hopkins RO et al (2003) Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 167(5): 690–694. doi: 10.1164/rccm.200206-542OC
477. Oswalt JL, Hedges JR, Soifer BE et al (1992) Analysis of trauma intubations. Am J Emerg Med 10(6): 511–514
478. Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, Ouanes I et al (2012) NT-proBNP levels at spontaneous breathing trial help in the prediction of post-extubation respiratory distress. Intensive Care Med 38(5): 788–795. doi: 10.1007/s00134-012-2524-1
479. Paden ML, Rycus PT, Thiagarajan RR (2014) Update and outcomes in extracorporeal life support. Seminars in perinatology 38(2): 65–70. doi: 10.1053/j.semperi.2013.11.002
480. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A et al (2007) Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. Intensive care medicine 33(10): 1726–1731. doi: 10.1007/s00134-007-0687-y
481. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW (2014) Long-term cognitive impairment after critical illness. The New England journal of medicine 370(2): 185–186. doi: 10.1056/NEJMc1313886
482. Panwar R, Hardie M, Bellomo R et al (2016) Conservative versus Liberal Oxygenation Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 193(1): 43–51. doi: 10.1164/rccm.201505-1019OC
483. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 363(12): 1107–1116. doi: 10.1056/NEJMoa1005372
484. Papazian L, Gainnier M, Marin V et al (2005) Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. CRIT. CARE MED. 33(10): 2162–2171
485. Paré PD, Warriner B, Baile EM et al (1983) Redistribution of pulmonary extravascular water with positive end-expiratory pressure in canine pulmonary edema. The American review of respiratory disease 127(5): 590–593. doi: 10.1164/arrd.1983.127.5.590
486. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ et al (2003) Combined Effects of Inhaled Nitric Oxide and a Recruitment Maneuver in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Yonsei Med. J. 44(2): 219–226. doi: 10.3349/ymj.2003.44.2.219
487. Park M, Costa ELV, Maciel AT et al (2013) Determinants of oxygen and carbon dioxide transfer during extracorporeal membrane oxygenation in an experimental model of multiple organ dysfunction syndrome. PLoS ONE 8(1): e54954. doi: 10.1371/journal.pone.0054954
488. Park SY, Kim HJ, Yoo KH et al (2015) The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of thoracic disease 7(3): 356–367. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.49
489. Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S et al (2015) Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis. Critical care medicine 43(5): 1121–1129. doi: 10.1097/CCM.0000000000000882
490. Passam F, Hoing S, Prinianakis G et al (2003) Effect of different levels of pressure support and proportional assist ventilation on breathing pattern, work of breathing and gas exchange in mechanically ventilated hypercapnic COPD patients with acute respiratory failure. Respiration 70(4): 355–361
491. Patel SB, Poston JT, Pohlman A et al (2014) Rapidly reversible, sedation-related delirium versus persistent delirium in the intensive care unit. American journal of respiratory and critical care medicine 189(6): 658–665. doi: 10.1164/rccm.201310-1815OC

492. Patroniti N The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. http://icmjournal.esicm.org/Journals/abstract.html?doi=10.1007/s00134-011-2301-6. Zugegriffen: 13. Juni 2017
493. Patroniti N, Bellani G, Pesenti A (2011) Nonconventional support of respiration. Curr. Opin. Crit. Care 17(5): 527–532. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834a4be7
494. Patterson H (2004) Emergency department intubation of trauma patients with undiagnosed cervical spine injury. Emerg Med J 21(3): 302–305
495. Payen D, Vallet B Group d'etude du NO dans l'ARDS: Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide (NO) in ARDS
496. Payen JF, Bru O, Bosson JL et al (2001) Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Critical care medicine 29(12): 2258–2263
497. Pedersen T, Nicholson A, Hovhannisyan K et al (2014) Pulse oximetry for perioperative monitoring. The Cochrane database of systematic reviews(3): CD002013. doi: 10.1002/14651858.CD002013.pub3
498. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. LANCET 374(9698): 1351–1363
499. Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C et al (2011) Characteristics and outcomes of ventilated patients according to time to liberation from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 184(4): 430–437. doi: 10.1164/rccm.201011-1887OC
500. Pepe PE, Marini JJ (1982) Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction: the auto-PEEP effect. The American review of respiratory disease 126(1): 166–170. doi: 10.1164/arrd.1982.126.1.166
501. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR et al (2006) The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 173(3): 281–287. doi: 10.1164/rccm.200508-1302OC
502. Perme C, Chandrashekar R (2009) Early mobility and walking program for patients in intensive care units: creating a standard of care. American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses 18(3): 212–221. doi: 10.4037/ajcc2009598
503. Petrof BJ, Legaré M, Goldberg P et al (1990) Continuous Positive Airway Pressure Reduces Work of Breathing and Dyspnea during Weaning from Mechanical Ventilation in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am Rev Respir Dis 141(2): 281–289. doi: 10.1164/ajrccm/141.2.281
504. Petros A, Silvestri L, Booth R et al (2013) Selective decontamination of the digestive tract in critically ill children: 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 14(1): 89–97. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182417871
505. Petros S, Engelmann L (2001) Validity of an abbreviated indirect calorimetry protocol for measurement of resting energy expenditure in mechanically ventilated and spontaneously breathing critically ill patients. Intensive Care Med. 27(7): 1164–1168
506. Petrucci N, Feo C de (2013) Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2: CD003844
507. Petter AH, Chiolero RL, Cassina T et al (2003) Automatic "respirator/weaning" with adaptive support ventilation: the effect on duration of endotracheal intubation and patient management. Anesth Analg 97: 1743–1750

508. Pfeiffer B, Hachenberg T, Wendt M et al (2002) Mechanical ventilation with permissive hypercapnia increases intrapulmonary shunt in septic and nonseptic patients with acute respiratory distress syndrome. CRIT. CARE MED. 30: 285–289
509. Pham T, Combes A, Roze H et al (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza a(h1n1)-induced acute respiratory distress syndrome a cohort study and propensity-matched analysis. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 187(3): 276–282
510. Phoenix SI, Paravastu S, Columb M et al (2009) Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. ANESTHESIOLOGY 110(5): 1098–1105. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819fae06
511. Piastra M, Luca D, Costa R et al (2014) Neurally adjusted ventilatory assist vs pressure support ventilation in infants recovering from severe acute respiratory distress syndrome. nested study. J. Crit. Care 29(2): 312. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.08.006
512. Piastra M, Luca D de, Costa R et al (2011) Neurally-adjusted ventilatory assist (NAVA) versus pressure support ventilation (PSV) for weaning infants recovering from severe ards. Retrospective cohort study. Intensive Care Med. 37: S323-S324
513. Pinheiro de Oliveira R., Hetzel M. P., dos Anjos Silva M. et al (2010) Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease 14(2)
514. Pinhu L, Whitehead T, Evans T et al (2003) Ventilator-associated lung injury. The Lancet 361(9354): 332–340. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12329-X
515. Piotto RF, Maia LN, Machado MdN et al (2011) Effects of the use of mechanical ventilation weaning protocol in the Coronary Care Unit: randomized study. Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular 26(2): 213–221
516. Piquilloud L, Tassaux D, Bialais E et al (2012) Neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) improves patient-ventilator interaction during non-invasive ventilation delivered by face mask. Intensive care medicine 38(10): 1624–1631. doi: 10.1007/s00134-012-2626-9
517. Piquilloud L, Vignaux L, Bialais E et al (2011) Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. Intensive care medicine 37(2): 263–271. doi: 10.1007/s00134-010-2052-9
518. Plantinga NL, Bonten MJM (2015) Selective decontamination and antibiotic resistance in ICUs. Critical care (London, England) 19: 259. doi: 10.1186/s13054-015-0967-9
519. Pohlman MC, McCallister KE, Schweickert WD et al (2008) Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury. CRIT. CARE MED. 36(11): 3019–3023
520. Polderman KH, Spijkstra JJ, Bree R de et al (2003) Percutaneous dilatational tracheostomy in the ICU: optimal organization, low complication rates, and description of a new complication. Chest 123(5): 1595–1602
521. Pontes-Arruda A, Aragao, Afra Maria Albuquerque, Albuquerque JD (2006) Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. CRIT. CARE MED. 34(9): 2325–2333. doi: 10.1097/01.ccm.0000234033.65657.b6
522. (2015) Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management*. Anesthesiology 122(2): 241–275. doi: 10.1097/ALN.0000000000000463
523. (2013) Pravention der nosokomialen beatmungsassoziierten Pneumonie. Empfehlung der Kommission fur Krankenhaushygiene und Infektionspravention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (Prevention of nosocomial ventilator-associated pneumonia. The Commission for Hospital Hygiene and Infection

Prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 56(11): 1578–1590

524. Prella M, Feihl F, Domenighetti G (2002) Effects of short-term pressure-controlled ventilation on gas exchange, airway pressures, and gas distribution in patients with acute lung injury/ARDS: Comparison with volume-controlled ventilation. CHEST 122: 1382–1388
525. Price DG (1983) Techniques of tracheostomy for intensive care unit patients. Anaesthesia 38(9): 902–904
526. Price R, MacLennan G, Glen J (2014) Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care. Systematic review and network meta-analysis. BMJ 348(mar31 2): g2197-g2197. doi: 10.1136/bmj.g2197
527. Putensen C (2000) Vorteile der Spontanatmung bei respiratorischem Versagen. Neue Formen der assistierten Spontanatmung: 1–22
528. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G et al (1999) Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 159(4 Pt 1): 1241–1248. doi: 10.1164/ajrccm.159.4.9806077
529. Putensen C, Theuerkauf N, Guenther U et al (2014) Percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill adult patients: a meta-analysis. Critical care (London, England) 18(6): 544. doi: 10.1186/s13054-014-0544-7
530. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J et al (2009) Meta-analysis: Ventilation Strategies and Outcomes of the Acute Respiratory Distress Syndrome and Acute Lung Injury // Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury 151(8): 566–576. doi: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00011
531. Putensen C, Wrigge H (2007) Tidal volumes in patients with normal lungs: one for all or the less, the better? Anesthesiology 106(6): 1085–1087. doi: 10.1097/01.anes.0000265424.07486.8c
532. Putensen C, Zech S, Wrigge H et al (2001) Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 164: 43–49
533. Puybasset L, Gusman P, Muller JC et al (2000) Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. III. Consequences for the effects of positive end-expiratory pressure. Intensive Care Med. 26(9): 1215–1227
534. (2009) Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Mit 19 Tabellen, 4., überarb. Aufl. Dt. Ärzte-Verl., Köln
535. Rael LT, Bar-Or R, Ambruso DR et al (2009) The effect of storage on the accumulation of oxidative biomarkers in donated packed red blood cells. The Journal of trauma 66(1): 76–81. doi: 10.1097/TA.0b013e318191bfe0
536. Ram, F. S. F., Picot J, Lightowler J et al (2004) Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews(3): CD004104. doi: 10.1002/14651858.CD004104.pub3
537. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME et al (2003) The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. American journal of respiratory and critical care medicine 167(10): 1334–1340. doi: 10.1164/rccm.200210-1175OC
538. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST et al (2002) Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: a randomized controlled trial. JAMA 288(20): 2561–2568

539. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G et al (1993) Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. The American review of respiratory disease 147(1): 5–13. doi: 10.1164/ajrccm/147.1.5
540. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA 307(23): 2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669
541. Ranieri VM, Suter, P. M., Tortorella C et al (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 282(1): 54–61
542. Rappaport S. H., Shpiner R., Yoshihara G. et al (1994) Randomized, prospective trial of pressure-limited versus volume-controlled ventilation in severe respiratory failure. Crit Care Med 22(1): 22–32
543. Räsänen J (1992) IMPRV--synchronized APRV, or more? Intensive care medicine 18(2): 65–66
544. Räsänen J, Cane RD, Downs JB et al (1991) Airway pressure release ventilation during acute lung injury: a prospective multicenter trial. Crit Care Med 19: 1234–1241
545. Rathgeber J (2010) Grundlagen der maschinellen Beatmung. Einführung in die Beatmung für Ärzte und Pflegekräfte, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, s.l.
546. Rathgeber J, Schorn B, Falk V et al (1997) The influence of controlled mandatory ventilation (CMV), intermittent mandatory ventilation (IMV) and biphasic intermittent positive airway pressure (BIPAP) on duration of intubation and consumption of analgesics and sedatives. A prospective analysis in 596 patients following adult cardiac surgery. Eur J Anaesthesiol 14: 576–582
547. Reardon CC, Walkey AJ (2011) Clinical trial of a computer-driven weaning system for patients requiring mechanical ventilation
548. Reddy RM, Guntupalli KK (2007) Review of ventilatory techniques to optimize mechanical ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. International journal of chronic obstructive pulmonary disease 2(4): 441–452
549. Regel G, Stalp M, Lehmann U et al (1997) Prehospital care, importance of early intervention on outcome 110: 71–76
550. Rehder KJ, Turner DA, Cheifetz IM (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal and pediatric respiratory failure: an evidence-based review of the past decade (2002-2012). An evidence-based review of the past decade (2002-2012) 14(9): 851–861. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182a5540d
551. Reilly PM, Anderson HL3, Sing RF et al (1995) Occult hypercarbia. An unrecognized phenomenon during percutaneous endoscopic tracheostomy. Chest 107(6): 1760–1763
552. Reilly PM, Shapiro MB, Malcynski JT (1999) Percutaneous dilatational tracheostomy under the microscope: justification for intra-procedural bronchoscopy? Intensive care medicine 25(1): 3–4
553. Reilly PM, Sing RF, Giberson FA et al (1997) Hypercarbia during tracheostomy: a comparison of percutaneous endoscopic, percutaneous Doppler, and standard surgical tracheostomy. Intensive care medicine 23(8): 859–864
554. Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S et al (2003) Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. Critical care medicine 31(6): 1831–1838. doi: 10.1097/01.CCM.0000063453.93855.0A
555. Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A et al (2005) Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 28(6): 889–895. doi: 10.1016/j.ejcts.2005.10.007

556. Rello J, Soñora R, Jubert P et al (1996) Pneumonia in intubated patients. Role of respiratory airway care. Am J Respir Crit Care Med 154(1): 111–115. doi: 10.1164/ajrccm.154.1.8680665
557. Reveiz L., Guerrero-Lozano R., Camacho A. et al (2010) Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: A systematic review. Pediatr. Crit. Care Med. 11(1): 124–132
558. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive care medicine 43(3): 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
559. Riario-Sforza G, Scarpazza P, Incorvaia C et al (2012) Role of noninvasive ventilation in elderly patients with hypercapnic respiratory failure. Clin Ter La Clinica terapeutica 163(1): e47-e52
560. Rice TW, Mogan S, Hays MA et al (2011) Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. CRIT. CARE MED. 39(5): 967–974. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a905a
561. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT et al (2011) Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. JAMA 306(14): 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2011.1435
562. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT et al (2012) Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury. the EDEN randomized trial. JAMA 307(8): 795–803. doi: 10.1001/jama.2012.137
563. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT et al (2012) Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA 307(8): 795–803. doi: 10.1001/jama.2012.137
564. Richard C, Argaud L, Blet A et al (2014) Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. Report of a Consensus Conference. Ann. Intensive Care 4: 15. doi: 10.1186/2110-5820-4-15
565. Richard C, Warszawski J, Anguel N et al (2003) Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 290(20): 2713–2720. doi: 10.1001/jama.290.20.2713
566. Richard J-C, Brochard L, Breton L et al (2002) Influence of respiratory rate on gas trapping during low volume ventilation of patients with acute lung injury. Intensive Care Med 28(8): 1078–1083. doi: 10.1007/s00134-002-1349-8
567. Richecoeur J, Lu Q, Vieira, S. R. R. et al (1999) Expiratory washout versus optimization of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 160: 77–85
568. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S et al (2016) Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. Critical care (London, England) 20(1): 109. doi: 10.1186/s13054-016-1263-z
569. Roh J. H., Synn A., Lim C. -M. et al (2012) A weaning protocol administered by critical care nurses for the weaning of patients from mechanical ventilation. J. Crit. Care 27(6): 549–555
570. Roquilly A, Marret E, Abraham E et al (2015) 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 60(1): 64–75. doi: 10.1093/cid/ciu740
571. Rose L, Presneill JJ, Johnston L et al (2008) A randomised, controlled trial of conventional versus automated weaning from mechanical ventilation using SmartCare/PS. Intensive Care Med 34(10): 1788–1795. doi: 10.1007/s00134-008-1179-4

572. Rose L, Schultz MJ, Cardwell CR et al (2014) Automated versus non-automated weaning for reducing the duration of mechanical ventilation for critically ill adults and children. Cochrane Database Syst Rev 6. doi: 10.1002/14651858.CD009235.pub3
573. Rossaint R, Falke, K. J., Lopez F et al (1993) Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 328(6): 399–405. doi: 10.1056/NEJM199302113280605
574. Rossi A, Santos C, Roca J et al (1994) Effects of PEEP on VA/Q mismatching in ventilated patients with chronic airflow obstruction. American journal of respiratory and critical care medicine 149(5): 1077–1084. doi: 10.1164/ajrccm.149.5.8173744
575. Roth H, Luecke T, Lansche G et al (2001) Effects of patient-triggered automatic switching between mandatory and supported ventilation in the postoperative weaning period. Intensive care medicine 27(1): 47–51
576. Rothen HU, Neumann P, Berglund JE et al (1999) Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia. British journal of anaesthesia 82(4): 551–556
577. Rouby, J. J., Ben Ameur M, Jawish D et al (1992) Continuous positive airway pressure (CPAP) vs. intermittent mandatory pressure release ventilation (IMPRV) in patients with acute respiratory failure. INTENSIVE CARE MED. 18(2): 69–75
578. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G et al (1995) Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine 152(1): 121–128. doi: 10.1164/ajrccm.152.1.7599810
579. Roussos C, Macklem PT (1982) The respiratory muscles. The New England journal of medicine 307(13): 786–797. doi: 10.1056/NEJM198209233071304
580. Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I et al (2010) Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. RCT. Crit Care 14(2): R74. doi: 10.1186/cc8987
581. Ruan S-Y, Huang T-M, Wu H-Y et al (2015) Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Critical care (London, England) 19: 137. doi: 10.1186/s13054-015-0880-2
582. Sahetya SK, Brower RG (2016) The promises and problems of transpulmonary pressure measurements in acute respiratory distress syndrome. Current opinion in critical care 22(1): 7–13. doi: 10.1097/MCC.0000000000000268
583. Sahn SA, Lakshminarayan S (1973) Bedside criteria for discontinuation of mechanical ventilation. Chest 63(6): 1002–1005
584. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N et al (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae carriage. Infection control and hospital epidemiology 33(1): 14–19. doi: 10.1086/663206
585. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K et al (2005) High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. CHEST 128(5): 3098–3108
586. Sangwan YS, Chasse R (2016) A modified technique for percutaneous dilatational tracheostomy: A retrospective review of 60 cases. Journal of critical care 31(1): 144–149. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.09.012
587. Santa Cruz R, Rojas JI, Nervi R et al (2013) High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 6: CD009098. doi: 10.1002/14651858.CD009098.pub2

588. Santo L de, Romano G, Della Corte A et al (2009) Preoperative anemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting predicts acute kidney injury. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery 138(4): 965–970. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.05.013
589. Santos Lima EJ (2013) Respiratory Rate as a Predictor of Weaning Failure from Mechanical Ventilation. Rev. Bras. Anestesiol. 63(1): 1–12. doi: 10.1016/S0034-7094(13)70194-6
590. Savi A., Teixeira C., Silva J. M. et al (2012) Weaning predictors do not predict extubation failure in simple-to-wean patients. J. Crit. Care 27(2)
591. Schachner A, Ovil Y, Sidi J et al (1989) Percutaneous tracheostomy--a new method. Critical care medicine 17(10): 1052–1056
592. Schädler D, Engel C, Elke G et al (2012) Automatic control of pressure support for ventilator weaning in surgical intensive care patients. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 185(6): 637–644
593. Schilling T, Kozian A, Huth C et al (2005) The pulmonary immune effects of mechanical ventilation in patients undergoing thoracic surgery. Anesthesia and analgesia 101(4): 957-65, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000172112.02902.77
594. Schlossmacher P., Hasselmann M., Meyer N. et al (2002) The prognostic value of nutritional and inflammatory indices in critically III patients with acute respiratory failure. Clin. Chem. Lab. Med. 40(12): 1339–1343
595. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C et al (2013) Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. Intensive care medicine 39(5): 838–846. doi: 10.1007/s00134-012-2785-8
596. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H et al (2013) The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 39(10): 1704–1713. doi: 10.1007/s00134-013-3037-2
597. Schonhofer B, Wenzel M, Geibel M et al (1998) Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Critical care medicine 26(11): 1824–1828
598. Schönhofer B, Bohrer H, Köhler D (1998) Blood transfusion facilitating difficult weaning from the ventilator. Anaesthesia 53(2): 181–184
599. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D et al (2014) Prolongiertes Weaning. S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaftfür Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V (Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society). Pneumologie 68(1): 19–75. doi: 10.1055/s-0033-1359038
600. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. RCT. Lancet 373(9678): 1874–1882. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60658-9
601. Schweickert W. D., Pohlman M. C., Pohlman A. S. et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 373(9678): 1874–1882
602. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN et al (2016) 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 42(11): 1813–1815. doi: 10.1007/s00134-016-4508-z
603. Sellares J., Ferrer M., Cano E. et al (2011) Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. Intensive Care Med. 37(5): 775–784

604. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. JAMA 308(16): 1651–1659. doi: 10.1001/jama.2012.13730
605. Serpa Neto A, Hemmes SNT, Barbas, Carmen S. V. et al (2015) Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Anesthesiology 123(1): 66–78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000706
606. Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LCP et al (2016) Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis. Mechanical ventilation during ECMO. Intensive care medicine 42(11): 1672–1684. doi: 10.1007/s00134-016-4507-0
607. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas, Carmen S. V. et al (2014) Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. Intensive care medicine 40(7): 950–957. doi: 10.1007/s00134-014-3318-4
608. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ et al (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. American journal of respiratory and critical care medicine 166(10): 1338–1344. doi: 10.1164/rccm.2107138
609. Seymour CW, Martinez A, Christie JD et al (2004) The outcome of extubation failure in a community hospital intensive care unit: a cohort study. Critical care (London, England) 8(5): R322-7. doi: 10.1186/cc2913
610. Seymour C. W., Halpern S., Christie J. D. et al (2008) Minute ventilation recovery time measured using a new, simplified methodology predicts extubation outcome. J. Intensive Care Med. 23(1): 52–60
611. Shah SB, Findlay GP, Jackson SK et al (2004) Prospective study comparing HFOV versus CMV in patients with ARDS. Intensive care medicine
612. Shan L, Hao P, Xu F et al (2013) Benefits of early tracheotomy: a meta-analysis based on 6 observational studies. Respir Care (Respiratory care) 58: 1856–1862
613. Shan L, Zhang R, Li L-d (2013) Effect of timing of tracheotomy on clinical outcomes: an update meta-analysis including 11 trials 28: 159–166
614. Shapiro M, Wilson RK, Casar G et al (1986) Work of breathing through different sized endotracheal tubes. Critical care medicine 14(12): 1028–1031
615. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. American journal of respiratory and critical care medicine 186(8): 724–731. doi: 10.1164/rccm.201203-0522OC
616. Shehabi Y, Chan L, Kadiman S et al (2013) Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. Intensive care medicine 39(5): 910–918. doi: 10.1007/s00134-013-2830-2
617. SHELDEN CH, PUDENZ RH, FRESHWATER DB et al (1955) A new method for tracheotomy. Journal of neurosurgery 12(4): 428–431. doi: 10.3171/jns.1955.12.4.0428
618. Shi Z, Xie H, Wang P et al (2013) Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev 8: CD008367. doi: 10.1002/14651858.CD008367.pub2
619. Shorr AF, Duh M-S, Kelly KM et al (2004) Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? Critical care medicine 32(3): 666–674
620. Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR (1987) Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: a reappraisal. Annals of internal medicine 106(4): 562–567

621. Siempos II, Ntaidou TK, Filippidis FT et al (2015) Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. Respiratory medicine 3(2): 150–158. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00007-7
622. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ et al (2017) 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 43(2): 155–170. doi: 10.1007/s00134-016-4573-3
623. Silvestri L, van Saene HKF, Milanese M et al (2007) Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. The Journal of hospital infection 65(3): 187–203. doi: 10.1016/j.jhin.2006.10.014
624. Simeone F, Biagioli B, Scolletta S et al (2002) Optimization of mechanical ventilation support following cardiac surgery. The Journal of cardiovascular surgery 43(5): 633–641
625. Simon M, Metschke M, Braune SA et al (2013) Death after percutaneous dilatational tracheostomy: a systematic review and analysis of risk factors. Critical care (London, England) 17(5): R258. doi: 10.1186/cc13085
626. Sinderby C, Navalesi P, Beck J et al (1999) Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. Nature medicine 5(12): 1433–1436. doi: 10.1038/71012
627. Singer P, Theilla M, Fisher H et al (2006) Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. CRIT. CARE MED. 34(4): 1033–1038. doi: 10.1097/01.ccm.0000206111.23629.0a
628. Singh B, Tiwari AK, Singh K et al (2014) beta2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. Respiratory Care 59(2): 288–296. doi: 10.4187/respcare.02571
629. Sinuff T, Cook DJ, Keenan SP et al (2008) Noninvasive ventilation for acute respiratory failure near the end of life. Critical care medicine 36(3): 789–794. doi: 10.1097/CCM.0B013E3181653584
630. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H et al (1969) Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. American journal of surgery 117(4): 523–530
631. Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM et al (2015) Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Intensive care medicine 41(10): 1752–1762. doi: 10.1007/s00134-015-3921-z
632. Slutsky AS, Ranieri VM (2013) Ventilator-induced lung injury. The New England journal of medicine 369(22): 2126–2136. doi: 10.1056/NEJMra1208707
633. Smet AMGA de, Kluytmans JAJW, Cooper BS et al (2009) Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. The New England journal of medicine 360(1): 20–31. doi: 10.1056/NEJMoa0800394
634. Smina M, Salam A, Khamiees M et al (2003) Cough peak flows and extubation outcomes. Chest 124(1): 262–268
635. Smith A, Hardison D, Bridges B et al (2013) Red blood cell transfusion volume and mortality among patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 28(1): 54–60. doi: 10.1177/0267659112457969
636. Smith TA, Davidson PM, Lam LT et al (2012) The use of non-invasive ventilation for the relief of dyspnoea in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; a systematic review. Respirology (Carlton, Vic.) 17(2): 300–307. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02085.x

637. Smith TC, Marini JJ (1988) Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985) 65(4): 1488–1499
638. Soummer A, Perbet S, Brisson H et al (2012) Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress*. Crit Care Med 40(7): 2064–2072. doi: 10.1097/CCM.0b013e31824e68ae
639. Spahija J, Marchie M de, Albert M et al (2010) Patient-ventilator interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. CRIT. CARE MED. 38(2): 518–526
640. Spieth PM, Guldner A, Huhle R et al (2013) Short-term effects of noisy pressure support ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure. Critical care (London, England) 17(5): R261. doi: 10.1186/cc13091
641. Spinar J, Parenica J, Vitovec J et al (2011) Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. Critical care (London, England) 15(6): R291. doi: 10.1186/cc10584
642. Spinelli E, Bartlett RH (2014) Relationship between hemoglobin concentration and extracorporeal blood flow as determinants of oxygen delivery during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a mathematical model. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 60(6): 688–693. doi: 10.1097/MAT.0000000000000125
643. Stahl C, Dahmen G, Ziegler A et al (2009) Comparison of automated protocol-based versus non-protocol-based physician-directed weaning from mechanical ventilation. Intensivmed 46(6): 441–446. doi: 10.1007/s00390-009-0061-0
644. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS et al (2011) A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. Crit Care Med 39(7): 1655–1662. doi: 10.1097/CCM.0b013e318218669d
645. Staudinger T, Kordova H, Roggla M et al (1998) Comparison of oxygen cost of breathing with pressure-support ventilation and biphasic intermittent positive airway pressure ventilation. CRIT. CARE MED. 26: 1518–1522
646. Stephan F, Barrucand B, Petit P et al (2015) High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA 313(23): 2331–2339. doi: 10.1001/jama.2015.5213
647. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK et al (2007) Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. Intensive care medicine 33(11): 1876–1891. doi: 10.1007/s00134-007-0772-2
648. Stewart, T. E., Meade, M. O., Cook, D. J. et al (1998) 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 338: 355–361. doi: 10.1056/NEJM199802053380603
649. Stiell IG, Nesbitt LP, Pickett W et al (2008) The OPALS Major Trauma Study: impact of advanced life-support on survival and morbidity. CMAJ 178(9): 1141–1152. doi: 10.1503/cmaj.071154
650. Strategy for the Control of Antimicrobial Resistance in Ireland (2011) Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults in Ireland. Health Protection Surveillance Centre, Dublin
651. Strickland JH, Hasson JH (1993) A computer-controlled ventilator weaning system. A clinical trial. Chest 103(4): 1220–1226
652. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ et al (2014) Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 186(10): E381-90. doi: 10.1503/cmaj.140081

653. Sud S, Sud M, Friedrich JO et al (2010) High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. BMJ (Clinical research ed.) 340: c2327. doi: 10.1136/bmj.c2327
654. Sud S, Sud M, Friedrich JO et al (2013) High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2: CD004085. doi: 10.1002/14651858.CD004085.pub3
655. Sud S, Sud M, Friedrich JO et al (2016) High-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute respiratory distress syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 4: CD004085. doi: 10.1002/14651858.CD004085.pub4
656. Sulzer CF, Chiolero R, Chassot PG et al (2001) Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. Anesthesiology 95(6): 1339–1345
657. Sun, H. Y., Ko, W. J., Tsai, P. R. et al (2010) Infections occurring during extracorporeal membrane oxygenation use in adult patients. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 140(5): 1125
658. Sundar S., Novack V., Jervis K. et al (2011) Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients. ANESTHESIOLOGY 114(5): 1102–1110
659. Sustic A, Zupan Z, Eskinja N et al (1999) Ultrasonographically guided percutaneous dilatational tracheostomy after anterior cervical spine fixation. Acta anaesthesiologica Scandinavica 43(10): 1078–1080
660. Suter, P. M., Fairley B, Isenberg MD (1975) Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. The New England journal of medicine 292(6): 284–289. doi: 10.1056/NEJM197502062920604
661. Suzuki S, Eastwood GM, Glassford NJ et al (2014) Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients. a pilot before-and-after trial. CRIT. CARE MED. 42(6): 1414–1422. doi: 10.1097/CCM.0000000000000219
662. Suzumura EA, Figueiro M, Normilio-Silva K et al (2014) Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 40(9): 1227–1240
663. Sydow M, Burchardi H, Ephraim E et al (1994) Long-term effects of two different ventilatory modes on oxygenation in acute lung injury. Comparison of airway pressure release ventilation and volume-controlled inverse ratio ventilation. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 149: 1550–1556. doi: 10.1164/ajrccm.149.6.8004312
664. Szakmany T, Russell P, Wilkes AR et al (2015) Effect of early tracheostomy on resource utilization and clinical outcomes in critically ill patients: meta-analysis of randomized controlled trials. British journal of anaesthesia 114(3): 396–405. doi: 10.1093/bja/aeu440
665. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R et al (2004) Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports 53(RR-3): 1–36
666. Talmor D, Sarge T, Malhotra A et al (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. The New England journal of medicine 359(20): 2095–2104. doi: 10.1056/NEJMoa0708638
667. Taniguchi C, Eid R, Saghabi C et al (2009) Automatic versus manual pressure support reduction in the weaning of post-operative patients: a randomised controlled trial. Crit Care
668. Tanios M. A., Nevins M. L., Hendra K. P. et al (2006) A randomized, controlled trial of the role of weaning predictors in clinical decision making. CRIT. CARE MED. 34(10): 2530–2535

669. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S et al (2008) Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 29(2): 131–136. doi: 10.1086/526438
670. Tassaux D, Dalmas E, Gratadour P et al (2002) Patient-ventilator interactions during partial ventilatory support: a preliminary study comparing the effects of adaptive support ventilation with synchronized intermittent mandatory ventilation plus inspiratory pressure support. CRIT. CARE MED. 30: 801–807
671. Taylor BE, McClave SA, Martindale RG et al (2016) Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Critical care medicine 44(2): 390–438. doi: 10.1097/CCM.0000000000001525
672. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J et al (2002) Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. Critical care medicine 30(10): 2249–2254. doi: 10.1097/01.CCM.0000030457.48434.17
673. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ et al (2006) Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. Critical care medicine 34(9): 2302-8; quiz 2309. doi: 10.1097/01.CCM.0000234034.51040.7F
674. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger, R. P. et al (2004) Low-Dose Inhaled Nitric Oxide in Patients with Acute Lung Injury. A Randomized Controlled Trial. Journal of the American Medical Association 291(13): 1603–1609
675. Tejeda M, Boix JH, Alvarez F et al (1997) Comparison of pressure support ventilation and assist-control ventilation in the treatment of respiratory failure. CHEST 111(5): 1322–1325
676. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli R et al (2010) Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. JAMA (JAMA : the journal of the American Medical Association) 303: 1483–1489
677. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A et al (2007) Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. American journal of respiratory and critical care medicine 175(2): 160–166. doi: 10.1164/rccm.200607-915OC
678. Terzi N, Pelieu I, Guittet L et al (2010) Neurally adjusted ventilatory assist in patients recovering spontaneous breathing after acute respiratory distress syndrome. Physiological evaluation. CRIT. CARE MED. 38(9): 1830–1837
679. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) 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 342(18): 1301–1308. doi: 10.1056/NEJM200005043421801
680. The PROVE Network Investigators (2014) High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial). A multicentre randomised controlled trial. The Lancet 384(9942): 495–503. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60416-5
681. Thorens, J. B., Jolliet P, Ritz M et al (1996) Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 22: 182–191
682. Tobin MJ, Jubran A (2006) Variable performance of weaning-predictor tests: role of Bayes' theorem and spectrum and test-referral bias. Intensive care medicine 32(12): 2002–2012. doi: 10.1007/s00134-006-0439-4
683. Tobin MJ, Lodato RF (1989) PEEP, auto-PEEP, and waterfalls. Chest 96(3): 449–451

684. Tobin MJ, Perez W, Guenther SM et al (1986) The pattern of breathing during successful and unsuccessful trials of weaning from mechanical ventilation. The American review of respiratory disease 134(6): 1111–1118. doi: 10.1164/arrd.1986.134.6.1111
685. Tokmaji G, Vermeulen H, Muller MCA et al (2015) Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. The Cochrane database of systematic reviews(8): CD009201. doi: 10.1002/14651858.CD009201.pub2
686. Tonnelier A, Tonnelier J-M, Nowak E et al (2011) Clinical relevance of classification according to weaning difficulty. Respir Care 56(5): 583–590. doi: 10.4187/respcare.00842
687. Tonnelier J-M, Prat G, Le Gal G et al (2005) Impact of a nurses' protocol-directed weaning procedure on outcomes in patients undergoing mechanical ventilation for longer than 48 hours: a prospective cohort study with a matched historical control group. Crit Care 9(2): 9. doi: 10.1186/cc3030
688. Torres MFS, Porfirio GJM, Carvalho APV et al (2015) Non-invasive positive pressure ventilation for prevention of complications after pulmonary resection in lung cancer patients. The Cochrane database of systematic reviews(9): CD010355. doi: 10.1002/14651858.CD010355.pub2
689. Tramm R, Ilic D, Davies AR et al (2015) Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. The Cochrane database of systematic reviews 1: CD010381. doi: 10.1002/14651858.CD010381.pub2
690. Treschan TA, Kaisers W, Schaefer MS et al (2012) Ventilation with low tidal volumes during upper abdominal surgery does not improve postoperative lung function. British journal of anaesthesia 109(2): 263–271. doi: 10.1093/bja/aes140
691. Troncy E, Collet JP, Shapiro S et al (1998) Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome. a pilot randomized controlled study. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 157(5 Pt 1): 1483–1488. doi: 10.1164/ajrccm.157.5.9707090
692. Trottier SJ, Hazard PB, Sakabu SA et al (1999) Posterior tracheal wall perforation during percutaneous dilational tracheostomy: an investigation into its mechanism and prevention. Chest 115(5): 1383–1389
693. Trouillet J-L, Luyt C-E, Guiguet M et al (2011) Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial 154: 373–383
694. Trupka A, Waydhas C, Nast-Kolb D et al (1994) Early intubation in severely injured patients. Eur J Emerg Med 1: 1–8
695. Unzueta C, Tusman G, Suarez-Sipmann F et al (2012) Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial. British journal of anaesthesia 108(3): 517–524. doi: 10.1093/bja/aer415
696. Uronis HE, Currow DC, McCrory DC et al (2008) Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer. A systematic review and meta-analysis. British Journal of Cancer 98(2): 294–299. doi: 10.1038/sj.bjc.6604161
697. Vallet B, Robin E, Lebuffe G (2010) Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. Critical care (London, England) 14(2): 213. doi: 10.1186/cc8854
698. Vallverdu I, Calaf N, Subirana M et al (1998) Clinical characteristics, respiratory functional parameters, and outcome of a two-hour T-piece trial in patients weaning from mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 158(6): 1855–1862. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9712135
699. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M (2004) Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. European journal of heart failure 6(3): 261–268. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004
700. Varelmann D, Wrigge H, Zinserling J et al (2005) Proportional assist versus pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. cardiorespiratory responses to artificially increased ventilatory demand. CRIT. CARE MED. 33(9): 1968–1975

701. Varpula T, Jousela I, Niemi R et al (2003) Combined effects of prone positioning and airway pressure release ventilation on gas exchange in patients with acute lung injury 47(5): 516–524
702. Varpula T, Valta P, Niemi R et al (2004) Airway pressure release ventilation as a primary ventilatory mode in acute respiratory distress syndrome 48(6): 722–731. doi: 10.1111/j.0001-5172.2004.00411.x
703. Vassilakopoulos T., Routsi C., Sotiropoulou C. et al (2006) The combination of the load/force balance and the frequency/tidal volume can predict weaning outcome. Intensive Care Med. 32(5): 684–691
704. Veenith T, Ganeshamoorthy S, Standley T et al (2008) Intensive care unit tracheostomy: a snapshot of UK practice. International archives of medicine 1(1): 21. doi: 10.1186/1755-7682-1-21
705. Ventetuolo CE, Muratore CS (2014) Extracorporeal life support in critically ill adults. American journal of respiratory and critical care medicine 190(5): 497–508. doi: 10.1164/rccm.201404-0736CI
706. Vignaux L, Grazioli S, Piquilloud L et al (2013) Patient-ventilator asynchrony during noninvasive pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist in infants and Children. Pediatr.Crit.Care Med. 14(8): e357-e364
707. Villar J., Kacmarek R. M., Perez-Mendez L. et al (2006) A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. Crit Care Med 34(5): 1311–1318
708. Vinayak AG, Gehlbach B, Pohlman AS et al (2006) The relationship between sedative infusion requirements and permissive hypercapnia in critically ill, mechanically ventilated patients. CRIT. CARE MED. 34: 1668–1673. doi: 10.1097/01.CCM.0000218412.86977.40
709. Vincent J-L, Shehabi Y, Walsh TS et al (2016) Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. Intensive care medicine 42(6): 962–971. doi: 10.1007/s00134-016-4297-4
710. Vitacca M, Vianello A, Colombo D et al (2001) Comparison of two methods for weaning patients with chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation for more than 15 days. AM. J. RESPIR. CRIT. CARE MED. 164(2): 225–230. doi: 10.1164/ajrccm.164.2.2008160
711. Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN (2013) Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. The Cochrane database of systematic reviews(5): CD005351. doi: 10.1002/14651858.CD005351.pub3
712. Voelker MT, Busch T, Bercker S et al (2015) Restrictive transfusion practice during extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome. Artificial organs 39(4): 374–378. doi: 10.1111/aor.12385
713. Walkey AJ, Ramet J, Idrissi S (2002) Computerized switch of ventilation mode during weaning. Intensive Care Med
714. Walsh BK, Crotwell DN, Restrepo RD (2011) Capnography/Capnometry during mechanical ventilation: 2011. Respir Care 56(4): 503–509. doi: 10.4187/respcare.01175
715. Walsh TS, McArdle F, McLellan SA et al (2004) Does the storage time of transfused red blood cells influence regional or global indexes of tissue oxygenation in anemic critically ill patients? Critical care medicine 32(2): 364–371. doi: 10.1097/01.CCM.0000108878.23703.E0
716. Walsh T. S., Dodds S., McArdle F. (2004) Evaluation of simple criteria to predict successful weaning from mechanical ventilation in intensive care patients 92(6): 793–799
717. Wang F, Wu Y, Bo L et al (2011) The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. CHEST 140: 1456–1465

718. Wang HE, Brown SP, MacDonald RD et al (2014) Association of out-of-hospital advanced airway management with outcomes after traumatic brain injury and hemorrhagic shock in the ROC hypertonic saline trial. Emerg Med J 31(3): 186–191. doi: 10.1136/emermed-2012-202101
719. Wang JK, Klein HG (2010) Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. Vox sanguinis 98(1): 2–11. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01223.x
720. Wang L, Li X, Yang Z et al (2016) Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation. The Cochrane database of systematic reviews(1): CD009946. doi: 10.1002/14651858.CD009946.pub2
721. Weber-Carstens S, Koch S, Spuler S et al (2009) Nonexcitable muscle membrane predicts intensive care unit-acquired paresis in mechanically ventilated, sedated patients. Critical care medicine 37(9): 2632–2637. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a92f28
722. Weig T, Janitza S, Zoller M et al (2014) Influence of abdominal obesity on multiorgan dysfunction and mortality in acute respiratory distress syndrome patients treated with prone positioning. Journal of critical care 29(4): 557–561. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.02.010
723. Weingarten TN, Whalen FX, Warner DO et al (2010) Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery 104(1): 16–22
724. Weng C-L, Zhao Y-T, Liu Q-H et al (2010) Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Annals of internal medicine 152(9): 590–600. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009
725. Westhoff M, Schonhofer B, Neumann P et al (2015) Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz (Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure). Pneumologie (Stuttgart, Germany) 69(12): 719–756. doi: 10.1055/s-0034-1393309
726. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT et al (2006) Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. The New England journal of medicine 354(21): 2213–2224. doi: 10.1056/NEJMoa061895
727. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 354(24): 2564–2575. doi: 10.1056/NEJMoa062200
728. Wiedemann, H. P. (2000) Partial liquid ventilation for acute respiratory distress syndrome. Clinics in chest medicine 21(3): 543–554
729. Wilcox ME, Brummel NE, Archer K et al (2013) Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. Critical care medicine 41(9 Suppl 1): S81-98. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182a16946
730. Williams S, Horrocks IA, Ouvrier RA et al (2007) Critical illness polyneuropathy and myopathy in pediatric intensive care: A review. SR 8(1): 18–22. doi: 10.1097/01.pcc.0000256623.01254.40
731. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R et al (2013) Pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 14(7): 657–665. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182917b68
732. Wilson AM, Gray DM, Thomas JG (2009) Increases in endotracheal tube resistance are unpredictable relative to duration of intubation. Chest 136(4): 1006–1013. doi: 10.1378/chest.08-1938
733. Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC et al (2008) Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. Anesthesiology 108(1): 46–54. doi: 10.1097/01.anes.0000296068.80921.10

734. Wolthuis EK, Veelo DP, Choi G et al (2007) Mechanical ventilation with lower tidal volumes does not influence the prescription of opioids or sedatives. Critical care (London, England) 11(4): R77. doi: 10.1186/cc5969
735. Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G et al (2005) Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. Intensive care medicine 31(10): 1379–1387. doi: 10.1007/s00134-005-2767-1
736. Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J et al (2004) The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery. Anesth Analg 98(3): 775
737. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P et al (2003) Spontaneous breathing improves lung aeration in oleic acid-induced lung injury. Anesthesiology 99(2): 376–384
738. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P et al (2005) Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic-acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. Critical care (London, England) 9(6): R780-9. doi: 10.1186/cc3908
739. Wright SW, Robinson GG2, Wright MB (1992) Cervical spine injuries in blunt trauma patients requiring emergent endotracheal intubation. Am J Emerg Med 10(2): 104–109
740. Wu W-C, Schifftner TL, Henderson WG et al (2007) Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. JAMA 297(22): 2481–2488. doi: 10.1001/jama.297.22.2481
741. Wu W-C, Smith TS, Henderson WG et al (2010) Operative blood loss, blood transfusion, and 30-day mortality in older patients after major noncardiac surgery. Annals of Surgery 252(1): 11–17. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e3e43f
742. Wysocki M, Cracco C, Teixeira A et al (2006) Reduced breathing variability as a predictor of unsuccessful patient separation from mechanical ventilation. Crit Care Med 34(8): 2076–2083. doi: 10.1097/01.CCM.0000227175.83575.E9
743. Xiao K, Su L, Han B et al (2014) Prognosis and weaning of elderly multiple organ dysfunction syndrome patients with invasive mechanical ventilation. Chin Med J (Engl) 127(1): 11–17
744. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K et al (2008) Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. Intensive care medicine 34(11): 2026–2034. doi: 10.1007/s00134-008-1209-2
745. Yang KL, Tobin MJ (1991) A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. The New England journal of medicine 324(21): 1445–1450. doi: 10.1056/NEJM199105233242101
746. Yang M, Ahn HJ, Kim K et al (2011) Does a protective ventilation strategy reduce the risk of pulmonary complications after lung cancer surgery?: a randomized controlled trial. CHEST 139(3): 530–537. doi: 10.1378/chest.09-2293
747. Yazdannik A, Zarei H, Massoumi G (2016) Comparing the effects of adaptive support ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation on intubation duration and hospital stay after coronary artery bypass graft surgery. Iranian journal of nursing and midwifery research 21(2): 207–212. doi: 10.4103/1735-9066.178250
748. Yazer MH, Triulzi DJ, Shaz B et al (2009) Does a febrile reaction to platelets predispose recipients to red blood cell alloimmunization? Transfusion 49(6): 1070–1075. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02116.x
749. Yehya N, Topjian AA, Thomas NJ et al (2014) Improved oxygenation 24 hours after transition to airway pressure release ventilation or high-frequency oscillatory ventilation accurately discriminates survival

in immunocompromised pediatric patients with acute respiratory distress syndrome. Pediatr.Crit.Care Med. 15(4): e147-e156

750. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R et al (2007) Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. Critical care medicine 35(7): 1660-6; quiz 1667. doi: 10.1097/01.CCM.0000269037.66955.F0
751. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R et al (2007) Toward the prevention of acute lung injury: protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. Critical care medicine 35(7): 1660-6; quiz 1667. doi: 10.1097/01.CCM.0000269037.66955.F0
752. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM et al (2014) A Compendium of Strategies to Prevent Healthcare-Associated Infections in Acute Care Hospitals. 2014 Updates. Infect Control Hosp Epidemiol 35(8): 967–977. doi: 10.1086/677216
753. Yoshida T, Rinka H, Kaji A et al (2009) The impact of spontaneous ventilation on distribution of lung aeration in patients with acute respiratory distress syndrome: airway pressure release ventilation versus pressure support ventilation. Anesth Analg 109: 1892–1900
754. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N et al (2012) Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. Critical care medicine 40(5): 1578–1585. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182451c40
755. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N et al (2013) The comparison of spontaneous breathing and muscle paralysis in two different severities of experimental lung injury. Critical care medicine 41(2): 536–545. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182711972
756. Younes M (1992) Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. Theory. The American review of respiratory disease 145(1): 114–120. doi: 10.1164/ajrccm/145.1.114
757. Younes M, Kun J, Masiowski B et al (2001) A method for noninvasive determination of inspiratory resistance during proportional assist ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine 163(4): 829–839. doi: 10.1164/ajrccm.163.4.2005063
758. Younes M, Puddy A, Roberts D et al (1992) Proportional assist ventilation. Results of an initial clinical trial. Am Rev Respir Dis 145(1): 121–129. doi: 10.1164/ajrccm/145.1.121
759. Younes M, Webster K, Kun J et al (2001) A method for measuring passive elastance during proportional assist ventilation. American journal of respiratory and critical care medicine 164(1): 50–60. doi: 10.1164/ajrccm.164.1.2010068
760. Young D, Harrison DA, Cuthbertson BH et al (2013) Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. JAMA (JAMA : the journal of the American Medical Association) 309: 2121–2129
761. Young D, Lamb SE, Shah S et al (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. The New England journal of medicine 368(9): 806–813. doi: 10.1056/NEJMoa1215716
762. Zabrocki LA, Brogan TV, Statler KD et al (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. Survival and predictors of mortality. CRIT. CARE MED. 39(2): 364–370. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fb7b35
763. Zampieri FG, Mendes PV, Ranzani OT et al (2013) Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in adult patients: a systematic review and meta-analysis of current evidence. A systematic review and meta-analysis of current evidence. J Crit Care 28(6): 998–1005. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.07.047
764. Zapol WM (1979) Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure. A randomized prospective study. JAMA 242(20): 2193. doi: 10.1001/jama.1979.03300200023016

765. Zavala E, Ferrer M, Polese G et al (1998) Effect of inverse I:E ratio ventilation on pulmonary gas exchange in acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology 88(1): 35–42
766. Zgoda MA, Berger R (2005) Balloon-facilitated percutaneous dilational tracheostomy tube placement: preliminary report of a novel technique. Chest 128(5): 3688–3690. doi: 10.1378/chest.128.5.3688
767. Zhan Q, Sun B, Liang L et al (2012) Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. RCT. Crit Care Med 40(2): 455–460. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232d75e
768. Zhang L-N, Sun J-P, Xue X-Y et al (2013) Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. SR. Exp Ther Med 5(1): 237–242. doi: 10.3892/etm.2012.746
769. Zhang Z, Ni H, Qian Z (2015) Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. Intensive care medicine 41(3): 444–451. doi: 10.1007/s00134-014-3638-4
770. Zhu F, Gomersall CD, Ng SK et al (2015) A randomized controlled trial of adaptive support ventilation mode to wean patients after fast-track cardiac valvular surgery. Anesthesiology 122(4): 832–840. doi: 10.1097/ALN.0000000000000589
771. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P et al (2007) Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. Critical care (London, England) 11(3): R63. doi: 10.1186/cc5934
772. Zilberberg MD, Stern LS, Wiederkehr DP et al (2008) Anemia, transfusions and hospital outcomes among critically ill patients on prolonged acute mechanical ventilation: a retrospective cohort study. Critical care (London, England) 12(2): R60. doi: 10.1186/cc6885
773. Zupancich E., Paparella D., Turani F. et al (2005) Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: A randomized clinical trial. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 130(2): 378–383

10 Abkürzungsverzeichnis

A/C	Assist/Control- (synchronisierte kontrollierte mandatorische Beatmung)
AECOPD	Akut exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ALI	Acute Lung Injury
ANV	Akutes Nierenversagen
APRV	Airway Pressure Release Ventilation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ARI	Akute respiratorische Insuffizienz
ASV	Adaptive Support Ventilation (adaptive unterstützende Beatmung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BPS	Behavioral Pain Scale
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CI	Konfidenzintervall
CO_2	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CPOT	Critical-Care Pain Observation Tool
DNI	„Do – not – intubate“ Verfügung
$ECCO_2$-R	Extrakorporale CO_2-Elimination
EIT	Elektroimpedanztomographie
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
f/V_T	Atemfrequenz/Atemzugvolumen
FiO_2	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung
GRADE	*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
H_2O	Wasser
H2R-AT	Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten
Hb	Hämoglobin-Konzentration
HFNC	High flow nasal cannula
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation (Hochfrequenzoszillationsbeatmung)
Hk	Hämatokrit
I:E	Inspiration/Expirationszeitverhältnis
I^2	Heterogenitätsmaß in Meta-Analysen
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICP	Intracranial Pressure (intrakranieller Druck)
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
ICUAW	ICU-aquired weakness (auf der ITS erworbene Muskelschwäche)
ICU-LOS	ICU-length of stay (Intensivstationsverweildauer)
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
iPG	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IRV	Inversed Ratio Ventilation
ITS	Intensivstation
LoE	Level of Evidenz (Evidendgrad)
MMSE	Mini-Mental – State – Examination
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
NAVA	Neurally adjusted ventilatory assist (Neural regulierte Beatmungshilfe)
NIV	Noninvasive Ventilation (Nichtinvasive Beatmung)

OR	Odds Ratio
p_aCO_2	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
p_aO_2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAV/PAV+	Proportional Assist Ventilation (proportional unterstützende Beatmung)
P_{AW}	Atemwegsdruck
PC-SIMV	Pressure controlled synchronized Intermittend Mandatory Ventilation
PCV	Pressure-Controlled Ventilation (Druckkontrollierte Beatmung)
PDT	Perkutane Dilatationstracheotomie
pECLA	Pumpless extracorporeal lung assist , pumpenloser extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
$PEEP_i$	Intrinsischer PEEP
P_{EI}	Endinspiratorischer Atemwegsdruck
P_{imax}	Maximaler Inspirationsdruck
P_{insp}	Inspiratorischer Atemwegsdruck
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRVC	Pressure regulated volume control (Volumenkonstante druckregulierte Beatmung)
P_{TP}	Transpulmonaler Druck
PTSD	Posttraumatic stress disorder, Postraumatische Belastungsstörung
PVP Jod	Polyvinylpyrrolidon- Jod
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RASS	Richmond- Agitation-Sedation-Score
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisiert Kontrollierte Studie
RM	Rekrutierungsmanöver
RR	Relative Risk
RSBI	Rapid shallow breathing Index (f/Vt)
S2e-Leitlinie	Leitlinie AWMF S2e Niveau: systematische Literaturrecherche und Bewertung
S2k-Leitlinie	Leitlinie AWMF S2k Niveau: interdisziplinär, strukturierte Konsensprozess
S3-Leitlinie	Leitlinien auf AWMF S3-Niveau: Interdiszplinär, systematische Literaturrecherche und Bewertung, strukturierter Konsensprozess
SBT	Spontaneous breathing trial (Spontanatmungsversuch)
SDD	Selektive Darmdekontamination
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response Syndrom
SpO2	Periphäre Sauerstoffsättigung
SOD	Selektive orale Dekontamination
SR/MA	Systematic Review/Meta-Analyse
ST	Surgical Tracheotomy (Chirurgische Tracheotomie)
VAE	Ventilator-associated events, Beatmungsassoziierte Ereignisse/Zustandsverschlechterungen
vaECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VAP	Ventilator assoziierte Pneumonie
VCV	Volume-controlled Ventilation (Volumenkontrollierte Beatmung)
VILI	Ventilator – induced Lung Injury (Beatmungsinduzierter Lungenschaden)
V_T	Tidalvolumen (Atemzugvolumen)
vvECMO	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
WMD	Weighted Mean Differenz

11 Danksagung

Als Koordinatorengruppe möchten wir uns bei den Mitgliedern der Leitliniengruppe für ihr Engagement für unser Großprojekt herzlich bedanken. Insbesondere gilt unser Dank den Mitgliedern der Redaktionsgruppe, welche im letzten Jahr der Fertigstellung den Entwicklungsprozess nochmals entscheidend vorangebracht hat.

Unser Dank gilt weiterhin unserer Beraterin von Seiten der AWMF, Frau Dr. Monika Nothacker, die während des gesamten Entwicklungsprozesses in einem kritischen, konstruktiven und pragmatischen Dialog der Koordinatorengruppe zur Seite stand.

Bei den Leiterinnen der Universitätsbibliothek Leipzig, Zweigstelle Medizin, Frau Christiane Hoffmann und Frau Astrid Vieler, möchten wir uns für die kompetente Unterstützung bei der Literaturrecherche und Archivierung bedanken.

Unserer Fachgesellschaft DGAI gilt unser herzlicher Dank für die finanzielle Unterstützung für dieses wichtige, zentrale intensivmedizinische Leitlinienprojekt.

Abschließend möchten wir den Teams unserer Intensivstationen in Leipzig (IOI-A/B/C!), Göttingen und Berlin sowie den Mitarbeitern der Kliniksekretariate in Leipzig (Herr Peter Falk) und Ulm (Frau Petra Merkle) danken, durch deren Einsatzbereitschaft und Unterstützung den Mitgliedern der Koordinatorengruppe immer wieder Freiräume für die Leitlinienarbeit geschaffen wurden.

Die Koordinatoren der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“:

Falk Fichtner Onnen Mörer Sven Laudi Steffen Weber-Carstens Udo X. Kaisers