
**Aus der Klinik für Innere Medizin V,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals**

Extrakorporale Membranoxygenierung bei Patienten mit Mukoviszidose und respiratorischem Versagen

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2018**

vorgelegt Maximilian Feth, geb. am 07.03.1993 in Zweibrücken

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	1
II. Verzeichnis der Abkürzungen.....	3
III. Abbildungsverzeichnis	5
IV. Zusammenfassung auf Englisch	6
V. Zusammenfassung auf Deutsch.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Mukoviszidose – Grundlagen.....	8
1.2 Überleben und Prognosefaktoren bei Mukoviszidosepatienten.....	10
1.3 Lungentransplantation bei Mukoviszidose.....	10
1.4 Therapieoptionen kritisch kranker Mukoviszidosepatienten.....	11
1.5 Extrakorporale Lungenunterstützung	12
1.5.1 Grundlagen	12
1.5.2 Extrakorporale Lungenunterstützung bei Mukoviszidose.	14
2. Problemstellung	16
3. Material & Methoden	17
3.1 Patientenkollektiv.....	17
3.1.1 Einschlusskriterien.....	17
3.1.2 Ausschlusskriterien	18
3.2 Intensivtherapie	19
3.2.1 Aufnahme auf die Intensivstation	19
3.2.2 Allgemeine Intensivtherapie	19
3.2.3 Beatmung	20
3.2.4 Diagnostik	21
3.3 Extrakorporalverfahren.....	21
3.3.1 Indikation.....	21
3.3.2 Anlage und Aufbau des Extrakorporalen Kreislaufs.....	22
3.4 Lungentransplantation.....	23
3.5 Intensivmedizinische Scoring-Systeme.....	23
3.6 Statistische Methoden	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Gesamtkollektiv	26
4.2 Non-ECLS-Kollektiv	27
4.2.1 Intensivtherapie	27
4.2.2 Lungentransplantation.....	28
4.2.3 Krankheitsschwere.....	29
4.2.4 Überleben	30

4.3 ECLS-Kollektiv	32
4.3.1 Intensivtherapie	32
4.2.2 ECLS	32
4.2.3 Lungentransplantation.....	35
4.3.4 Krankheitsschwere.....	37
4.3.5 Überleben	38
4.3.6 ECLS und Sepsis	41
4.4 Vergleich verstorbener und entlassener ECLS-Patienten	41
4.5 Vergleiche zwischen dem ECLS- und Non-ECLS-Kollektiv	46
4.5.1 Krankheitsschwere.....	46
4.5.2 Lungentransplantation.....	48
4.5.3 Überleben	48
5. Diskussion	53
6. Danksagung.....	66
7. Literaturverzeichnis	67
8. Publikationen.....	72
9. Lebenslauf	73
10. Anhang	74
10.1 Sepsis-related Organ Failure Assesment-Score (SOFA-Score) nach Vincent et al. (1996)	74
10.2 10.2 Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II) nach LE GALL et al. (1993)	75

II. Verzeichnis der Abkürzungen

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
arF/ arV	Akutes respiratorisches Versagen, Acute respiratory failure
ATIII	Antithrombin III
Av-	Arterio-venöse extrakorporale Kohlendioxidentfernung
ECCO₂R	
BE	Base Excess
BGA	Arterielle Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass Index
CF	Mukoviszidose; cystic fibrosis
CFTR	Mukoviszidose-assoziiierter Membrankanal; cystic fibrosis transmembrane regulator
CLAD	Chronisches Transplantatversagen
CO₂	Kohlendioxid
CRP	C-reaktives Protein
CVVHD	Kontinuierliche Nierenersatztherapie
ECCO₂R	Extracorporeal CO ₂ -Removal
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozyten Konzentrate
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FEV₁	Forcierte Einsekundenkapazität: forced expiratoric volume in 1 second
F_iO₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FXIII	Faktor 13
GFP	Gefrorenes Frischplasma
Hb	Hämoglobin
HCH	Klinik für Thorax- und Herzgefäßchirurgie
HCO₃-	Bikarbonat
ICD-10	Klassifikationssystem für Krankheiten
ICU	Intensivstation; intensive care unit
IE	Internationale Einheit
LAS	Punktwert zur LTx-Listung; lung alloqation score
LTOT	Langzeitsauerstofftherapie; long term oxygen therapy
LTx	Lungentransplantation
M501	Pneumologische Intensivstation der Universitätskliniken des Saarlandes
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MV	Mechanische/ invasive Beatmung
NA	Notaufnahme
NIV	nicht-invasive Beatmung
O₂	Sauerstoff
OI	Oxygenierungsindex, auch Horowitz-Quotient
P_aCO₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P_aO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sequential Organ Failure Score
SOP	Handlungsalgorithmus; standard operating procedure
TK	Thrombozytenkonzentrat
UKS	Universitätskliniken des Saarlandes

va-ECMO	Veno-arterielle ECMO
vv-ECCO₂R	Veno-venöse extrakorporale Kohlendioxidentfernung
vv-ECMO	veno-venöse-ECMO
ZVK	Zentralvenöser Katheter

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1: Lungenexplantat eines Mukoviszidose-Patienten.....	9
Abbildung 2: Aufbau eines extrakorporalen Kreislaufs.....	13
Abbildung 3: Ursprungsstationen der Patienten	27
Abbildung 4: Klinischer Verlauf und Lungentransplantation der konservativen Gruppe	29
Abbildung 5: Überleben der konservativen Gruppe in Abhängigkeit einer Lungentransplantation; $p = 0.84$...	31
Abbildung 6: Klinischer Verlauf und Lungentransplantation der ECLS-Gruppe.....	36
Abbildung 7: Überleben der ECLS-Gruppe in Abhängigkeit einer Lungentransplantation;	39
Abbildung 8: Todesursachen innerhalb des ECLS-Kollektivs	42
Abbildung 9: Erregersituation innerhalb des ECLS-Kollektivs.....	43
Abbildung 10: SOFA-Score bei Aufnahme; $p = 0.001$	47
Abbildung 11: maximaler SAPS; $p < 0.001$	47
Abbildung 12: Überleben der ECLS- und der konservativen Gruppe; $p = 0.016$	49
Abbildung 13: Überleben der von ICU entlassenen Patienten; $p = 0.411$	50
Abbildung 14: Überleben der ECMO-Patienten in Abhängigkeit der Schwere der Lungenschädigung bei ECLS-Anlage	51

Tabellen:

Tabelle 1: Indikationen zur ECMO-Therapie nach ELSO-Kriterien	15
Tabelle 2: ICD-10-Kodierung der Mukoviszidose	17
Tabelle 3: SAPS-II und SOFA-Score; Parameter zur Ermittlung von SAPS-II und SOFA Score bei intensivmedizinischen Patienten.	24
Tabelle 4: SOFA-Score bei Aufnahme auf M501	30
Tabelle 5: Blutgasanalyse bei Anlage der Extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren	33
Tabelle 6: SOFA-Score bei Anlage der Extrakorporalen Lungenunterstützung	37
Tabelle 7: Patientencharakteristika und klinischer Verlauf überlebender ECLS-Patienten	40
Tabelle 8: Charakteristika und Outcome verstorbener und entlassener ECLS-Patienten.....	44
Tabelle 9: Überblick der Studienparameter in den untersuchten Gruppen.....	52

IV. Zusammenfassung auf Englisch

Introduction: Survival of patients suffering from cystic fibrosis deteriorating due to acute respiratory failure (arF) is poor. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) may be a bridge to lung transplantation (LTx) in critical ill patients with end-stage-lung-disease. There are just a few data about the use of ECMO in cystic fibrosis patients with arF.

Methods: Retrospective Analysis of all cystic fibrosis patients with arF treated at the Intensive Care Unit "M501" at Department for Internal Medicine V, Respiratory and Critical Care Medicine, Saarland University Hospital from 09/2009 to 06/2016

Results: 44 patients, therefrom 28 (63.3%) receiving extracorporeal lung support (ECLS), were included in the study. Disease severity differed between non-ECLS and ECLS patients. In the Non-ECLS-Group 4/16 (25%) died (2 without Listing for LTx, 2 after LTx). In the ECLS-Group 18/28 Patients (64.3%) died (2 without LTx-listing, 9 awaiting LTx, 7 after LTx). Sepsis and septic shock were common within the ECLS-Group (24/28). Of these patients, 12/24 Patients died due to septic shock. Despite the differences in disease severity, 2-year-survival of patients discharged from ICU was equal in both groups. Prognosis of cystic-fibrosis-patients treated with ECCO₂R was poor. 5/6 Patients, treated with ECCO₂R only, died. In 12 cases escalation to ECMO after ECCO₂R-Failure was necessary due to rapidly progressing oxygenation problems. Patients with a higher Horovitz index at ECMO-start had a better survival. Successfully treated ECLS-Patients had a higher BMI and were younger than those with ECLS-Failure.

Conclusions: Use of ECMO as a bridge to transplant in critical ill cystic fibrosis patients suffering from arF is possible. Success of ECMO therapy depends on age and nutritional aspects before ECMO start, the reason for ICU admission and the respiratory situation at ECMO beginning. ECCO₂R seems to fail in cystic fibrosis patients with arF.

V. Zusammenfassung auf Deutsch

Einleitung: Das Überleben von Mukoviszidosepatienten im akuten respiratorischen Versagen (arV) ist schlecht. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bietet die Möglichkeit, als Überbrückungsmaßnahme die Wartezeit bis zur Lungentransplantation (LTx) zu verlängern. Für den Einsatz von ECMO bei Mukoviszidosepatienten gibt es bislang nur wenige Daten.

Methoden: Retrospektive Analyse aller Mukoviszidosepatienten mit arV, die im Zeitraum von 12/2009 bis 06/2016 auf der pneumologischen Intensivstation des UKS behandelt wurden

Ergebnisse und Diskussion: In die Studie wurden 44 Patienten, davon 28 (63.6%) mit extrakorporaler Lungenunterstützung, aufgenommen. Konservativ behandelte Patienten waren weniger schwer erkrankt als Patienten an ECMO. Die Sterblichkeit der konservativen Gruppe betrug 4/16 (25%, 2 ohne Aufnahme auf die Warteliste, 2 post LTx). Die Mortalität der ECLS-Gruppe lag bei 18/28 (64.3%, 2 ohne Listung, 9 auf der Warteliste, 7 post LTx). Innerhalb der ECLS-Gruppe fand sich eine Sepsis-Inzidenz von 24/28 sowie eine Sepsis-bedingte Sterblichkeit von 12/24. Obwohl die Krankheitsschwere unterschiedlich war, war das Langzeitüberleben der von ICU entlassenen Patienten des konservativen und des ECLS-Kollektivs 2 Jahre nach ICU gleich. Die Prognose von mittels ECCO₂R-Verfahren behandelten Patienten war schlecht. 1/6 Patienten mit reiner ECCO₂R-Therapie überlebten den ICU-Aufenthalt. In 12 Fällen erfolgte aufgrund zunehmender Oxygenierungsprobleme bei ECCO₂R-Patienten eine ECMO-Anlage. Das Überleben von ECLS-Patienten war besser, je höher der Oxygenierungsindex bei Anlage des ECLS-Verfahrens war. Erfolgreich therapierte ECLS-Patienten hatten einen höheren BMI und waren jünger als verstorbene ECLS-Patienten.

Schlussfolgerung: Für schwer erkrankte Mukoviszidosepatienten mit arV stellt die ECMO im Sinne einer „bridge-to-transplant“ eine Option dar. Der Erfolg der Therapie ist abhängig von der Konstitution des Patienten vor ECMO-Anlage (Alter, BMI), der zur ICU-Aufnahme führenden Erkrankung und dem Beginn der ECMO-Therapie. ECCO₂R-Verfahren scheinen bei Mukoviszidosepatienten häufig nicht zum Erfolg zu führen.

1. Einleitung

1.1 Mukoviszidose – Grundlagen

Mukoviszidose (syn. Zystische Fibrose) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit der weißen Bevölkerung. (ADA HAMOSH, 1993) Hierbei kommt es durch verschiedene Mutationen des so genannten "cystic fibrosis transmembrane regulator"(cftr)-Kanals zu einer erhöhten Viskosität von Sekreten, die dadurch schwieriger aus dem jeweiligen Organlumen abtransportiert werden können. (PANKOW et al., 2015) Sie führt in der Folge durch Inflammation und Fibrosierung zu Multiorgandysfunktionen, beispielsweise an Lunge, Leber oder Reproduktionsorganen. (DAVIS, 2006)

Die lebenslimitierende Organveränderung ist meist die pulmonale Manifestation. (HAYES, MANSOUR; 2011) Hier kommt es durch Bildung hochvisköser, schwer abtransportierbarer Sekrete zu einem fibrösen Umbau des Lungengewebes und in der Folge zu einer obstruktiven Ventilationsstörung. (**s. Abb. 1**; FLUME, VAN DEVANTER, 2012) Der Sekretverhalt begünstigt darüber hinaus eine pulmonale Besiedlung mit Mikroorganismen, zu denen im Verlauf der Krankheit meist resistente Keime wie beispielsweise *Pseudomonas aeruginosa* zählen. (LOSADE et al., 2016) Aufgrund der extrem erhöhten Atemarbeit findet sich zusätzlich meist ein kachektischer Ernährungsstatus, der die Krankheitsschwere weiter erhöht.

Im Verlauf schreitet die Krankheit stetig fort; eine kurative Therapie ist nicht bekannt. (RAFEEQ, MURAD, 2017) Die symptomatischen Behandlungsstrategien reichen von hochkalorischer Ernährung und Physiotherapie über strikte Kontrolle des Infektionsstatus und antibiotische Behandlung bis hin zu Langzeitsauerstofftherapie und biochemischen Therapieansätzen der Kanalmutation. (CASTELLANI, ASSAEI, 2017; SCHWARZ, STAAB, 2015)

Trotz aller Therapie entwickelt sich mit Fortschreiten der Erkrankung eine terminale respiratorische Insuffizienz. Diese kann langsam entstehen oder im Rahmen eines akuten respiratorischen Versagens binnen kürzester Zeit auftreten. Eine intensivmedizinische Behandlung ist im terminalen Stadium oder im Falle einer akuten Verschlechterung oftmals unumgänglich. Liegt eine terminale respiratorische Insuffizienz vor, stellt die Lungentransplantation die letzte palliative Therapieoption

dar. (RAMOS et al., 2017) Aufgrund der Organknappheit kann nicht jedem Patienten ein Organ vermittelt werden. Dies wiederum bedingt eine erhöhte Sterblichkeit auf der Warteliste. Es stellt sich die Frage, ob die Sterblichkeit auf der Warteliste verbessert werden kann.



Abbildung 1: Lungenexplantat eines Mukoviszidose-Patienten

Links: Makroskopisch sieht man den chronisch inflammatorischen Organumbau des linken Lungenlappens mit Schrumpfung und inhomogener Oberflächenstruktur.

Rechts: Gezeigt wird die Schnittfläche des rechten Oberlappens mit multiplen Entzündungsherden und zystischem Parenchyumbau.

Mit freundlicher Genehmigung durch Herrn Prof. Dr. med. Ph. A. Schnabel, Institut für Pathologie, UKS, Homburg

1.2 Überleben und Prognosefaktoren bei Mukoviszidosepatienten

Ursprünglich lag die Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten nach Diagnosestellung je nach genetischer Ausprägung bei wenigen Monaten. Mittlerweile haben Patienten mit Mukoviszidose eine Überlebensprognose von 40 Jahren und mehr. (NAEHRIG et al., 2017) Das prognostizierte Überleben ist hierbei geschlechtsabhängig. Männer haben ein geringeres Sterblichkeitsrisiko als Frauen. (MACKENZIE et al., 2014)

Im Zuge des Fortschreitens der Erkrankung verschlechtert sich die Lungenfunktion stetig. Diese wird bei einer obstruktiven Lungenerkrankung wie der Mukoviszidose unter anderem mittels der forcierten Einsekundenkapazität (FEV_1) überwacht. Das Überleben von Patienten mit einer $FEV_1 < 30\%$ des Sollwertes war in den 1990er Jahren mit einem medianen Überleben von 1.2 Jahren noch stark eingeschränkt. George et al. zu Folge verbesserte sich das Outcome zu einem medianen Überleben von 5.3 Jahren ab Erreichen einer $FEV_1 < 30\%$ v. S. in den Jahren 2002-2003. (GEORGE et al., 2011) Weiterhin stellte die Arbeitsgruppe heraus, dass eine Kachexie sowie eine chronische *P. aeruginosa*-Infektion mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko vergesellschaftet sind.

1.3 Lungentransplantation bei Mukoviszidose

2017 waren 422 Patienten in Deutschland zur Lungentransplantation gelistet. Davon konnten 309 Patienten lungentransplantiert werden. In der Liste der Transplantationsindikationen liegt die Mukoviszidose mit 57/386 Fällen (14,8%) nach "sonstigen chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen" (ICD: J44) und sonstigen "interstitiellen Lungenerkrankungen" (ICD: J84) an dritter Stelle. (DSO Jahresbericht 2017) Gilljam et al. zu Folge liegt das mediane Überleben nach der ersten Lungentransplantation bei Mukoviszidosepatienten bei 13.1 Jahren mit einem 1-Jahres-Outcome von 86.4% und einem 5-Jahres-Überleben von 73.7% (GILLJAM et al., 2016). Einige Patienten, die sich auf der Warteliste befinden, verschlechtern sich allerdings derart, dass eine Organspende aufgrund der Krankheitsschwere und eines erhöhten operativen Risikos nicht erfolgen kann. Diese Wartelistenmortalität variiert je nach Transplantationszentrum und wird mit bis zu 30 % beschrieben. (BELKIN et al., 2006)

1.4 Therapieoptionen kritisch kranker Mukoviszidosepatienten

Aufgrund eingeschränkter Therapieoptionen wurde die intensivmedizinische Behandlung von Mukoviszidosepatienten lange Zeit kontrovers diskutiert. Mit der Verbesserung der Behandlung der Grunderkrankung stieg jedoch der Behandlungserfolg und dadurch die Zahl von Erkrankten, die auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, an. So lag die Inzidenz einer Intensivbehandlung von CF-Patienten 2013 in Texas bei annähernd 20%. (OUD, 2017)

In einer Studie von Texereau et al. war mit 67% die führende Aufnahmediagnose ein infektbedingtes, akutes respiratorisches Versagen. (TEXEREAU et al., 2006) Die Behandlung dieses respiratorischen Versagens umfasst verschiedene Techniken. Sie reicht von der Applikation von Sauerstoff via Nasenbrille oder Maske bis hin zu verschiedenen Beatmungstechniken. Bei mildem globalem Lungenversagen oder isolierter Hyperkapnie kann eine nicht-invasive Beatmung (NIV) zum Einsatz kommen. (NOONE, 2008) Bei schwerer respiratorischer Globalinsuffizienz steht primär die Option einer Intubation und mechanischen Beatmung bereit. Sie bietet die Möglichkeit, die Atemarbeit des Patienten zu reduzieren bzw. aufzuheben sowie den parallel durchgeführten Therapien, wie einer eskalierten Antibiose, mehr Zeit, einen Effekt zu entwickeln. Diese ist jedoch mit einem erhöhten Komplikations- und Sterblichkeitsrisiko vergesellschaftet und sollte daher erst als letzte Option in Betracht gezogen werden. (MAYES, MANSOUR, 2011; SLIEKER et al., 2006)

Mit der Verbesserung der Technik extrakorporaler Lungenunterstützungsverfahren sind diese in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus pneumologischer Intensivmedizin gerückt. Bei Patienten mit Mukoviszidose, die bei eskalierter Beatmungsstrategie nicht adäquat therapiert werden, ist der Einsatz solcher Verfahren zur Verbesserung des Gasaustausches möglich.

Neben einem akuten respiratorischen Versagen aufgrund einer Infektexazerbation gibt es krankheitsbedingte Komplikationen der Mukoviszidose, die zur einer intensivpflichtigen Verschlechterung führen können. Hierzu zählen unter anderem Hämoptysen und Pneumothoraces. (SCHWARZ, STAAB, 2015) Die Behandlung dieser stellt keinen Unterschied zum Auftreten bei anderen Grunderkrankungen dar und beinhaltet beispielsweise eine endoskopische Blutstillung bei Hämoptysen und die Anlage einer Thoraxdrainage beim Pneumothorax je nach Ausprägung. (ONG, ENG, 2003; KANEDA et al., 2013)

1.5 Extrakorporale Lungenunterstützung

1.5.1 Grundlagen

Verfahren zur extrakorporalen Lungenunterstützung werden bei Patienten mit schwerster Störung des Gasaustausches eingesetzt. Hierbei wird Patientenblut über großlumige Kanülen aus dem Körper ausgeleitet, in einer Oxygenatoreinheit oxygeniert und decarboxyliert und anschließend dem Patient wieder zugeführt. (LEBIEDZ et al., 2016; s. **Abb. 2**)

Auf dem Markt werden unterschiedliche Modelle geführt. Einige davon dienen der alleinigen extrakorporalen Kohlendioxidentfernung (ECCO₂R). Die Leistung dieser Systeme ist in erster Linie abhängig vom Fluss des Spülgases über die Oxygenatormembran. Hier werden lediglich geringe Blutflussraten im Bereich von weniger als 1.5 l/min benötigt. (LEHLE et al., 2014) Statt ursprünglicher pumpenloser Systeme, die sich den arteriovenösen Druckgradienten zunutze machen, werden heute überwiegend pumpengetriebene Verfahren, wie beispielsweise die minimalinvasive Homburger Lunge, eingesetzt. (SEILER et al., 2017)

Neben ECCO₂R-Strategien stellt die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), die neben Decarboxylierung auch eine Oxygenierung gewährleistet, eine wichtige Therapieoption dar. Zusätzlich zu der klassischen veno-venösen Konfiguration, die eine pulmonale Unterstützung darstellt, ist mittels ECMO auch eine kombinierte Kreislauf-Lungenunterstützung durch einen venoarteriellen Aufbau möglich. (BARAN, 2017) Im Gegensatz zu ECCO₂R nutzt ECMO deutlich höhere Blutflüsse von 3.5 – 7.0 l/min und stellt somit das invasivere Verfahren dar. (LEHLE et al., 2014)

Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren bieten technisch bedingt einige Komplikationsmöglichkeiten. So kann es beispielsweise durch die Einbringung von Fremdmaterial in den Körper zu katheterassoziierten Infektionen kommen. (KIM et al., 2016) Weiterhin stellen Hämolyse, vor allem bei pumpengetriebenen Systemen, oder Blutungen durch die notwendige Antikoagulation Risiken der Verfahren dar. (LEHLE et al., 2015; LAMB et al., 2013)

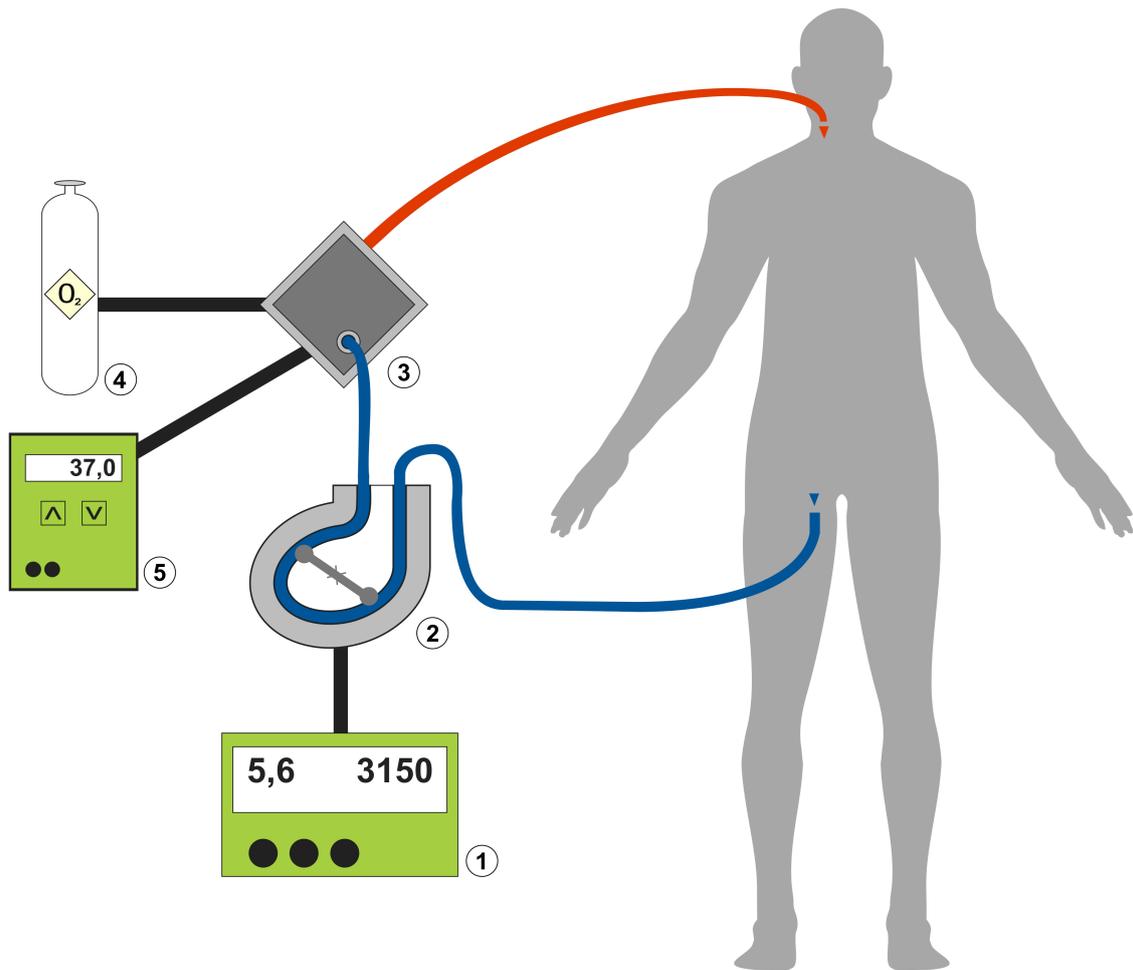


Abbildung 2: Aufbau eines extrakorporalen Kreislaufs

- | | |
|----------------------------|--|
| 1 Steuerungseinheit | Systemanzeige aktueller Einstellungen, Parameteranpassung |
| 2 Pumpe | Zentrifugal- oder Rollenpumpe zur Generierung des notwendigen Flusses |
| 3 Oxygenator | Lamellenverbund aus Hohlfasern, Ort des Gasaustausches zwischen Patientenblut und Spülgas |
| 4 Blender | Einstellung des Sauerstoffanteils des Spülgases |
| 5 Wärmeeinheit | Zur Aufrechterhaltung einer physiologischen Bluttemperatur während der extrakorporalen Zirkulation |

1.5.2 Extrakorporale Lungenunterstützung bei Mukoviszidose

Eine Fachgesellschaft für den Einsatz von extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren (Extracorporeal Life Support Organisation; ELSO) stellt in ihren Leitlinien Rahmenbedingungen für die Indikationsstellung einer ECMO. Dieser Vorgabe folgend soll der Einsatz bei Patienten mit ausgeprägter Hypoxie und erhöhtem Sterblichkeitsrisiko unabhängig der Hypoxieursache oder Hyperkapnie trotz eskalierter Beatmungstherapie erwogen werden. Weitere Indikationen sind in Tabelle 2 aufgeführt. (ELSO GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT, 2017)

Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, die geeignete Kandidaten für eine Lungentransplantation sind, wird die Therapie als Überbrückungsmaßnahme bis zum Erhalt eines geeigneten Spenderorgans eingesetzt (TRUDZINSKI et al., 2015)

In der Regel erfolgt die ECMO-Therapie bei Mukoviszidose-Patienten im Sinne einer „bridge-to-transplant“-Strategie. (HAYES et al., 2014) Die Daten hierzu sind jedoch spärlich. In einer australischen Studie aus dem Jahre 2018 wurden 6 Patienten zur Überbrückung bis zur Lungentransplantation mittels ECMO behandelt. Davon wurde ein Patient erfolgreich transplantiert, ein zweiter konnte von der Lungenunterstützung entwöhnt werden. Die verbleibenden 4 Patienten verstarben während der ECMO-Therapie auf der Warteliste. (SIVAM et al., 2018) Ein anderes Bild zeichnet eine schwedische Studie von Gilljam et al. mit 11 Patienten, die ECMO als Überbrückung zur Lungentransplantation erhielten. Einer dieser Patienten verstarb auf der Warteliste, 2 weitere starben 1.4 und 10 Monate nach der Transplantation. Zum Studienzeitpunkt waren noch 7 Patienten mit bis zu 9.6 Jahren nach OP am Leben. (GILLJAM et al., 2016) Zur passageren Organunterstützung ohne Lungentransplantation gibt es bei Mukoviszidose-Patienten kaum Daten.

Für Patienten mit Mukoviszidose gibt es keine gesicherten Indikationen für ein ECCO₂R-Verfahren. Der Einsatz kann jedoch bei isoliertem hyperkapnischem Versagen erwogen werden. (SEILER et al., 2017)

Tabelle 1: Indikationen zur ECMO-Therapie nach ELSO-Kriterien

Indikationen für Extrakorporalverfahren modifiziert nach ELSO	
1	Hypoxisches Versagen unabhängig der Ursache bei einem Sterblichkeitsrisiko > 80% (bspw. bei Oxygenierungsindex < 100 trotz optimaler Therapie)
2	Hyperkapnisches Versagen trotz invasiver Beatmung mit einem Spitzendruck > 30 cm H ₂ O
3	schwerwiegende Leckagen
4	Intubationsbedürftigkeit bei zur Lungentransplantation gelisteten Patienten
5	plötzlicher HerzKreislaufstillstand (beispielsweise im Rahmen eines Bolusgeschehens oder einer Lungenembolie ohne Verbesserung trotz Optimaltherapie)

Abkürzungen: **ELSO** europäische Fachgesellschaft zum Einsatz von Extrakorporalverfahren; cm **H₂O** Zentimeter Wassersäule

2. Problemstellung

Es gibt gravierende intensivmedizinische Verläufe bei Mukoviszidosepatienten, die als Transplantationskandidaten gelten oder die auf der Warteliste zur Lungentransplantation geführt werden, bei denen die konservative intensivmedizinische Versorgung nicht ausreicht. Diese Patienten haben eine hohe Sterblichkeit. Extrakorporale Ersatzverfahren werden immer häufiger als Überbrückungsmaßnahme zur Lungentransplantation bei kritisch kranken Patienten eingesetzt. Die Datenlage für diese Methode bei Patienten mit Mukoviszidose ist spärlich und heterogen.

Fragestellung/ Ziele:

1. Ist der Einsatz extrakorporaler Lungenersatzverfahren bei kritisch kranken Mukoviszidosepatienten sinnvoll möglich?
2. Können kritisch kranke Mukoviszidosepatienten, die mit einem ECLS-Verfahren behandelt werden, transplantiert werden?
3. Können kritisch kranke Mukoviszidosepatienten ohne Lungentransplantation von einer extrakorporalen Lungenunterstützung entwöhnt werden?

3. Material & Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Patientenidentifizierung erfolgte über das klinikinterne Dokumentationssystem. (SAP Deutschland SE & Co KG, Walldorf, Deutschland) Zunächst erfolgte eine SAP-Abfrage zu den Suchkriterien „Aufenthalt auf M501“ und den in Tabelle 3 aufgeführten ICD-10-Codes für den Zeitraum 12/2009 bis 06/2016.

Tabelle 2: ICD-10-Kodierung der Mukoviszidose

Mukoviszidose und zugehörige ICD-10-Codes	
E84.0	Zystische Fibrose mit Lungenmanifestation
E84.1	Zystische Fibrose mit Darmmanifestation Inklusive: Distales intestinales Obstruktionssyndrom, Mekoniumileus bei zystischer Fibrose Exklusive: Mekoniumileus bei ausgeschlossener zystischer Fibrose
E84.80	Zystische Fibrose mit Lungen- und Darmmanifestation
E 84.87	Zystische Fibrose mit sonstigen multiplen Manifestationen
E84.88	Zystische Fibrose mit sonstigen Manifestationen
E84.9	Zystische Fibrose, nicht näher bezeichnet

3.1.2 Ausschlusskriterien

Da sich das resultierende Patientenkollektiv häufig durch mehrere Aufenthalte auf der Station pro Patient auszeichnete, wurde für jeden Patienten jeweils nur eine Hospitalisierung in die Studie eingeschlossen. Dies war entweder der letzte Fall, sofern bei diesem Patienten nie ein ECLS-Verfahren angewendet wurde, oder der erste Fall mit Einsatz von ECLS-Verfahren. Alle anderen Aufenthalte wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Innerhalb unserer Studie war das akute respiratorische Versagen (arV) in Analogie zur Definition des akuten Lungenversagens (ARDS) mit einem Oxygenierungsindex unter 300 mmHg im Rahmen einer pneumologischen Ursache festgelegt. Für Mukoviszidoseerkrankte, die von einer externen Intensivstation zuverlegt wurden, lag häufig keine initiale Blutgasanalyse bei Intensivaufnahme vor. Solche Patienten wurden mittels Blutgasanalyse bei M501-Aufnahme unter Beachtung der Atmungsunterstützung bei Verlegung und der Verlegungsdiagnose hinsichtlich eines akuten respiratorischen Versagens bewertet. Alle Patienten, die nicht aufgrund eines respiratorischen Versagens auf die Intensivstation aufgenommen wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. (beispielsweise ein Patient, der zur postoperativen Überwachung nach Portanlage aufgenommen wurde)

3.2 Intensivtherapie

3.2.1 Aufnahme auf die Intensivstation

Die Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation M501 erfolgte bei allen Patienten unabhängig von Grunderkrankung oder der zuverlegendenden Station gleich. Sie ist stationsintern mittels eines Protokolls geregelt. Dieses organisiert neben der klinischen Ersteinschätzung auch erste Laboruntersuchungen sowie Monitoring und Gefäßzugänge.

Für Verlegungen aus anderen Krankenhäusern ist am ECLS-Center Saar eine Hotline für Übernahmeanfragen und Anmeldung von Patienten externer Krankenhäuser eingerichtet. Telefonisch erhält der zuständige Oberarzt einen ersten Eindruck des Patienten, um so über die etwaige Aufnahme zu entscheiden. Besteht die Möglichkeit, dass ein Extrakorporalverfahren extern etabliert werden muss, verlegt das so genannte „Mobile ECMO Team“ zu dem Patienten. Nach der unter Umständen notwendigen ECLS-Anlage wird der Patient durch das „Mobile ECMO-Team“ boden- oder luftgebunden zum Universitätsklinikum des Saarlandes transportiert.

3.2.2 Allgemeine Intensivtherapie

Allgemeine Aspekte der Intensivtherapie auf der Station sind durch eine „Standard Operating Procedure“ (SOP) vereinheitlicht. Solche Ablaufschemata werden für Analgesie, Sedierung sowie den Einsatz von kreislaufunterstützenden Medikamenten vorgehalten. Bei sedierten Patienten wurde täglich eine Sedationspause durchgeführt.

Das hämodynamische Monitoring erfolgte standardmäßig mittels eines arteriellen Katheters zur kontinuierlichen, invasiven Blutdruckmessung. Sofern klinisch indiziert, wurde das hämodynamische Monitoring durch transpulmonale Thermodilution/ Pulskonturanalyse oder Pulmonalarterienkatheter ergänzt.

Eine eventuell nötige Dialyse wurde in Kooperation mit der Klinik für Innere Medizin IV als kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) durchgeführt.

Erythrozytenkonzentrate wurden aufgrund physiologischer Transfusionstrigger verabreicht. In der Regel erhielten Patienten bei einer $s_{cv}O_2$ unter 65% Erythrozytenkonzentrate (EK). Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK) erfolgte bei Werten unter 20 $\mu\text{g/l}$ bzw. unter 50 $\mu\text{g/l}$ bei Blutungsvorfällen. Weitere Blutprodukte wurden individuell symptomorientiert anhand der jeweiligen Serumspiegel verabreicht.

3.2.3 Beatmung

Auf der Station stehen diverse Möglichkeiten zur Atmungsunterstützung und Beatmung zur Verfügung. Dies reicht von der Gabe von Sauerstoff via Nasenbrille oder High-Flow-Therapie über Nichtinvasive Ventilation (NIV) bis hin zur kontrollierten Beatmung. Eingesetzte Geräte waren „NIV BIPAP A30“ (Fa. Philips, Hamburg, Deutschland) für NIV sowie die Beatmungsgeräte „Evita 4“ der (Fa. Dräger, Lübeck, Deutschland) und „Puritan Bennett 840“ der Firma (Medtronic, Minneapolis, USA) für invasive Beatmungen.

Die Beatmungsparameter wurden im Sinne einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie gewählt. Hierbei wurde ein Tidalvolumen von $\leq 6 \text{ mL/kg KG}$, ein Plateaudruck $\leq 28 \text{ mbar}$, eine Atemfrequenz unter 20/min sowie die niedrigstmögliche F_iO_2 zur Erlangung einer peripheren Sättigung zwischen 90 und 93% angestrebt. Der PEEP wurde der F_iO_2 angepasst.

Die Auswahl des jeweiligen Verfahrens wurde abhängig von der respiratorischen Situation des Patienten getroffen. Zur Einschätzung des Gasaustausches erfolgten regelmäßige Blutgasanalysen. Es wurde immer die am wenigsten invasive Methode zur Sicherstellung von Oxygenierung und Decarboxylierung gewählt, die zum Erfolg führte. Bei Therapieversagen wurde die Strategie eskaliert.

Bei mechanisch ventilierten Patienten wurde – sofern möglich - im Rahmen der lungenprotektiven Beatmung auf möglichst niedrige endexpiratorische Drücke und Tidalvolumina geachtet. Langzeitbeatmete Patienten erhielten im Verlauf eine Tracheostomaanlage. Diese erfolgte entweder als Punktionstracheotomie oder chirurgisch mit Unterstützung der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde.

Zusätzlich wurden regelmäßige Bronchoskopien durchgeführt. Diese dienten einerseits der optischen Beurteilung der Atemwege sowie der Asservation respiratorischer Sekrete zur Erregerdiagnostik und Resistenztestung als auch der Bronchialtoilette.

3.2.4 Diagnostik

Neben der regelmäßigen klinischen Untersuchung und dem durchgehenden Monitoring erfolgte eine standardisierte Labordiagnostik. Diese wurde täglich und zusätzlich bei besonderer Indikation wie etwa der Anlage eines Extrakorporalverfahrens durchgeführt. Hierbei wurde insbesondere auf die Kontrolle der Entzündungsparameter sowie bei invasiven Verfahren auf Blutbild, Hämolysezeichen, Leberwerten und den Gerinnungsstatus geachtet. Bei Bedarf wurden bettseitig Ultraschalluntersuchungen des Abdomens sowie Echokardiographien durchgeführt. Bei Patienten mit ECLS erfolgte routinemäßig ein sonographisches Thrombosescreening.

3.3 Extrakorporalverfahren

3.3.1 Indikation

Dem klinikinternen Standard zur Indikationsstellung extrakorporaler Lungenunterstützung folgend gelten als generelle Indikationen das schwere hypoxämische Versagen sowie das hyperkapnische respiratorische Versagen mit schwerer Azidose ($\text{pH} < 7.20$) oder konservativ nicht beherrschbare Luftlecks. Eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz der Verfahren sind potentiell behandelbare Ursachen oder mögliche Kandidaten zur Lungentransplantation.

Gegen eine ECLS—Behandlung gibt es keine absoluten Kontraindikationen. Als relative Kontraindikationen gelten eskalierte Beatmungssituationen länger als sieben Tage, eine schwere Immunsuppression mit Neutropenie oder stattgehabte intrazerebrale Blutungsereignisse.

Die Indikationsstellung zum Extrakorporalverfahren bei Mukoviszidose-Patienten erfolgte in Abhängigkeit einer bereits erfolgten Transplantationslistung oder der Wahrscheinlichkeit, als transplantabel angenommen zu werden. Lag ein isoliertes hyperkapnisches Versagen bei ausreichender Oxygenierungsleistung vor, bestand die Möglichkeit des initialen partiellen Lungenersatzes durch extrakorporale Kohlendioxidentfernung.

3.3.2 Anlage und Aufbau des Extrakorporalen Kreislaufs

Die Anlage eines Extrakorporalverfahrens erfolgte innerhalb der Klinik durch das Ärzteteam der Intensivstation oder extern durch das „Mobile ECMO Team“. Primär wurde in der Regel zuerst eine venovenöse Konfiguration gewählt. Bei Anlage einer ECMO im Rahmen eines kombinierten Lungen- und Kreislaufversagens oder dem Einsatz eines pumpenlosen ECCO₂R-Systems wurde initial ein arteriovenöser oder veno-venoarterieller Aufbau eingesetzt. Trat im Verlauf zur Störung des Gasaustauschs ein Kreislaufproblem hinzu, welches durch Katecholamine nicht beherrschbar war, wurde eine vv-Konfiguration in eine va-Konfiguration umgewandelt.

Als ECCO₂R-Systeme wurden pumpenlose arteriovenöse Systeme, beispielsweise Interventional lung assist (iLA; Fa. Novalung Heilbronn, Deutschland), sowie pumpengetriebene Systeme wie iLA active (Fa. Novalung, Heilbronn, Deutschland), und Homburger Lunge eingesetzt. (SEILER et al., 2017)

Die Extrakorporale Membranoxygenierung erfolgte über 7-Liter-Oxygenatoren, entweder als PLS-Set auf Basis der Cardiohelp-Plattform, Firma Maquet (Rastatt, Deutschland) oder mittels Rotaflow Steuerungseinheit und Rotaflow Pumpe, (Fa. Maquet, Getinge Group, Rastatt, Deutschland)

Die Kanülen wurden in Seldinger-Technik perkutan in das Zielgefäß eingebracht. Die Punktion erfolgte unter sonographischer Bildgebung. Ein Kontroll-Röntgen wurde nach Beendigung der Anlage unmittelbar durchgeführt.

Als ziehende Kanülen wurden 23-French (F)-Kanülen (Länge 38 oder 55cm) der Firma Maquet, als rückführende Wege 19-F-Kanülen, ebenfalls Firma Maquet verwendet. Die eingesetzten Kanülen waren heparinbeschichtet. Bei einigen Patienten wurde alternativ über eine bikavale Doppellumenkanüle (27F oder 31F Avalon Elite, Avalon Laboratories, USA) nur ein Zugang zum Gefäßsystem etabliert.

3.4 Lungentransplantation

Einige der behandelten CF-Patienten befanden sich vor dem Intensivaufenthalt bereits in enger Betreuung durch die hausinterne Mukoviszidose- und Transplantationsambulanz. Diese Patienten waren häufig bereits vor Intensivaufnahme auf die Transplantationsliste aufgenommen. Erkrankte, die bei Aufnahme noch nicht gelistet waren, wurden durch die Transplantationskonferenz des Klinikums kritisch hinsichtlich ihrer Transplantationsmöglichkeit bewertet. Einige dieser Patienten wurden während des Intensivaufenthaltes für eine Transplantation evaluiert und die erforderlichen Untersuchungen durchgeführt. Bei Aufnahme auf die Liste verblieben die Patienten bis zu einer signifikanten klinischen Verbesserung, ihrem Tod oder einem passenden Transplantatangebot auf der Intensivstation.

Bei Eingang eines passenden Angebots und Annahme durch die Kollegen der hiesigen Klinik für Herzgefäß- und Thoraxchirurgie wurden die Patienten zur Operation verlegt. Postoperativ verblieben die Patienten in der Regel 24 Stunden auf der Intensivstation der herzchirurgischen Klinik. Nach Stabilisierung wurden die Patienten auf M501 rückverlegt. Dort erfolgten das weitere postoperative Management und die Behandlung möglicher Komplikationen. Zeitgleich wurde eine intensive physiotherapeutische Beübung durchgeführt. Bei gutem Verlauf wurden die Patienten auf Normalstation verlegt und von dort in die hausärztliche Behandlung entlassen. Die Patienten stellen sich weiterhin zur Kontrolle von Transplantatfunktion und Mukoviszidosestatus in den Spezialambulanzen der Klinik vor.

3.5 Intensivmedizinische Scoring-Systeme

Zur Einschätzung der Krankheitsschwere, zur Prognoseabschätzung und Bewertung des Aufwands der intensivmedizinischen Therapie werden in der Medizin allgemein und der Intensivmedizin im Speziellen Scoring-Systeme verwendet.

Um die Studienpatienten hinsichtlich der Krankheitsschwere zu klassifizieren, wurden der „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS-II) sowie der „Sequential Organ Failure Score“ (SOFA) erhoben.

Die Erstellung des SAPS-Wertes erfolgt auf der pneumologischen Intensivstation als tägliche Routine. Im Rahmen des SAPS entsteht der Punktwert durch Kategorisierung von Merkmalen bei Aufnahme wie Alter des Patienten und Vorerkrankungen, Einschätzung von Vitalparametern wie der Herzfrequenz, des

Blutdrucks oder der Glasgow-Coma-Scale (GCS) sowie aufgrund diverser Laborparameter wie Leukozytenzahl oder Billirubin. (GALL et al., 1984) Für diese Studie wurde der SAPS-II-Wert bei Aufnahme sowie bei Beginn eines ECLS-Verfahrens und auch als Maximalwert im Aufenthalt auf der Intensivstation betrachtet. Der SAPS-II-Wert bewegt sich zwischen 0 Punkten minimal und 163 Punkten maximal. Ein SAPS-Score kleiner 80 scheint laut Literatur mit günstigen Verläufen bei Patienten mit ECLS und septischem Schock vergesellschaftet zu sein. (CHOI et al., 2017)

In Ergänzung zum SAPS-II wurde der SOFA-Score bei Aufnahme der Patienten auf M501 sowie bei ECLS-Therapiebeginn bestimmt. Eigentlich zur Anwendung bei Patienten mit einer Sepsis entwickelt, wird der Score heutzutage wissenschaftlich bei ICU-Patienten unterschiedlichster Genese angewandt. Er betrachtet verschiedene Parameter als Ausdruck der Funktion unterschiedlicher Organsysteme und mündet je nach Ausprägung dieser Parameter in einem Summenwert zwischen 0 und 24 Punkten. (VINCENT et al., 1996)

Tab.3 zeigt die verwendeten Merkmale der Scores sowie ihre Gewichtung im Überblick.

Tabelle 3: SAPS-II und SOFA-Score; Parameter zur Ermittlung von SAPS-II und SOFA Score bei intensivmedizinischen Patienten.

SAPS II		SOFA	
Parameter	Punkte	Organsystem; Parameter	Punkte
Patientenalter (Jahre)	0 – 18	ZNS; Glasgow Coma Scale	0 – 4
Herzfrequenz (bpm)	0 – 11	Lunge; Oxygenierungsindex (mmHg)	0 – 4
Körpertemperatur (°C)	0-3	Kreislauf; MAP (mmHg) / Katecholamindosis	0 – 4
Oxygenierungsindex (mmHg)	0 – 11	Niere; Kreatinin (mg/dl)	0 - 4
Harnstoff (mg/dl)	0 – 10	Leber; Bilirubin (mg/dl)	0 – 4
Diurese (l/d)	0 - 11	Blut; Thrombozytenzahl ($10^3/\text{mm}^3$)	0 – 4
Leukozytenzahl ($10^3/\text{mm}^3$)	0 – 3		
Kalium (mmol/l)	0 – 3		
Natrium (mmol/l)	0 – 5		
Serumbikarbonat (mEq/l)	0 – 6		
Billirubin	0 – 9		
Glasgow Coma Scale	0 – 26		
Vorerkrankungen	0 – 17		
Zuweisung zur ICU	0 - 8		

Abkürzungen: bpm Schläge pro Minute; **MAP** mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)

3.6 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung des Datensatzes wurde das Programm „IBM SPSS Statistics Version 21“ der Firma IBM (IBM Deutschland, Ehningen) genutzt.

Für qualitative Variablen wurden die jeweiligen Häufigkeiten bestimmt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mittels des exakten Testes nach Fischer untersucht. Zur Beschreibung quantitativer Variablen wurden jeweils Mittelwert und Standardabweichung, bei Bedarf auch Minimum und Maximum berechnet. Irrtumswahrscheinlichkeiten für quantitative Variablen wurden mittels t-Test für unabhängige Variablen errechnet. Ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) kleiner 0,05 galt ein Unterschied als signifikant.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv

Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 44 Patienten in die Studie aufgenommen. 28 Patienten wurden mittels eines ECLS-Verfahrens, 16 Patienten mittels konservativer Intensivtherapie behandelt. Das Kollektiv umfasst 25 weibliche (56,8%) sowie 19 männliche (43,2%) Mukoviszidosepatienten im Alter von 30.3 ± 9.2 Jahren. Mit einem BMI von $17.5 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$ lag zumeist ein kachektischer Ernährungszustand vor. Die Grunderkrankung befand sich mit einer obstruktiven Ventilationsstörung bei einer FEV₁ von $33.6 \pm 16.4 \%$ des Solls in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei 20/44 Patienten (45.5%) lag die FEV₁ vor ICU-Aufnahme unter 30%.

Die Aufnahme auf die Intensivstation erfolgte überwiegend aufgrund einer Infektexazerbation der Mukoviszidose bis hin zur Sepsis (37/44, 84.1%). In seltenen Fällen waren ein chronisches Transplantatversagen (CLAD, 3/44, 6.8%), Hämoptysen (3/44, 6.8%) oder ein Spannungspneumothorax (1/44, 2.3%) ursächlich.

In den meisten Fällen lag eine chronische Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (32/44, 78%), selten in Kombination mit *Burkholderia cepacia* (3/44, 7.3%) oder einem *multiresistenten Staphylococcus aureus* (MRSA, 4/44, 9.8%), vor. Meist waren die Erreger der 4MRGN-Klasse (36/44, 83.7%), seltener der 3MRGN-Klasse (4/44, 9.1%) zuzuordnen. Bei 3 Patienten (7%) lag keine Multiresistenz vor.

Die Zuverlegung auf die pneumologische Intensivstation M501 erfolgte in 21/44 Fällen (47.7%) von Intensivstationen externer Krankenhäuser zur spezialisierten Therapie und gegebenenfalls Lungentransplantation. 15/44 Patienten (34.1%) wurden von einer Normalstation der Universitätsklinik des Saarlandes, 5/44 (11.4%) aus der Mukoviszidose-/ LTx-Ambulanz und 3 Patienten (6.8%) direkt aus der Notfallaufnahme übernommen. **Abb. 3** zeigt die Verteilung der Ursprungsstationen bei ECLS- und konservativen Patienten.

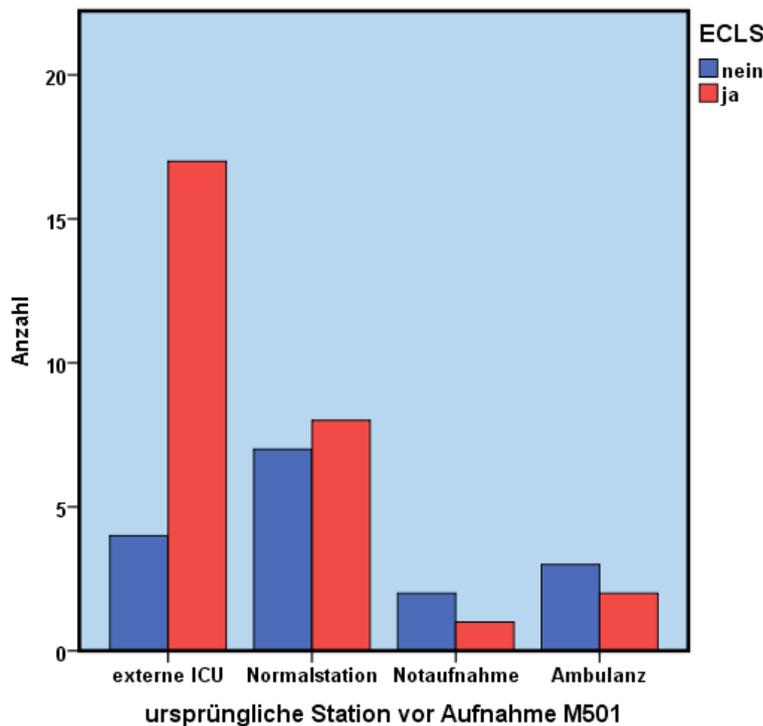


Abbildung 3: Ursprungsstationen der Patienten

Die Patienten wurden überwiegend von externen Kliniken übernommen. (21/44) Die Zuverlegung der restlichen Patienten erfolgte von einer Normalstation der Klinik für Innere Medizin V (UKS, 15/44) sowie in seltenen Fällen direkt aus der Notaufnahme (3/44) oder der Mukoviszidose- und LTx-Ambulanz (5/44). (ECLS-Patienten: 17 x externe ICU, 8 x Normalstation, 1 x Notaufnahme, 2 x Spezialambulanz; konservative Patienten: 4 x externe ICU, 7 x Normalstation, 2 x Notaufnahme, 3 x Spezialambulanz)

4.2 Non-ECLS-Kollektiv

4.2.1 Intensivtherapie

Vor Aufnahme auf die Intensivstation war bei 8 Patienten (50%) eine Langzeitbehandlung mit Sauerstoff (long term oxygen therapy, LTOT) und in einem Fall (6.3%) eine Nicht-Invasive Beatmung (NIV) etabliert.

Während der Intensivtherapie wurden 8 Patienten (50%) intubiert und invasiv beatmet. Ein Patient wurde bereits intubiert und beatmet aus einem externen Krankenhaus übernommen. In 4 Fällen (25%) erfolgte eine Tracheotomie. Die Dauer der Intubation lag bei 7.4 Tagen \pm 9.4, die der mechanischen Beatmung (MV) bei 49.2 \pm 47.6.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kam bei 8 Patienten (50%) eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) zum Einsatz. 9 Patienten (56.3%) erhielten eine medikamentöse Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen.

Über den Verlauf der Intensivtherapie wurden durchschnittlich 3.3 ± 5.5 Erythrozytenkonzentrate (EK/Tag 0.14 ± 0.2) und 0.7 ± 2.3 gefrorenen Frischplasmapräparate (FFP/Tag: 0.07 ± 0.02) transfundiert. Thrombozytenkonzentrate wurden bei Patienten der Non-ECLS-Gruppe nicht eingesetzt. Die durchschnittliche Behandlungsdauer auf der Intensivstation betrug 38.3 Tage (Range 1 – 266 Tage).

4.2.2 Lungentransplantation

Im Non-ECLS-Kollektiv wurden 8/16 Patienten (50%) zur Lungentransplantation gelistet. Davon wurden 5 Patienten prästationär sowie 3 Patienten während der Intensivtherapie notfallmäßig auf die Liste aufgenommen. Von diesen 8 zur LTx gelisteten Patienten erhielten 7 innerhalb des ICU-Aufenthaltes ein Spendeangebot und wurden transplantiert. Eine Patientin konnte ohne Transplantation von der Intensivstation entlassen werden und erhielt im Verlauf eine Organspende. Innerhalb des Non-ECLS-Kollektivs verstarb keiner der Erkrankten auf der Warteliste. 8/16 Patienten wurden nicht zur Lungentransplantation auf die Warteliste aufgenommen. Davon konnten 6 Patienten ohne LTx nach Hause entlassen werden, 2 verstarben im Rahmen des Aufenthaltes. Der Lung Allocation Score (LAS) lag für konservative behandelte Patienten bei 57.3 ± 21.2 Punkten. Die ICU-Wartezeit zur LTx lag für Non-ECLS-Patienten im Mittel bei 9.3 ± 6.6 Tagen. Die beiden post-LTx verstorbenen Patienten wurden 11 und 17 Tage nach ICU-Aufnahme transplantiert.

Einen Überblick über die Patienten, die nicht mittels ECLS behandelt wurden, ist in **Abb. 4** gezeigt.

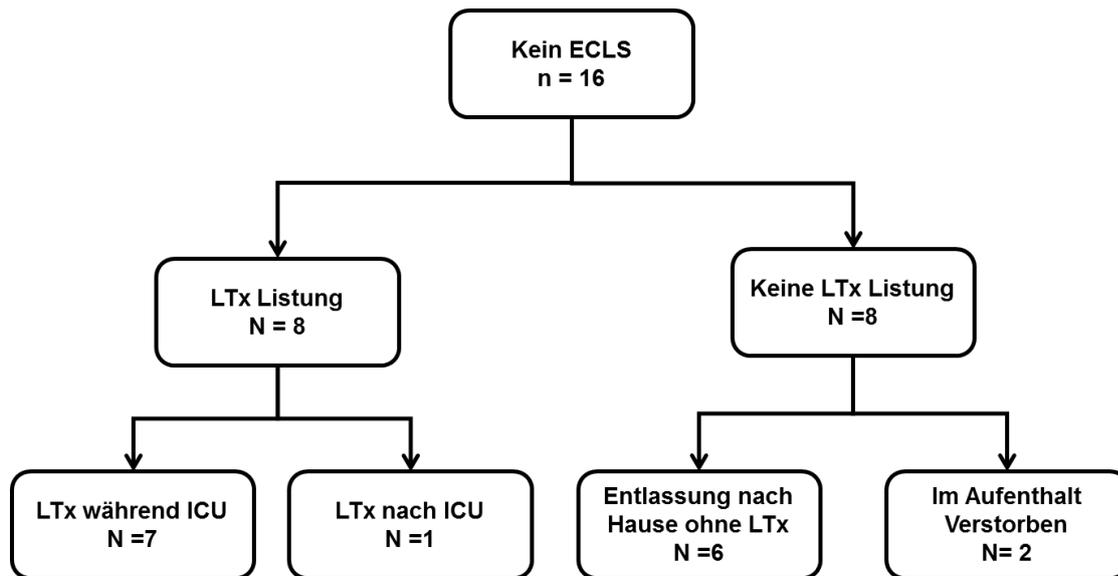


Abbildung 4: Klinischer Verlauf und Lungentransplantation der konservativen Gruppe

Abkürzungen: ECLS Extrakorporale Lungenunterstützung (extracorporeal lung support); LTx Lungentransplantation, ICU Intensivstation (intensive care unit)

16 konservativ behandelte Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Davon wurden 8 Patienten (50%) zur LTx gelistet und 7 während der Intensivtherapie transplantiert. 8 Patienten (50%) wurden nicht auf die Warteliste aufgenommen. Davon verstarben 2 Patienten, 6 wurden nach Hause entlassen.

4.2.3 Krankheitsschwere

Zur Einschätzung der Krankheitsschwere wurden der SAPS- sowie der SOFA-Score herangezogen. Der SAPS betrug im Non-ECLS-Kollektiv bei Aufnahme 23.6 ± 13.7 Punkte. Der maximale SAPS im Aufenthalt lag bei 32.4 ± 12.1 . Mittels des maximalen SAPS-Wertes lässt sich eine prognostizierte Sterblichkeit für die konservative Gruppe von $17.6 \pm 14.7\%$ ermitteln.

Bei Aufnahme lag ein SOFA-Score von 3.8 ± 1.5 Punkten vor. Mit durchschnittlich 2.4 ± 0.9 Punkten war hauptsächlich die pulmonale Symptomatik für die Höhe des SOFA ausschlaggebend. Die Verteilung der SOFA-Punkte nach Organ-Kategorien zeigt **Tab. 3**.

Tabelle 4: SOFA-Score bei Aufnahme auf M501

	Non-ECLS-Kollektiv Mittelwert ± SD	ECLS-Kollektiv Mittelwert ± SD	p
SOFA (Aufnahme)	3.8 ± 1.5	7.3 ± 3.9	< 0.001
- Lunge	2.4 ± 0.9	3.3 ± 0.8	< 0.001
- Niere	0.3 ± 0.6	0.1 ± 0.5	0.293
- Leber	0 ± 0	0.1 ± 0.4	0.184
- Kreislauf	0 ± 0	1.1 ± 1.4	< 0.001
- Blut	0.3 ± 0.6	0.6 ± 0.9	0.121
- ZNS	0.8 ± 1.2	2.2 ± 1.8	0.003
PM (SOFA bei Aufnahme)	3.3 – 7.5 %	15.3 – 22.5 %	< 0.001

Abkürzungen: **SOFA** Sepsis related Organ Failure Score); **PM** prognostizierte Mortalität; **ECLS** Extrakorporale Lungenunterstützung (extracorporeal Lung Support)

Es zeigt sich ein signifikant höherer SOFA-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation für ECLS-therapierte Patienten als Zeichen des höheren Ausmaßes an Organdysfunktion. Bei ECLS-Patienten liegt durchschnittlich zusätzlich zur schwereren Lungenschädigung häufig eine Kreislauf- oder ZNS-Dysfunktion vor, die bei konservativen Patienten zum Aufnahmezeitpunkt nur selten festgestellt wurde.

4.2.4 Überleben

12/16 (75%) der konservativen Gruppe konnten von der Intensivstation entlassen werden. Zwei der während der Intensivbehandlung transplantierten Patienten verstarben postoperativ, fünf Patienten überlebten und wurden entlassen. Eine Patientin, die zur Lungentransplantation gelistet war, verlies die Intensivstation ohne Transplantation und erhielt die Organspende im post-ICU-Verlauf.

Sieben Non-ECLS-Patienten, davon sechs nicht auf der Warteliste, konnten ohne Transplantation von der Intensivstation entlassen werden. Eine Patientin war bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation zweimalig lungentransplantiert, lehnte im Rahmen des Aufenthaltes weitere Intensivmaßnahmen ab und wurde nicht erneut für eine Transplantation in Betracht gezogen. Sie verstarb auf der Intensivstation. Von den nicht zur Transplantation gelisteten Patienten verstarb eine weitere während des Aufenthaltes im Rahmen eines septischen Schocks.

Die ICU-Mortalität innerhalb des Kollektivs liegt für im Aufenthalt transplantierte Patienten bei 2/7 (28.6%) sowie für nicht im Aufenthalt transplantierte Patienten bei 2/9 (22.2%).

Von den Patienten, die aus der Intensivbehandlung entlassen werden konnten, verstarb eine nicht transplantierte Patientin binnen eines Jahres. Die übrigen Erkrankten waren zum Zeitpunkt der Studie, soweit nachzuvollziehen, noch am Leben.

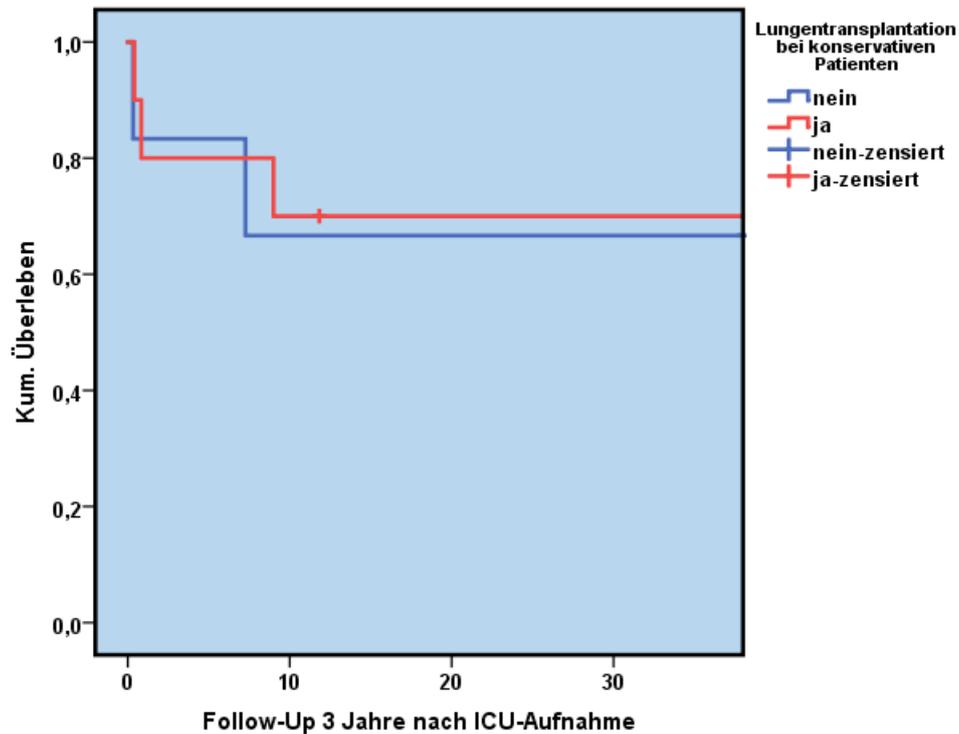


Abbildung 5: Überleben der konservativen Gruppe in Abhängigkeit einer Lungentransplantation; $p=0.84$

Acht Patienten der konservativen Gruppe wurden zur Lungentransplantation gelistet. Davon konnte ein Patient die ICU ohne LTx verlassen. Von den sieben durchgeführten Transplantationen verstarben zwei Patienten post-LTx auf ICU, fünf konnten entlassen werden. Von den acht nicht zur LTx gelisteten Patienten verstarben zwei während des Intensivaufenthaltes.

4.3 ECLS-Kollektiv

4.3.1 Intensivtherapie

Im Vorfeld der Intensivaufnahme wurden acht Patienten (28.6%) mittels LTOT und neun (32.1%) mittels NIV behandelt.

Bei Übernahme aus einem externen Krankenhaus waren 14 Patienten (50%) bereits intubiert. Insgesamt erfolgte eine Intubation bei allen aufgenommenen Mukoviszidosepatienten. Davon wurden 21 im Verlauf tracheotomiert. Die mittlere Intubationsdauer lag bei 17.0 ± 19.9 Tagen, die Dauer der mechanischen Beatmung bei 55.6 ± 97.4 Tagen.

In 23 Fällen (82.1%) wurde eine CVVHD, bei 26 (92.9%) eine medikamentöse Kreislaufunterstützung benötigt.

Mit im Schnitt 27.4 ± 29.0 Erythrozytenkonzentraten (EK/Tag 0.8 ± 1.5), 5.2 ± 7.1 Frischplasmapräparaten (FFP/Tag: 0.2 ± 0.4) und 4.5 ± 7.8 Thrombozytenkonzentraten (TK/Tag: 0.2 ± 0.5) war ein hoher Einsatz an Blutprodukten zu verzeichnen. Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug 69.9 Tage (Range 4 – 267).

4.2.2 ECLS

Von den 28 Patienten der ECLS-Gruppe wurde bei 22 Patienten (78.6%) eine reine Extrakorporale Membranoxygenierung und bei 18 Patienten (64.3%) mitunter eine extrakorporale Kohlendioxidentfernung eingesetzt. In 12 Fällen erfolgte bei ECCO₂R-Versagen eine Eskalationstherapie mittels ECMO. (9 x ILA, davon 6 Fälle ohne nachfolgende ECMO; 4 x Homburger Lunge, 4 x PALP, 1 x A-Lung). Bei Aufnahme auf M501 war bei drei Patienten bereits eine ECMO sowie bei zwei Patienten ein ECCO₂R-System etabliert.

Tabelle 5: Blutgasanalyse bei Anlage der Extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren

	ECCO₂R-Anlage	ECMO-Anlage
	Mittelwert ± SD	Mittelwert ± SD
	N = 9	N = 17
FiO₂	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2
pO₂	99.7 ± 54.1	94.9 ± 41.4
pCO₂	101.2 ± 48.2	96.9 ± 39.6
pH	7.28 ± 0.14	7.2 ± 0.2
Bikarbonat	40.1 ± 11.8	29.6 ± 8.3
Base Excess	15.3 ± 10.6	6.4 ± 10.1
Oxygenierungsindex	146.4 ± 80.6	107.5 ± 43.3

Abkürzungen: **FiO₂** inspiratorische Sauerstoffkonzentration; **pO₂** Sauerstoffpartialdruck; **pCO₂** Kohlendioxidpartialdruck; **ECCO₂R** extrakorporale Kohlendioxidentfernung; **ECMO** extrakorporale Membranoxygenierung

Bei Anlage der ECLS-Verfahren lagen schwere Lungenschädigungen mit eskalierten Beatmungsbedingungen vor. Patienten, die ein ECCO₂R-System erhielten, hatten durchschnittlich einen geringfügig höheren, arteriellen Kohlendioxidpartialdruck. Patienten, die mittels ECMO behandelt wurden, zeigten bei Anlage des Verfahrens im Mittel einen gravierend beeinträchtigten Gasaustausch. Für alle Patienten konnte bei ECLS-Beginn eine respiratorische Azidose festgestellt werden.

Tab. 2 stellt die letzten Blutgasanalysen vor ECCO₂R- bzw. ECMO-Anlage dar. Es zeigt sich bei Anlage der ECCO₂R eine starke Hyperkapnie bei maßgeblicher respiratorischer Azidose und intensiver Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO₂) von 0.7 ± 0.2. Die mittlere Behandlungsdauer mittels ECCO₂R lag bei 9.6 ± 7.8 Tagen (Range: 1 Tag – 23 Tage). Bei Beginn der extrakorporalen Kohlendioxidentfernung waren die Patienten durchschnittlich bereits 11.5 ± 24.9 Tage invasiv beatmet. Im Falle eines ECCO₂R-Versagens kam es in zwölf Fällen zur Eskalation zur ECMO. Die mittlere ECCO₂R-Dauer dieser Patienten war 6.8 ± 7.1 Tage, wobei in zwei Fällen die ECMO-Anlage binnen weniger Stunden nach ECCO₂R-Start noch am gleichen Tag erfolgte. Für transplantierte, reine ECCO₂R-Patienten betrug die ECCO₂R-Dauer 15, 19 und 6 Tage, wobei zwei dieser Patienten 61 und 14 Tage nach der Transplantation verstarben.

Zum Zeitpunkt der Etablierung der ECMO lag eine schwere Oxygenierungsstörung bei einem Horovitzindex von 107.5 ± 43.3 unter eskalierter Beatmung mit einer FiO₂ von 0.9 ± 0.2 und respiratorischer Azidose vor. Bei ECMO-Beginn fand sich somit trotz intensiverer Beatmung eine schlechtere Oxygenierung als bei ECCO₂R-Beginn. Folgt man der ARDS-Einteilung mittels Horovitz-Quotienten

bestehen bei ECMO-Beginn in einem Fall mit einem OI zwischen 201 und 300 mmHg ein leichtes, bei acht Patienten (47.1%) mit einem OI < 200 mmHg ein moderates und bei acht Patienten mit einem OI < 100 mmHg ein schweres Lungenversagen. Bei Anlage der ECMO erfüllten fünf Patienten (29.4%) die Kriterien einer Mortalität von größer 50% laut ELSO (OI < 150 mmHg bei FiO₂ > 90%). In diesem Fall empfiehlt die ELSO, ECLS zu erwägen. Zwölf Patienten (70,6%) hatten gemäß ELSO eine erwartete Mortalität von größer 80 % (OI < 100 mmHg bei FiO₂ > 90%). Bei dieser Konstellation sieht die ELSO ein ECLS-Verfahren als indiziert an. Somit erfüllte jeder Patient, für den ein Oxygenierungsindex bei ECMO-Anlage vorlag, die ELSO-Kriterien einer prognostizierten Sterblichkeit von mindestens 50%.

Die ECMO-Dauer betrug im Mittel 29.8 ± 25.5 Tage und bewegte sich zwischen einem Tag als Minimum und 105 Tagen als maximaler Therapiedauer. Zu Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung betrug die Dauer der durchgeführten kontrollierten Beatmung 13 ± 23.8 Tage. Die durchschnittliche ECMO-Dauer bis zu Transplantation betrug 25.8 ± 25.5 Tage für alle transplantierten ECLS-Patienten. Für verstorbene, transplantierte ECLS-Patienten lag sie bei 29.6 ± 19.1 Tagen, für von ICU entlassene, transplantierte Patienten bei 23.0 ± 12.3 Tagen. (p 0.493) Nicht-transplantierte ECMO-Patienten wurden im Mittel 26.1 ± 24.3 Tage ECLS-therapiert.

In 19 Fällen erfolgte die Anlage der ECMO auf M501, bei 3 Patienten wurde das Verfahren bereits extern etabliert.

Die initiale Kanülierung wurde bei 21 Patienten veno-venös sowie einmal venoarteriell durchgeführt. Bei einem Patienten wurde bei progressivem Kreislaufversagen eine vv-Kanülierung zu einem va-Setting eskaliert.

4.2.3 Lungentransplantation

25/28 (89.3%) der ECLS-Patienten wurden zur Lungentransplantation gelistet. Davon erfolgte die Listung in 12 Fällen (48%) vor, in 13 Fällen (52%) während der Behandlung auf der Intensivstation (High-Urgency-Listung). Von diesen 25 gelisteten Patienten konnten 14 (56%) im Aufenthalt einer Lungentransplantation zugeführt werden. Bei 2 Fällen handelte es sich um eine Retransplantation bei chronischem Versagen der ersten Transplantatlunge. 9 Patienten verstarben auf der Warteliste. 2 Patienten konnten ohne Transplantation von ECLS entwöhnt werden, wovon ein Patient im Verlauf lungentransplantiert wurde.

Transplantierte ECLS-Patienten verblieben von ICU-Aufnahme bis zur Transplantation durchschnittlich 43.4 ± 27.4 Tage auf der Intensivstation. Mit 54.1 ± 21.7 Tagen war die ICU-Wartezeit für post-LTx verstorbene Patienten länger als 32.7 ± 29.8 Tage für Patienten, die von ICU entlassen werden konnten. ($p = 0.007$)

3 Patienten konnten nicht auf die Transplantationsliste aufgenommen werden. Davon verstarben 2 Patienten während des Aufenthaltes. 1 Patientin konnte von ECLS entwöhnt und ohne Transplantation entlassen werden.

Der mittlere Lung Allocation Score des ECLS-Kollektivs lag bei 86.8 ± 15.0 .

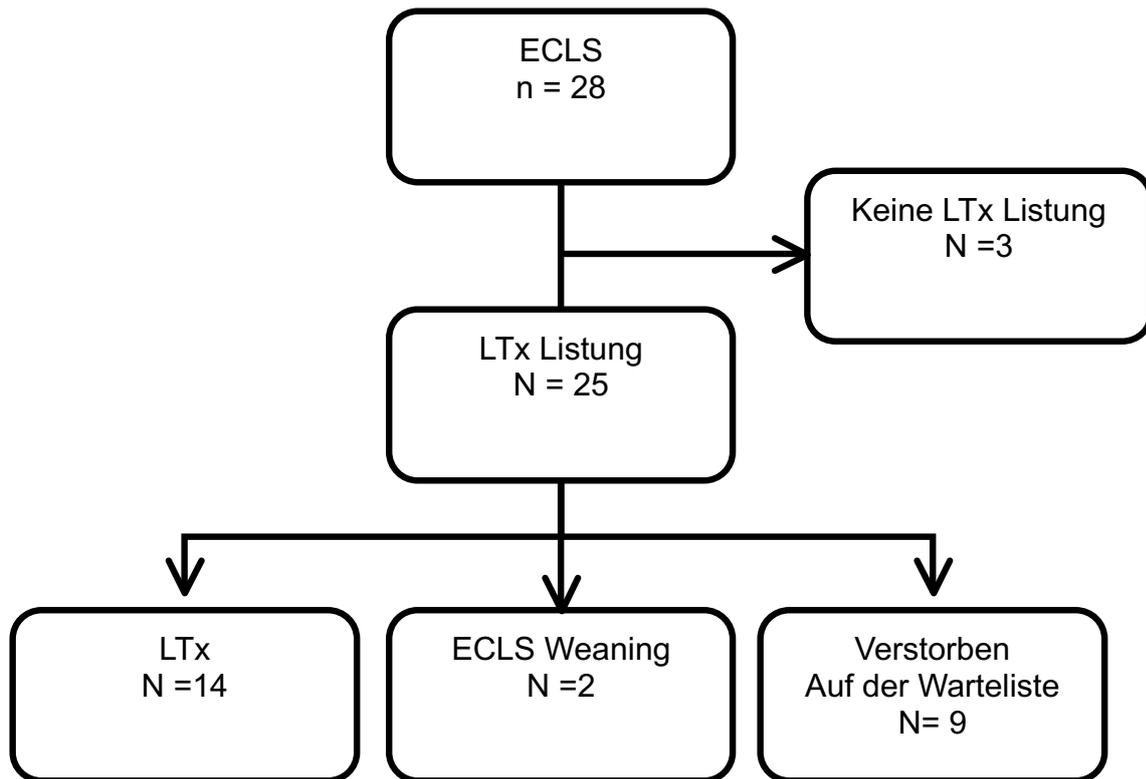


Abbildung 6: Klinischer Verlauf und Lungentransplantation der ECLS-Gruppe

Abkürzungen: ECLS Extrakorporale Lungenunterstützung (extracorporeal lung support); LTx Lungentransplantation

28 ECLS-Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 25 zur LTx gelistet, 3 Patienten konnten nicht auf die LTx-Warteliste aufgenommen werden. Insgesamt wurden innerhalb des Kollektivs 14 Transplantationen mit einer post-LTX-ICU-Sterblichkeit von 50% durchgeführt. 9 Patienten verstarben auf der Warteliste. 2 Patienten konnten initial ohne LTx von ECLS entwöhnt werden.

4.3.4 Krankheitsschwere

Die Abschätzung der Krankheitsschwere erfolgte im ECLS-Kollektiv ebenfalls mittels SAPS und SOFA. Bei Aufnahme betrug der SAPS 29.3 ± 10.2 Punkte. Im Verlauf kam es zu einer Verschlechterung der Patienten und einem SAPS bei Anlage des ECLS-Verfahrens von 39.3 ± 10.9 Punkten. Der höchste SAPS im Verlauf des Aufenthalts bei ECLS-Patienten lag bei 53.9 ± 11.4 Punkten. Aus diesem maximalen SAPS lässt sich eine Mortalitätswahrscheinlichkeit von 53.4 ± 22.7 % errechnen.

Der SOFA-Score lag bei Aufnahme im ECLS-Kollektiv bei 7.3 ± 3.9 Punkten. Auch hier zeigte sich die klinische Verschlechterung der Patienten in den weiteren dargestellten Werten. Der SOFA bei Anlage des ECCO₂R-Verfahrens betrug 8.5 ± 3.4 und bei Anlage der ECMO 11.0 ± 2.7 Punkte. Wie im Non-ECLS-Kollektiv war auch hier das pulmonale Versagen führend. Jedoch zeigten sich auch in den anderen untersuchten Organsystemen gravierende Störungen.

Durchschnittlich zeigt sich eine Verschlechterung des SOFA von Aufnahme bis zum ECCO₂R-Start von 1.25 Punkten und bis zur ECMO von 3.5 Punkten. Einer Studie von Ferreira et al. zu Folge ist ein Anstieg des SOFA-Scores um 2 Punkte mit einer Erhöhung der Mortalität um > 50% vergesellschaftet.

Tabelle 6: SOFA-Score bei Anlage der Extrakorporalen Lungenunterstützung

	ECCO₂R-Anlage Mittelwert \pm SD	ECMO-Anlage Mittelwert \pm SD
SOFA	8.5 ± 3.41	11.0 ± 2.98
- Lunge	3.33 ± 0.71	3.41 ± 0.62
- Niere	0.07 ± 0.27	0.5 ± 0.71
- Leber	0.21 ± 0.8	0.28 ± 0.67
- Kreislauf	1.79 ± 1.42	2.17 ± 1.25
- Blut	0.64 ± 1.0	0.94 ± 0.87
- ZNS	3.64 ± 0.93	3.89 ± 0.47

Abkürzungen: **SOFA** Sepsis related Organ Failure Score, **ECCO₂R** extrakorporale Kohlendioxidfernung; **ECMO** Extrakorporale Membranoxygenierung

Durchschnittlich fand sich bei Anlage einer ECMO ein etwas höherer SOFA-Score als bei Anlage eines ECCO₂R-Verfahrens. Das Ausmaß der Lungenschädigung sowie der ZNS-Beeinträchtigung war bei Anlage beider Systeme ähnlich hoch. Bei ECMO-Patienten lag zum Anlagezeitpunkt im Mittel eine schwerere Kreislauf- und renale Dysfunktion als bei ECCO₂R-Patienten vor.

4.3.5 Überleben

Das ECLS-Kollektiv zeichnete sich insgesamt durch eine hohe Sterblichkeit aus. Von 28 Patienten sind 18 (64.3%) im Aufenthalt verstorben. Von diesen initial verstorbenen Patienten waren 5 mittels ECCO₂R, 4 mittels ECMO und 9 mit einer Eskalationsbehandlung von ECMO nach ECCO₂R behandelt. Innerhalb dieser verstorbenen Gruppe verstarben 9 Patienten auf der Warteliste zu Transplantation, 7 nach durchgeführter Lungentransplantation sowie zwei nicht auf die Liste aufgenommene Patienten. Patienten, die nach der Transplantation verstorben sind, überlebten durchschnittlich 23.7 ± 27.6 Tage post-LTx (Minimum: 3 Tage, Maximum 62 Tage)

10 Patienten (35.7%) konnten lebend aus dem initialen Intensivaufenthalt entlassen werden. Innerhalb dieser Gruppe kamen ein (1) reines ECCO₂R-Verfahren, 6 ausschließliche ECMO-Behandlungen und drei (3) Eskalationstherapien zum Einsatz. Sieben dieser überlebenden Patienten erhielten innerhalb des Intensivaufenthaltes und einer im post-ICU-Verlauf eine Lungentransplantation. Eine Patientin wurde im Verlauf nach Intensivstation noch nicht transplantiert und befindet sich zum Zeitpunkt der Studie noch am Leben (38.2 Monate post-ICU). Eine Patientin verstarb binnen kurzer Zeit nach Entlassung im Rahmen eines erneuten Intensivaufenthaltes. Die verbliebenen 8/10 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie mit einer Spannweite von 22.8 bis 133.9 Monaten post-ICU noch am Leben. Von diesen 9 ECLS-Patienten, die eine ECMO erhielten, lies sich für 6 Patienten ein Horovitzindex bei ECMO-Anlage evaluieren (3 fehlend wegen externer Anlage). Dieser lag im Mittel bei 110.6 ± 30.8 . Der ARDS-Einteilung gemäß lag bei diesen 6 Patienten in 4 Fällen eine moderate Lungenschädigung mit einem OI < 200 mmHg sowie bei 2 Patienten ein schweres Lungenversagen mit einem OI < 100 mmHg vor. **Tab. 6** zeigt Charakteristika und den klinischen Verlauf der 10 überlebenden Patienten.

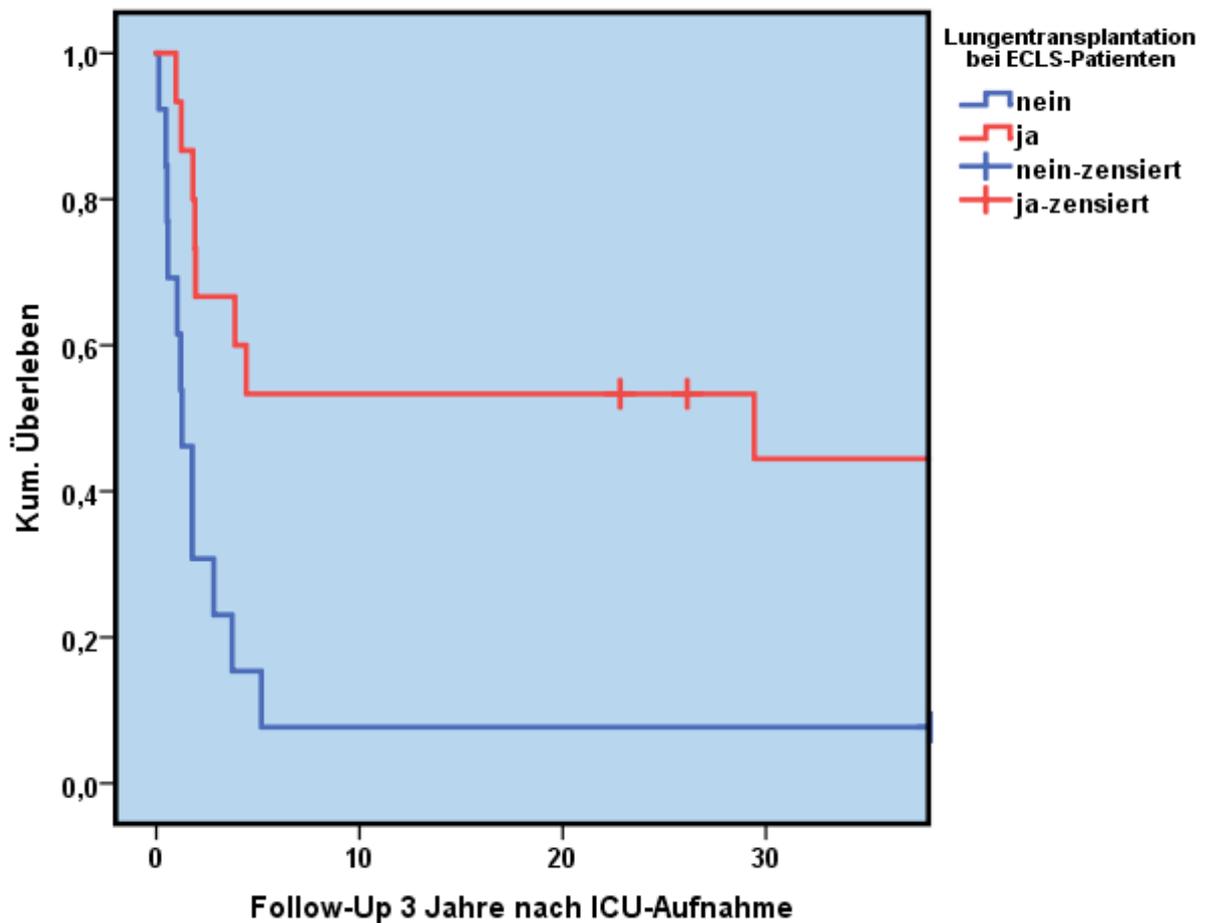


Abbildung 7: Überleben der ECLS-Gruppe in Abhängigkeit einer Lungentransplantation; $p = 0.004$

3 Patienten der ECLS-Gruppe konnten nicht auf die Transplantationsliste aufgenommen werden, 2 dieser Patienten verstarben während der Intensivtherapie, 1 wurde nach Hause entlassen. 25 Patienten wurden auf die Warteliste aufgenommen, 9 verstarben auf der Warteliste. In der Folge wurden 14 Lungentransplantationen durchgeführt. 6 Patienten verstarben nach der LTx, einer währenddessen. 7 Patienten konnten nach durchgeführter LTx von der ICU entlassen werden. In 2 Fällen gelang ein Weaning von ECLS ohne LTx.

Tabelle 7: Patientencharakteristika und klinischer Verlauf überlebender ECLS-Patienten

	Name	Aktueller Status	ICU-Dauer	letzter Kontakt (Monate)	ECLS	Aufnahmegrund	LTX	SAPS (Aufn.)	Max. SAPS	PM max. SAPS (%)	SOFA (Aufn.)	SOFA ECCO2R-Beginn	SOFA ECMO-Beginn
1	S., J.	Am Leben	81	133.9	ILA	Infektexazerbation	i.A.	15	57	61.9	2	9	/
2	B., A.	Am Leben	100	26.1	HomLung, ECMO	Infektexazerbation	i.A.	22	40	24.7	5	13	13
3	S., C.	Am Leben	199	22.8	ECMO, ILA, ECMO	Spannungs-pneumothorax	i.A.	22	42	28.6	11	9	/
4	H., D.	Am Leben	58	45.4	PALP, ECMO	CLAD	ReTx im Verlauf	13	40	24.7	5	/	9
5	P., M.	Am Leben	47	56.9	ECMO	Hämoptysen	i.A.	13	45	34.8	3	/	11
6	J., W.	Am Leben	89	59.3	ECMO	Infektexazerbation	i.A.	31	54	55.3	5	/	11
7	M., S.	Am Leben	267	76.5	ECMO	CLAD	ReTx im Aufenthalt	24	50	46.1	5	/	8
8	C., J.	Am Leben	54	38.2	ECMO	Infektexazerbation	Keine	29	41	26.6	10	/	/
9	J., M.	Verstorben	146	29.4	ECMO	Infektexazerbation	i.A.	39	61	70.0	1	/	10
10	E., V.	verstorben	17	5.2	ECMO	Infektexazerbation	keine	43	48	42.1	10	/	/

Abkürzungen: ICU Intensivstation (intensive care unit), **ECLS** Extrakorporale Lungenunterstützung (extracorporeal lung support), **LTX** Lungentransplantation; **ReLTX** erneute Lungentransplantation bei Z.n. Lungentransplantation; **SAPS** Simplified Acute Physiology Score; **PM** Prognostizierte Mortalität; **SOFA** Sepsis-related Organ Failure Score; **ECCO₂R** Extrakorporale Kohlendioxidentfernung; **ECMO** Extrakorporale Membranoxygenierung ; **ILA** Interventional Lung Assist; **HomLung** Homburger Lunge, **PALP** pump assisted lung assistent; **CLAD** Chronisches Transplantatversagen (chronic lung allograft dysfunction); **i.A.** im Aufenthalt, **Aufn.** Aufnahme

4.3.6 ECLS und Sepsis

Mit 24/28 liegt die Inzidenz der Infektexazerbationen bis zur Sepsis als Ursache für die ICU-Aufnahme im ECLS-Kollektiv bei 85.6%. Mit 12/18 Fällen (66.7%) stellt sie innerhalb des Kollektivs darüber hinaus die häufigste Todesursache dar. Die 12 mit Sepsis aufgenommenen, aber nicht im Rahmen der Sepsis verstorbenen Patienten, verstarben an einer Mesenterialischämie (1 Fall), einer unbeherrschbaren Blutung (1 Fall), einer intrakraniellen Blutung (3 Fälle) oder im Rahmen der Lungentransplantation (1 Fall). Die verbleibenden 6 mit einer Sepsis aufgenommenen Patienten überlebten den ICU-Aufenthalt.

Zur Abschätzung des Ausmaßes der Sepsis wurden bei Anlage der ECMO sowie vor der Lungentransplantation sowie als Maximalwert im Aufenthalt die Leukozytenzahl und das C-reaktive Protein (CRP) als Inflammationsmarker bestimmt. Das CRP zeigte sich bei ECMO-Anlage bei verstorbenen ECLS-Patienten mit 192.8 ± 97.8 im Mittel signifikant höher als bei entlassenen ECLS-Patienten mit 82.1 ± 51.5 durchschnittlich. ($p = 0.003$). Ein Grenzwert, der verstorbene und überlebende Patienten einteilt, konnte nicht ermittelt werden. Das CRP vor Transplantation als auch die Leukozytenzahl vor Transplantation sowie die Maximalwerte zeigten keine signifikante Unterschiede. (s. Tab. 8)

4.4 Vergleich verstorbener und entlassener ECLS-Patienten

18/28 (64.3%) Patienten des ECLS-Kollektivs sind im Rahmen des Intensivaufenthaltes verstorben. In 2 Fällen verstarb der Patient ohne vorher auf die Listung zur Lungentransplantation aufgenommen zu werden. 9 Patienten (50%) verstarben auf der Warteliste und ein Patient (2.1%) während sowie 7 Patienten (38.9%) nach der Lungentransplantation.

In der Mehrzahl der Fälle lag als Todesursache ein septischer Schock vor (12/18; 66.7%). Ein Patient verstarb im Rahmen einer Mesenterialischämie (1/18; 5.6%) post-transplantationem. Bei einem Patienten (5.6%) lag eine diffuse thorakale und abdominelle Blutung mit Ausbildung eines abdominellen Kompartements vor. Drei Patienten (16.7%) erlitten im Verlauf eine intrakranielle Blutung. In einem Fall verstarb der Patient im Rahmen eines septischen Multiorganversagens während der Lungentransplantation.

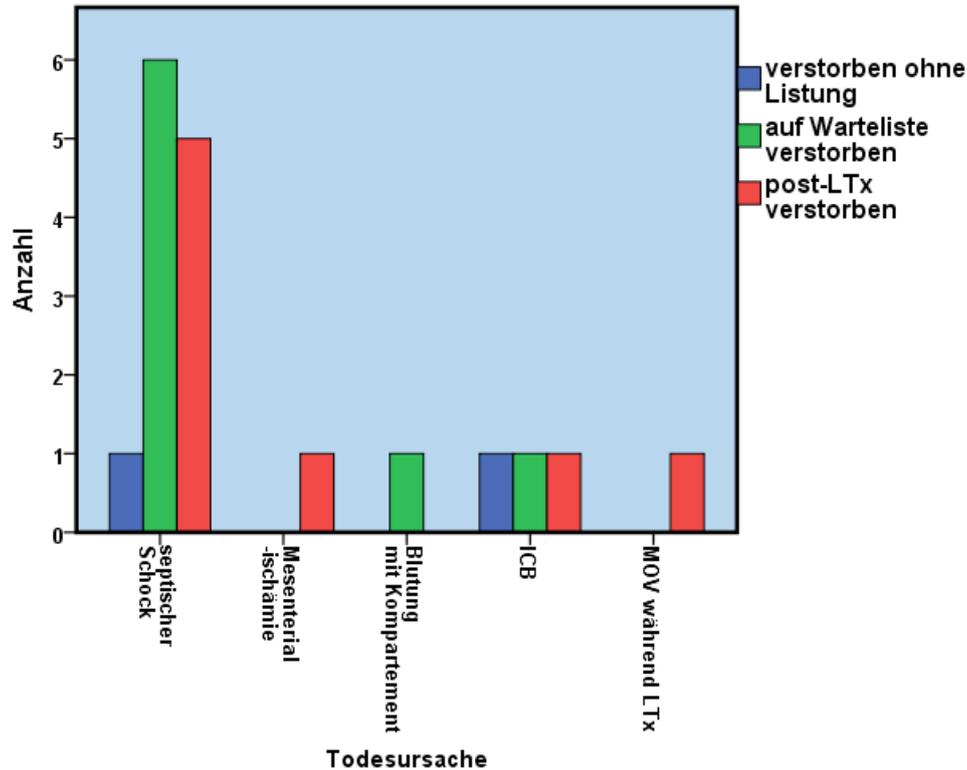


Abbildung 8: Todesursachen innerhalb des ECLS-Kollektivs

Innerhalb des ECLS-Kollektivs war die nicht kontrollierbare Sepsis mit Schock die führende Todesursache (12/18). Eine ICB als Todesursache lag in 3 Fällen vor. Selten verstarben die Patienten im Rahmen einer Mesenterialischämie oder einer unkontrollierbaren abdominalen Blutung mit Kompartementsyndrom. Ein Patient verstarb während der Lungentransplantation im Multiorganversagen. **Abkürzungen:** ICB Intrakranielle Blutung

Vergleicht man die verstorbenen und entlassenen ECLS-Patienten, sind entlassene Patienten bei Aufnahme mit 25.9 ± 6.7 Jahren signifikant jünger als verstorbene Patienten mit 37.7 ± 10.7 Jahren. ($p = 0.048$) Weiterhin verblieben überlebende Patienten mit im Mittel 105.8 ± 37.1 Tagen deutlich länger auf der Intensivstation als verstorbene Patienten (49.9 ± 37.2 ; $p = 0.015$). Der SOFA-Score bei Aufnahme ($p = 0.029$) sowie der maximale SAPS-Wert (0.031) unterschieden sich in den beiden Gruppen signifikant. (s. **Tab. 8**)

Von 17 ECLS-Patienten, die von einer externen Intensivstation zu verlegt wurden, verstarben 12 (70.6%). Patienten, die von einer Einheit des eigenen Klinikums übernommen wurden, verstarben in 6/11 Fällen (54.5%).

Patienten mit einem Horowitz-Index < 100 mmHg sind in 6/8 (75%), solche mit einem Horowitz-Index zwischen 100 und 199 mmHg in 4/8 Fällen (50%) verstorben.

Die Rate multiresistenter gramnegativer Erreger (MRGN) liegt bei verstorbenen ECLS-Patienten bei 16/18 (88.9%), bei entlassenen ECLS-Patienten bei 9/10 (90%). **Abb. 14** zeigt die Erregerverteilung innerhalb der ECLS-Gruppe, **Tab. 8** weitere Unterschiede der betrachteten Merkmale.

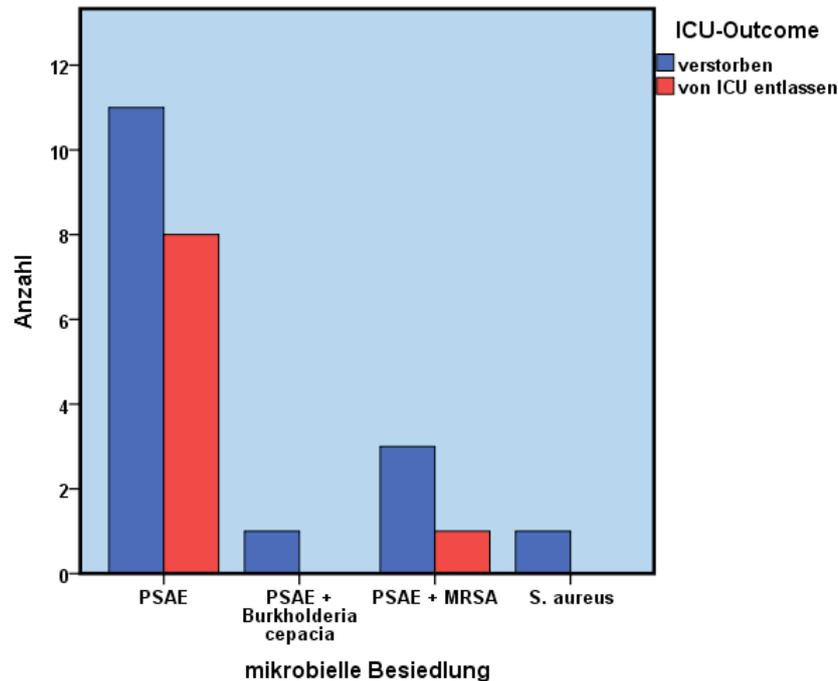


Abbildung 9: Erregersituation innerhalb des ECLS-Kollektivs

Abkürzungen: PSAE *Pseudomonas aeruginosa*

Bei 25/28 ECLS-Patienten lag eine pulmonale Besiedlung mit pathogenen, gramnegativen Mikroorganismen wie *Pseudomonas aeruginosa* vor. Bei der Mukoviszidose gefürchtete Keime wie Vertreter des *Burkholderia-cepacia*-Komplexes wurden nur bei einem Patienten gefunden.

Im ECLS-Kollektiv waren 13 Patienten notfallmäßig auf die Warteliste aufgenommen worden. Davon verstarben 7 Patienten, 6 überlebten den Aufenthalt. Der LAS-Score entlassener Patienten betrug 81.9 ± 19.74 , für verstorbene ECLS-Patienten lag er bei 91.1 ± 2.9 Punkten. ($p = 0.291$). Die ECMO-Dauer bis zur Transplantation lag für überlebende Patienten bei 23.0 ± 12.3 Tagen und für verstorbene Mukoviszidoseerkrankte bei 29.6 ± 19.1 Tagen ($p = 0.493$). Die ICU-Wartezeit von verstorbenen Patienten der Interventionsgruppe war mit 54.1 ± 21.7 Tagen kürzer als diese von ICU entlassener Patienten mit 32.7 ± 29.8 Tagen. ($p = 0.07$)

Tabelle 8: Charakteristika und Outcome verstorbener und entlassener ECLS-Patienten

	Verstorbene ECLS- Patienten, n = 18 Mittelwert ± SD/ n (%)	Entlassene ECLS- Patienten, n = 10 Mittelwert ± SD / n (%)	p
<u>Patientencharakteristika</u>			
Männliches Geschlecht	5 (27.8)	5 (50)	0.412
Alter bei Aufnahme (Jahre)	37.7 ± 10.7	25.9 ± 6.69	0.048
BMI (kg/m ²)	18.5 ± 4.8	16.42 ± 3.07	0.232
FEV ₁ (% vom Soll)	32.4 ± 14.33	34.7 ± 23.5	0.763
FEV ₁ < 30%	8 (44.4)	6 (60)	0.695
ICU-Dauer (d)	49.9 ± 37.2	105.8 ± 37.12	0.015
LTOT vor ICU	5 (27.8)	3 (30)	1.0
NIV vor ICU	5 (27.8)	4 (40)	0.677
<u>Scores</u>			
SAPS bei Aufnahme	31.12 ± 9.96	26.1 ± 10.25	0.239
SAPS bei ECMO In	37.1 ± 16.1	25.4 ± 19.3	0.140
SAPS bei ECCO ₂ R-In	32.4 ± 10.3	19.6 ± 12.4	0.286
Maximaler SAPS	57.4 ± 11.9	47.8 ± 7.5	0.031
SOFA bei Aufnahme	8.1 ± 3.9	5.7 ± 3.5	0.029
SOFA bei ECMO-In	11.3 ± 3.1	10.3 ± 1.8	0.472
SOFA bei ECCO ₂ R-In	8.7 ± 2.9	8 ± 5.0	0.744
<u>Aufnahme von</u>			
Notaufnahme	0 (0)	1 (10)	0.370
Normalstation	4 (22.2)	4 (40)	0.400
Externe ICU	12 (66.7)	5 (50)	0.444
Ambulanz	2 (11.1)	0 (0)	0.524
<u>Erregersituation</u>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11 (61.1)	8 (80)	0.417
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Burkholderia cepacia</i>	1 (5.6)	0 (0)	1.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + MRSA	3 (16.7)	1 (10)	1.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (5.6)	0 (0)	1.0
<u>Multiresistenz</u>			
3MRGN	2 (11.1)	0 (0)	0.524
4MRGN	14 (77.8)	9 (90)	0.626
<u>OI bei ECMO In</u>			
> 200 mmHg	1 (5.6)	0 (0)	1.0
100 – 199 mmHg	4 (22.2)	4 (40)	0.4
< 99 mmHg	6 (33.3)	2 (20)	0.669

ECLS

Reine ECCO ₂ R	5 (27.8)	1 (10)	0.375
Reine ECMO	4 (22.2)	6 (60%)	0.097
ECMO nach ECCO ₂ R	9 (50)	3 (30)	0.434
Dauer Intubation bis ECCO ₂ R-Beginn (d)	12.0 ± 27.44	9 ± 9.5	0.857
Dauer Intubation bis ECMO-Beginn	7.7 ± 7.6	20.7 ± 36.04	0.218
ECCO ₂ R-Dauer bis ECMO (bei Eskalation)	8.0 ± 7.5	3 ± 5.2	0.316
Dauer ECMO-Beginn bis LTx (d)	29.6 ± 19.1	23.0 ± 12.3	0.493

Lungentransplantation

HU-Listung	7 (38.9)	6 (60%)	0.433
keine LTx	11 (61.1)	2 (20)	0.043
LTx im ICU-Aufenthalt	7 (38.9)	7 (70)	0.236
LTx im post-ICU-Verlauf	0 (0)	1 (10)	0.357
LAS	81.9 ± 19.74	91.1 ± 2.9	0.291
ICU-Wartezeit bis LTx (d)	54.1 ± 21.7	32.7 ± 29.8	0.07

ECLS und Sepsis

Sepsis-Inzidenz	18 (100)	6 (60)	0.346
Leukozytenzahl bei ECMO-Anlage	21.6 ± 19.8	14.3 ± 4.2	0.221
CRP bei ECMO-Anlage	192.8 ± 97.8	82.1 ± 51.7	0.003
Leukozytenzahl bei LTx	33.7 ± 25.4	18.6 ± 14.7	0.199
CRP bei LTx	130.3 ± 111.5	89.4 ± 31.2	0.371
Max. Leukozytenzahl	43.8 ± 18.4	38.8 ± 15.3	0.475
Max. CRP	300.5 ± 88.3	243.5 ± 105.5	0.144

Abkürzungen: BMI Body-Mass-Index; FEV1 forcierte Einsekundenkapazität (forced expiratory Volume in 1 second), LTOT Langzeitsauerstofftherapie (long term oxygen therapy), NIV Nichtinvasive Beatmung; SAPS Simplified Acute Physiology Score, SOFA Sequentiell Organ Failure Score; MRGN Multiresistente Gram Negative Erreger, OI Oxygenierungsindex, LTx Lungentransplantation; CRP C-reaktives Protein

4.5 Vergleiche zwischen dem ECLS- und Non-ECLS-Kollektiv

4.5.1 Krankheitsschwere

Während sich für den SAPS bei Aufnahme kein signifikanter Unterschied feststellen lässt, findet sich ein solcher beim Vergleich des maximalen SAPS-Wertes für die 2 betrachteten Gruppen. Der höchste SAPS liegt hier mit 53.9 ± 11.4 Punkten in der ECLS-Gruppe signifikant höher als in der konservativ behandelten Gruppe. ($p < 0.001$) Orientierend am maximalen SAPS errechnet sich eine Sterblichkeitswahrscheinlichkeit bei Non-ECLS-Patienten von $17.7 \pm 14.7\%$, bei ECLS-Patienten von $53.4 \pm 22.7\%$. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied. ($p < 0.001$)

Der untersuchte SOFA-Score bei Aufnahme liegt mit einem Wert von 7.3 ± 3.9 signifikant höher bei ECLS- als bei Non-ECLS-Patienten mit einem SOFA von 3.8 ± 1.5 Punkten ($p = 0.001$).

Die gravierende Krankheitsschwere des ECLS-Kollektivs wird darüber hinaus zusätzlich durch den signifikant höheren LAS bei ECLS-Patienten verglichen mit konservativen Patienten unterstrichen ($p = 0.003$).

Mittels der beiden intensivmedizinisch gebräuchlichen Scores liegt im ECLS-Kollektiv daher eine höhere Krankheitsschwere als in der konservativen Gruppe vor. Diese schlägt sich auch in der Intensität der Intensivtherapie nieder. Hier finden sich signifikant höhere Zahlen für Intubationen, Tracheotomien, Dauer der mechanischen Ventilation, Katecholamine-, CVVHD- und Blutprodukte-Einsatz bei ECLS-Patienten.

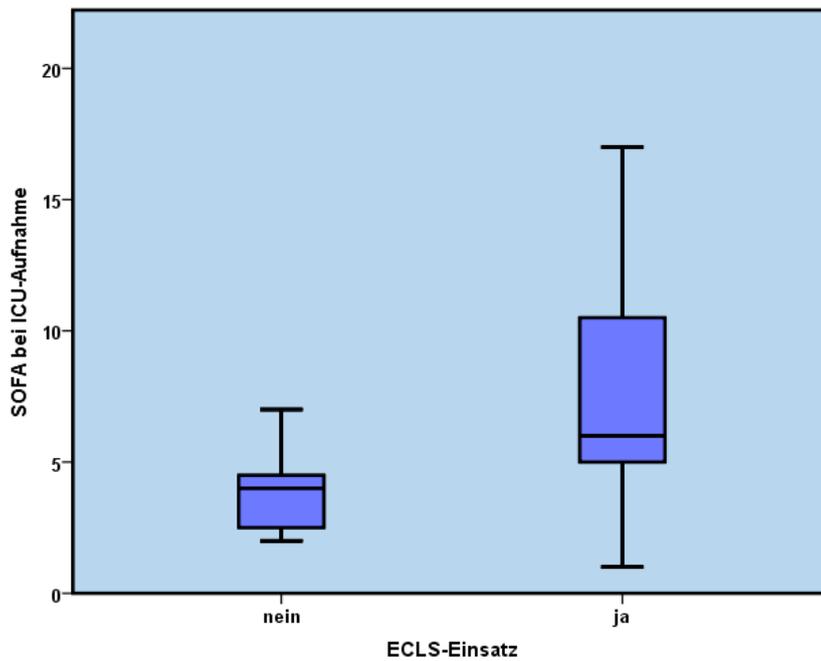


Abbildung 10: SOFA-Score bei Aufnahme; $p = 0.001$

Der SOFA-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation war bei ECLS-Patienten deutlich höher als konservativen Patienten und zeigt somit eine stärkere Organdysfunktion des ECLS-Kollektivs an. (7.3 ± 3.9 vs 3.8 ± 1.5 Punkten $p = 0.001$)

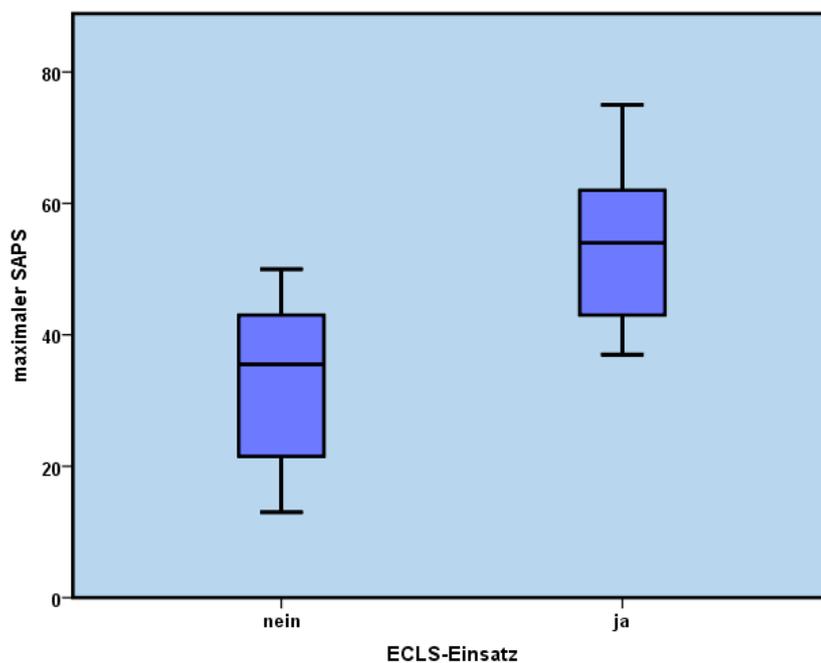


Abbildung 11: maximaler SAPS; $p < 0.001$

Der maximale SAPS-Wert als potentielle Prognoseabschätzung war bei ECLS-Patienten stärker erhöht als bei konservativ therapierten Patienten. (53.9 ± 11.4 vs 32.4 ± 12.1 , $p < 0.001$)

4.5.2 Lungentransplantation

Innerhalb des ECLS-Kollektivs waren mit 25/28 (89.3%) mehr Patienten auf die Warteliste zur Lungentransplantation aufgenommen als im konservativen Kollektiv mit 8/16 (50%; $p = 0.009$). Die Rate von notfallmäßigen Aufnahmen auf die Transplantationsliste betrug bei ECLS-Patienten 13/25 (52%) und bei konservativen Patienten 3/8 (37.5%; $p = 0,688$). Von allen gelisteten Patienten wurden 7 Mukoviszidoseerkrankte der konservativen Gruppe (87.5% aller Listungen) sowie 13 der Interventionsgruppe (56%) einer Organspende zugeführt. ($p = 0.206$). Auf der Warteliste verstarben 9 ECLS-Patienten. Keiner der konservativen Gruppe verstarb auf der Wartliste. ($p = 0.703$). Nach der Lungentransplantation verstarben 2 konservative (28.6%) und 7 ECLS-Patienten (50%).

Der LAS-Score innerhalb der ECLS-Gruppe war mit 86.6 ± 15.0 signifikant höher als der LAS der konservativen Gruppe mit 57.3 ± 21.2 ($p = 0.003$). ECLS-Patienten warteten im Mittel 43.4 ± 27.4 Tage auf der Intensivstation bis zur Organspende, während die Wartezeit zur Organspende für Non-ECLS-Patienten bei 9.3 ± 6.6 Tagen lag. ($p < 0.001$)

4.5.3 Überleben

Innerhalb des Non-ECLS-Kollektivs lag die Mortalität für den Intensivaufenthalt bei 4/16 (25%) mit einer Mortalität für im Aufenthalt transplantierte Patienten von 2/7 (28.8%) und 2/9 (22.2%) für nicht transplantierte Patienten. In der ECLS-Gruppe verstarben im Intensivaufenthalt 18/24 Patienten. Damit liegt die Mortalität hier bei 64.3% mit einer postoperativen Mortalität für transplantierte Patienten von 50% (7/14), einer Wartelistenmortalität von 36% (9/25) sowie einer Mortalität nicht gelisteter Patienten von 66.7% (2/3). Somit zeichnet sich das ECLS-Kollektiv durch eine signifikant höhere Sterblichkeit als das konservativ behandelte Kollektiv aus.

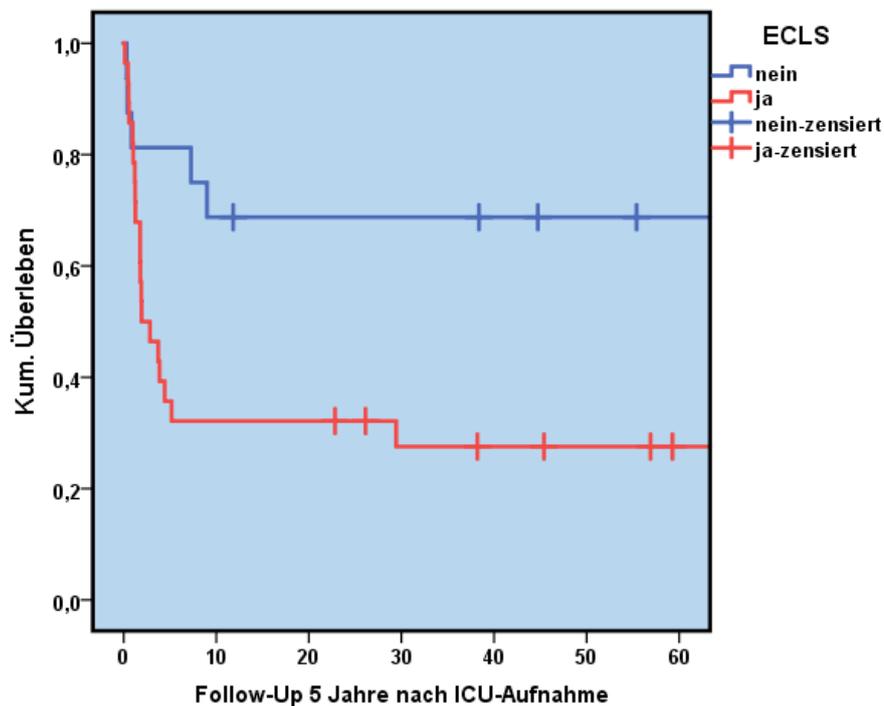


Abbildung 12: Überleben der ECLS- und der konservativen Gruppe; $p = 0.016$

Die ICU-Sterblichkeit für konservative Patienten lag bei konservativen Patienten bei 4/16 (25%), bei ECLS-Patienten bei 18/28 (64.3%). Das Überleben nach Entlassung zeigt **Abb. 14**.

In Anbetracht der Krankheitsschwere bestätigt die höhere Sterblichkeit der ECLS-Patienten die mittels maximalem SAPS vorhergesagte Prognose. Allerdings stellt sich beim Überleben der ECLS-Gruppe wie der konservativen Gruppe ein Plateau in der Überlebenskurve ein, welches die Patienten enthält, die von der Intensivstation lebend entlassen werden konnten.

Betrachtet man diese von der ICU entlassenen Patienten zeigt sich ein post-ICU-Versterben der Non-ECLS-Gruppe von 1/12 (0.1%) sowie in der ECLS-Gruppe von 2/10 (20%). Bei Durchführung der Studie waren alle anderen der entlassenen Patienten noch am Leben. Hier zeigt sich für die konservative Gruppe eine Spannweite der nach Intensivaufenthalt erfassten Überlebenszeit von 7.3 bis 288.1 Monaten und für die ECLS-Patienten von 22.8 bis 133.9 Monaten.

Auch wenn die Sterblichkeit der ECLS-Patienten aufgrund der gravierenden Krankheitsschwere auf dem Weg zur Transplantation und dann zur Entlassung von der Intensivstation höher ist, zeigt sich trotzdem für die erfolgreich behandelten Patienten ein vergleichbares Langzeitüberleben zwischen ECLS- und konservativ behandelten Patienten.

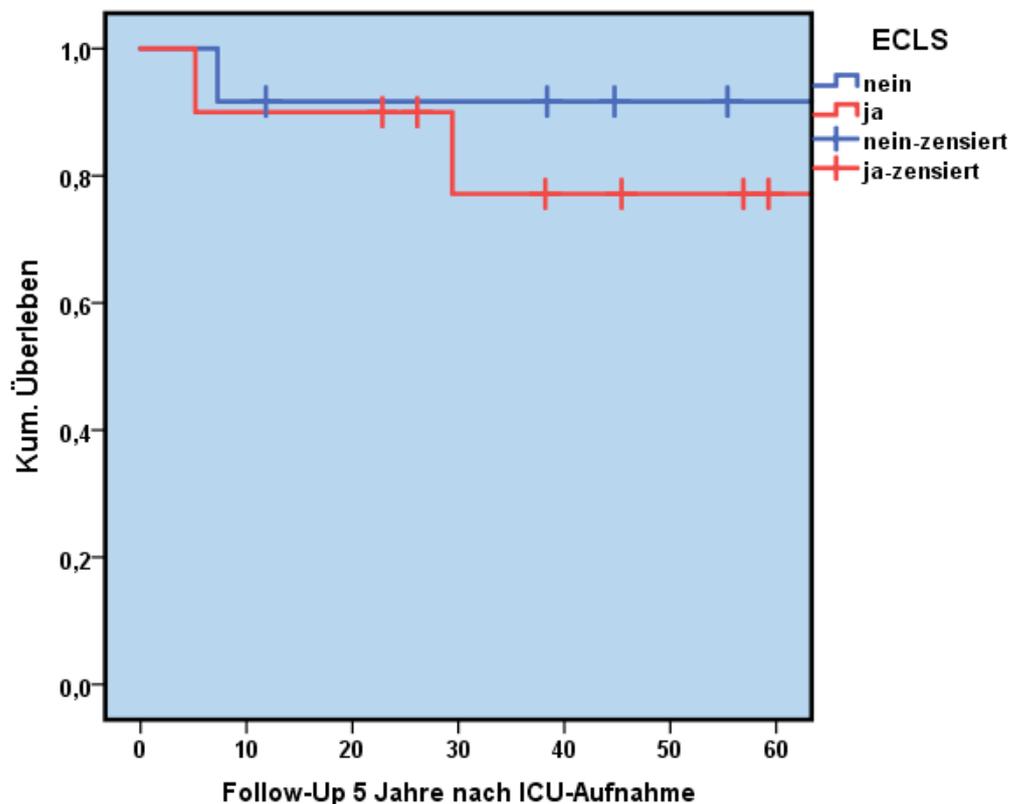


Abbildung 13: Überleben der von ICU entlassenen Patienten; $p = 0.411$

In der konservativen Gruppe verstarb ein Patient wenige Monate nach Entlassung von der ICU. Bei ECLS-Patienten kam es nach Entlassung in einem Fall zur raschen Wiederaufnahme im akut respiratorischen Versagen nach ECLS-Weaning und in Folge zum Tod. Ein weiterer Patient verstarb im Verlauf post-ICU. Alle weiteren Patienten sind zum Studienzeitpunkt noch am Leben. Bis ca. 28 Monate post ICU ist das Überleben entlassener Patienten beider Gruppen somit gleich, danach immer noch vergleichbar gut.

Betrachtet man überdies die Sterblichkeit der ECMO-Patienten in Abhängigkeit der Schwere des respiratorischen Versagens bei ECMO-Anlage, zeigt sich ein besseres Überleben je besser der Oxygenierungsindex zu diesem Zeitpunkt war. Patienten mit einem $OI < 200$ überlebten besser als solche, die mit einem $OI < 100$ unter eskalierten Beatmungsbedingungen an einer schwersten akuten Lungenschädigung litten. Ob sich ein solcher Vorteil für Patienten mit einem $OI > 200$ feststellen lässt, kann nicht gesagt werden. Diese Gruppe umfasst lediglich eine Patientin, die kurz nach ICU-Aufnahme im Rahmen eines septischen Schocks und bei Verdacht einer zerebralen Einblutung verstarb.

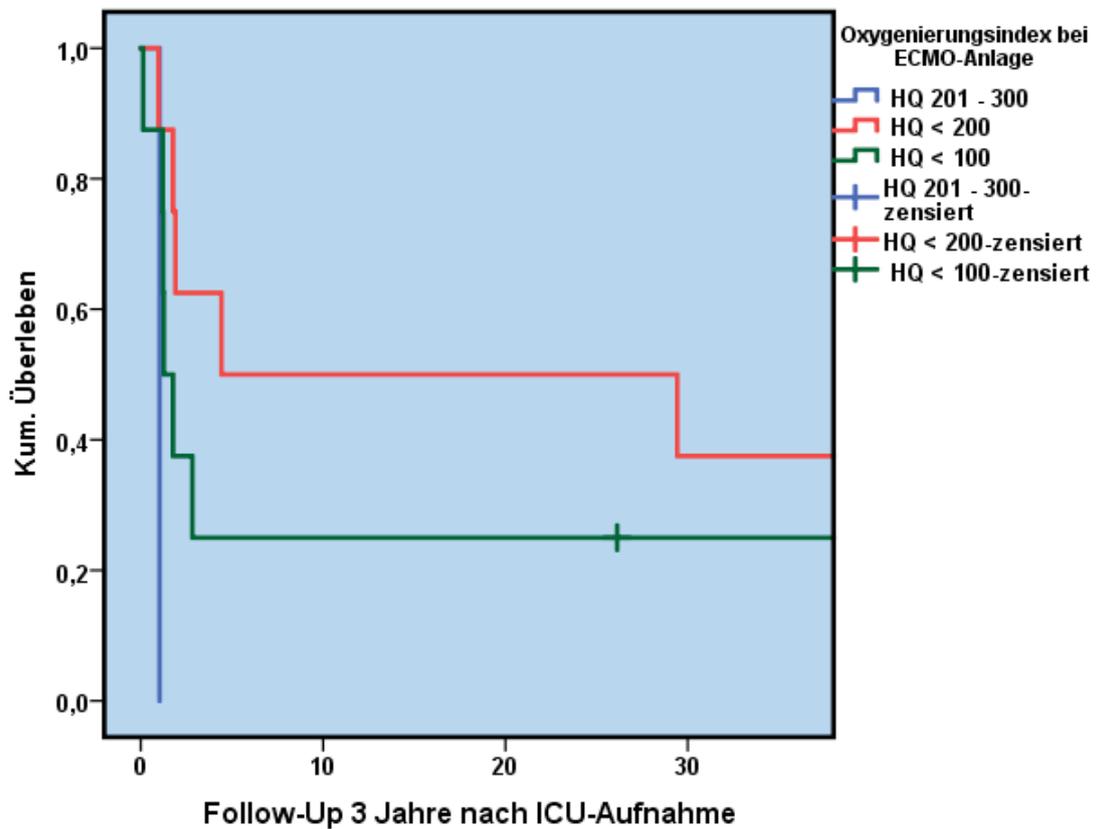


Abbildung 14: Überleben der ECMO-Patienten in Abhängigkeit der Schwere der Lungenschädigung bei ECLS-Anlage

Bei ECMO-Anlage lag lediglich in einem Fall ein mildes Lungenversagen gemessen am Oxygenierungsindex vor. Diese Patientin verstarb binnen kurzer Zeit im septischen Schock und mit einer Intrazerebralen Blutung. Das Überleben von Patienten, die mit einem OI zwischen 101 und 200 eine moderate Lungenschädigung hatten, überlebten besser als solche, die bei ECMO-Anlage bereits eine schwere Gasaustauschstörung mit einem OI < 100 mmHg aufweisen.

Tabelle 9: Überblick der Studienparameter in den untersuchten Gruppen

	Non-ECLS-Kollektiv Mittelwert \pm SD/ n (%)	ECLS-Kollektiv Mittelwert \pm SD / n (%)	p
männliches Geschlecht	9 (56.3)	10 (35.7)	0.220
Alter bei Aufnahme (Jahre)	30.4 \pm 8.1	30.3 \pm 9.9	0.983
FEV1 vor ICU (%)	34.2 \pm 14.2	33.3 \pm 17.9	0.868
FEV1 < 30%	10 (62.5)	10 (35.7)	1.0
BMI (kg/m ²)	17.0 \pm 3.3	17.8 \pm 4.3	0.574
ICU-Dauer (Tage)	38.3 \pm 71.1	69.9 \pm 59.9	0.124
LTOT vor ICU	8 (50)	8 (26.8)	0.2
NIV vor ICU	1 (0.1)	9 (32.1)	0.067
Intubation	8 (50)	28 (100)	< 0.001
Intubationsdauer (Tage)	7.4 \pm 9.4	17.0 \pm 19.9	0.198
Tracheotomie	4 (25)	21 (75)	0.002
Dauer MV (Tage)	49.2 \pm 47.6	55.6 \pm 97.4	0.860
CVVHD	8 (50)	23 (82.1)	0.04
Katecholamine	9 (56.3)	26 (92.9)	0.007
EK	3.3 \pm 5.5	27.4 \pm 29.0	0.002
EK/d	0.1 \pm 0.2	0.9 \pm 1.5	0.026
FFP	0.7 \pm 2.3	5.3 \pm 7.1	0.019
FFP/d	0.1 \pm 0.1	0.2 \pm 0.4	0.037
TK	0 \pm 0	4.5 \pm 7.8	0.007
TK/d	0 \pm 0	0.2 \pm 0.5	0.005
Listung zur LTx	8 (50)	25 (89.3)	0.009
High-Urgency-Listung	3 (37.5)	13 (52)	0.688
Durchgeführte LTx	7 (87.5)	14 (56)	0.206
Wartelistenmortalität	0 (0)	9 (36)	0.073
Post-LTx-Mortalität	2 (28.6)	7 (50)	0.642
ICU-Wartezeit bis LTx (d)	9.3 \pm 6.6	43.4 \pm 27.4	< 0.001
LAS	57.3 \pm 21.2	86.8 \pm 15.0	0.003
SAPS (Aufnahme)	23.6 \pm 13.7	29.3 \pm 10.2	0.146
Maximaler SAPS	32.4 \pm 12.1	53.9 \pm 11.4	< 0.001
SOFA (Aufnahme)	3.8 \pm 1.5	7.3 \pm 3.9	< 0.001

Abkürzungen: FEV1 Forcierte Einsekundenkapazität (forced expiratory volume in 1 second); BMI body mass index; LTOT Langzeitsauerstofftherapie (long term oxygen therapy); NIV Nicht-invasive Ventilation; MV mechanische Ventilation; CVVHD kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse; EK Erythrozytenkonzentrat, FFP Gefrorenes Frischplasmapräparat (Fresh Frozen Plasma); TK Thrombozytenkonzentrat, /d Gabe pro Tag; LAS Lung Allocation Score; SAPS Simplified Acute Physiology Score; SOFA Sepsis-related Organ Failure Score

5. Diskussion

Ziel der Studie war die Bewertung extrakorporaler Lungenunterstützung bei kritisch kranken Mukoviszidosepatienten im akuten respiratorischen Versagen. Zu diesem Zweck konnten 44 Patienten aus dem Zeitraum 12/2009 bis 06/2016 in die Analyse aufgenommen werden.

Als wesentliche Ergebnisse zeigten sich:

- Der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung als Überbrückungsmaßnahme zur Lungentransplantation bei kritisch kranken Mukoviszidosepatienten ist möglich.
- Es gibt erwartungsgemäß unterschiedliche Verlaufsgruppen bei Mukoviszidosepatienten mit akutem respiratorischem Versagen auf der Intensivstation. Diese reichen von Patienten mit milder Lungenschädigung, für die konservative Therapieschemata ausreichen, über moderate bis schwere Lungenschädigungen mit Erfolgsaussichten bei ECLS-Einsatz, bis hin zu schwersten Lungenschädigungen mit geringen Chancen auf einen günstigen Verlauf.
- Patienten, bei denen ein ECLS-Verfahren eingesetzt wurde, sind deutlich schwerer erkrankt als Patienten der konservativen Therapiegruppe.
- Infektexazerbationen führen im vorliegenden Patientengut häufig zur Aufnahme auf die Intensivstation und zur Sepsis. Die unkontrollierbare Sepsis ist die häufigste Todesursache dieser Patienten.
- Patienten, die bei Therapieversagen einer extrakorporalen CO₂-Entfernung eine ECMO benötigen, sowie Patienten, die ausschließlich mittels ECCO₂R, behandelt wurden, haben eine schlechte Prognose.
- Die Aufnahme auf die Warteliste zur Lungentransplantation bei laufender ECMO-Therapie im intensivmedizinischen Setting (High-Urgency-Listung) war mit gutem Ergebnis möglich.
- Ein Weaning von ECLS ohne Lungentransplantation gelang bei Patienten mit Mukoviszidose nur in seltenen Fällen.
- Das Langzeitüberleben von der Intensivstation entlassener konservativer und Patienten mit ECLS ist 2 Jahre nach ICU gleich.

Die vorliegende Studie zeigt, dass der Einsatz extrakorporaler Lungenunterstützungsverfahren bei kritisch kranken Patienten mit akutem respiratorischem Versagen möglich ist. Generell unterscheidet die Fachgesellschaft ELSO zwischen zwei Therapiestrategien: einerseits als Überbrückung bis zur Ausheilung der akuten Erkrankung (bridge-to-recovery) und andererseits als Überbrückung zur Lungentransplantation (bridge-to-transplant; ELSO GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY LIFE SUPPORT, 2017). Eine Entwöhnung von ECLS-Verfahren (ECMO-Weaning) mit Entlassung von der Intensivstation im Sinne einer bridge-to-recovery-Strategie ohne Transplantation gelang in diesem Kollektiv in zwei Fällen. Eine dieser beiden Patientinnen wurde binnen zwei Monaten nach Entlassung allerdings erneut im akuten respiratorischen Versagen aufgenommen und verstarb während des zweiten ICU-Aufenthaltes. Die andere Patientin ist bis dato mit guter Lebensqualität am Leben. Von einem erfolgreichen Einsatz einer ECMO bei Mukoviszidosepatienten mit akutem respiratorischen Versagen als bridge-to-recovery wurde bisher lediglich in wenigen Fällen berichtet. (FARICY, CHURCH, 2017) Über den nicht erfolgreichen Einsatz von ECLS als bridge-to-recovery bei Mukoviszidosepatienten finden sich keine Fallberichte. Die bridge-to-recovery-Absicht scheint bei akuter Verschlechterung von Mukoviszidosepatienten daher nur in Ausnahmefällen zu gelingen, sodass eine Überbrückung zur Transplantation die häufigere Indikation darstellt. Ein ECLS-Verfahren als bridge-to-recovery sollte damit nicht das Primärziel bei ECLS-Indikationsstellung für die betrachteten Patienten sein.

Eine mögliche Ursache für die geringen Aussichten auf ECLS-Erfolg ohne Transplantation könnte die bei ICU-Aufnahme bereits weit fortgeschrittene Grunderkrankung mit einer FEV₁ von im Mittel 33.6 ± 16.4 % v.S. sein. Nach Internationalen Leitlinien zur Lungentransplantation besteht die Indikation zur Operation bei Mukoviszidosepatienten unter anderem, sobald die FEV₁ unter 30% v. S. gefallen ist. (WEILL et al., 2015) Während der Mittelwert von 33.6% v.S. noch knapp oberhalb dieser Grenze liegt, besteht bei 10/28 (35.7 %) ECLS-Patienten eine FEV₁ unterhalb dieses Grenzwerts. Ein Vorliegen einer FEV₁ vor Intensivaufnahme > 30% führte jedoch nicht zu einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil. ($p = 0.695$) 8 Patienten mit FEV₁ < 30% verstarben, 6 überlebten den Intensivaufenthalt. Aggraviert wird diese Situation der Transplantationsnotwendigkeit bei Erreichen einer FEV₁ < 30% v.S. in unserer Arbeit durch die Schwere der vorliegenden akuten

Erkrankung mit Notwendigkeit der Intensivtherapie. Die Rolle eines FEV₁-Grenzwertes von 30 % v.S. könnte bei einer höheren Fallzahl jedoch durchaus einen höheren Einfluss zeigen.

Betrachtet man die respiratorische Situation bei ECMO-Beginn, so zeigt sich im Mittel ein Oxygenierungsindex von 107.5 ± 43.3 mmHg bei einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 0.9 (Range 0.7 – 1.0). Es bestand somit eine schwere Oxygenierungsstörung mit bereits eskalierten Beatmungsbedingungen. Die Fachgesellschaft ELSO empfiehlt in dieser Situation ab einem OI < 150 mmHg, ECLS in Betracht zu ziehen, und stellt ab einem OI < 100 mmHg die ECLS-Indikation. Dieser Leitlinie folgend war die Erwägung von ECLS bei 5 Patienten gerechtfertigt gewesen. Bei 12 Patienten bestand die Indikation zur ECMO. In Anbetracht der fortgeschrittenen Grunderkrankung fiel die Entscheidung zum ECLS, um die Transplantationsoption so lange wie möglich offen zu halten. Für die verbleibenden ECMO-Patienten war beispielsweise aufgrund externer ECMO-Anlage kein OI bei ECMO-Beginn zu ermitteln. Das Ausmaß des Oxygenierungsindex bei ECMO-Anlage als Prognosefaktor abzuschätzen ist nur bedingt möglich, da beispielsweise lediglich eine Patientin laut OI eine milde Lungenschädigung hatte. Daher kann der Effekt einer ECMO-Implantation bei einem OI zwischen 200 und 300 mmHg nicht beurteilt werden. Für die restlichen Patienten zeigt sich ein besseres Überleben, wenn die ECMO bei einem OI < 200 mmHg statt bei einem OI < 100 mmHg begonnen worden war.

Man neigt innerhalb des Kollektivs dazu, Patienten, die mittels ECLS behandelt worden sind, mit solchen zu vergleichen, die ausschließlich konservative Therapie erhielten. In unserem konservativen Kollektiv verzeichneten wir eine ICU-Sterblichkeit von 4/16 (25%) mit 2 verstorbenen Patienten ohne Transplantation (25%) sowie 2 nach Transplantation (25%). Bei diesen Patienten wurde ein ECLS-Einsatz nie erwogen, da mit der konventionellen Intensivtherapie (NIV, invasive Beatmung) insgesamt gute Ergebnisse zu erzielen waren oder eine eskalierte Intensivtherapie im Rahmen einer Patientenverfügung abgelehnt wurde. Innerhalb des ECLS-Kollektivs verstarben während der ICU-Behandlung 18/28 Patienten. Die Gegenüberstellung der Sterblichkeiten beider Gruppen ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da sich die beiden Kollektive durch unterschiedliche

Krankheitsschwere auszeichnen. Hierbei ist das ECLS-Kollektiv deutlich schwerer erkrankt als die konservative Gruppe. Dies zeigen die signifikanten Unterschiede beim maximalen SAPS sowie dem SOFA-Score als Maß der Organdysfunktion bei Aufnahme. Betrachtet man den SOFA-Score bei Aufnahme zeigt sich, dass Non-ECLS-Patienten bei intensivmedizinischem Erstkontakt in der Regel nur bei einem Organsystem, meist pulmonal, stärker betroffen waren. (Bei) ECLS-Patienten waren hingegen bei Aufnahme meistens bereits mit 2-3 Organsystemen kompromittiert.

Der zur Einschätzung der Krankheitsschwere verwendete SAPS-Score soll gemäß Literatur bei einem Wert kleiner 80 Punkten mit wünschenswerten Verläufen bei Patienten mit septischem Schock und ECMO assoziiert sein. (CHOI et al., 2017) Der maximale SAPS-Score innerhalb unseres ECLS-Kollektivs überstieg einen Punktwert von 80 in keinem Fall. Ein SAPS < 80 Punkten als Prognosefaktor für gute ECLS-Einsätze bestätigt sich somit in unserer Studie angesichts der hohen Sterblichkeit trotz maximalem SAPS < 80 Punkten nicht.

In unserer Studie scheint das akute respiratorische Versagen bei Mukoviszidose-erkrankten Patienten unterschiedliche Verlaufsformen zu haben. Es gibt Patienten, die lediglich im Rahmen einer milden pulmonalen Dysfunktion aufgenommen werden und mittels konservativer Therapie wie nicht-invasiver oder mechanischer Beatmung mit gutem Erfolg therapiert werden können. Eine weitere Gruppe zeigt eine moderate bis schwere Gasaustauschstörung und hat bei ECLS-Therapie gute Prognoseaussichten. Eine dritte Gruppe zeichnet sich durch ein schwerstes respiratorisches Versagen aus und hat auch bei invasiver ECLS-Therapie nur geringe Erfolgsaussichten. Möglicherweise gelingt es, bei früherem ECLS-Beginn Patienten, die im Verlauf zur dritten Gruppe gehören, abzufangen, bevor das Ausmaß der Lungenschädigung zu gravierend wird. Darüber hinaus sollte die Verhinderung einer Infektexazerbation als intensivmedizinischer Aufnahmegrund ein zusätzlicher Ansatzpunkt in der Behandlung der Mukoviszidose bleiben.

Ein Vergleich der Sterblichkeit der Non-ECLS- und ECLS-Gruppe ist zur Bewertung von ECLS-Verfahren aufgrund der unterschiedlich starken Kompromittierung der Patienten nicht sinnvoll. Interessant ist allerdings der Vergleich der ECLS- und Non-ECLS-Patienten, die von der Intensivstation entlassen werden konnten. Wie in **Abb. 11** dargestellt wird, ist das Überleben 2 Jahre nach

Intensivaufenthalt gleich und 5 Jahre danach noch immer vergleichbar. Im Post-ICU-Verlauf sind innerhalb der ECLS-Gruppe nach 5 Jahren zwei Patienten, bei der konservativen Gruppe ein Patient verstorben. Es zeigt sich hier, dass die deutlich schwerer erkrankten ECLS-Patienten bei Therapieerfolg eine ähnlich gute Langzeitprognose haben wie solche Patienten, die weniger stark erkrankt waren und mit konservativer Therapie erfolgreich behandelt werden konnten. Dies lässt den Schluss zu, dass es schwersterkrankte Patienten gibt, die mit Hilfe invasiver ECLS-Therapie ein Langzeitüberleben wie solche Mukoviszidosepatienten haben, die bei einer milden akuten respiratorischen Insuffizienz auf einer Intensivstation konservativ behandelt werden.

Die Frage nach einer Verbesserung der hohen Sterblichkeit innerhalb des ECLS-Kollektivs kann durch Betrachtung der Indikationsstellung teilweise beantwortet werden. Der Einsatz einer ECMO bei diesen Patienten hat offenbar höhere Erfolgsaussichten, wenn er bereits bei einem Oxygenierungsindex zwischen 100 und 199 mmHg, statt erst bei einem Oxygenierungsindex kleiner 100 mmHg etabliert wurde. Für den späten ECLS-Einsatz gibt es unterschiedliche Gründe. Eine dieser Ursachen kann der dramatisch progressive Verlauf bei manchen Patienten sein und wäre daher vermutlich in der Akutsituation nicht beeinflussbar. Solche Verläufe könnten möglicherweise durch eine engere ambulante Anbindung früher erkannt und therapiert werden, bevor sich eine fulminante Ausprägung einstellt. Ein anderer möglicher Grund wäre ein abwartendes bzw. verzögerndes Therapieregime. Gelegentlich wird die invasive Therapie bei Patienten verzögert, um der konservativen Therapie im Sinne einer „watch-and-wait“-Strategie mehr Zeit zu geben und die respiratorische Situation so zu verbessern, dass invasive Techniken nicht mehr nötig sind. Gegebenenfalls ist es bei Mukoviszidosepatienten sinnvoller, eine ECLS-Therapie früher als sonst üblich in Betracht zu ziehen. Ein früherer Einsatz der ECMO bei diesem Patientengut könnte darüber hinaus die Möglichkeit eröffnen, aufgrund einer geringeren Krankheitsschwere ein so genanntes „Wach-ECMO“-Konzept unter Spontanatmung zu nutzen. Dadurch wäre es möglich, beatmungsassoziierte Komplikationen zu minimieren und womöglich die Mortalität zu senken. (FUEHNER et al., 2012; NOSOTTI et al., 2013) Die Tatsache, dass viele Mukoviszidosepatienten allerdings auf einer Intensivstation eines peripheren Krankenhauses initial behandelt und erst sekundär unserem Zentrum zur

Übernahme angeboten wurden, erschwert die frühere Indikationsstellung zum ECLS. Häufig handelt es sich bei von extern übernommenen Patienten um solche, die auf die konventionelle Therapie externer Krankenhäuser nicht angesprochen haben. Je nach Dauer des Aufenthaltes auf der externen Intensivstation bis zur Übernahmeanfrage und je nach Länge des Übernahmeprozesses, kommt es somit zu einem relevanten Zeitverlust. Es scheint daher angeraten, unmittelbar bei Aufnahme eines kritisch kranken Mukoviszidosepatienten mit akutem respiratorischen Versagen als nicht-spezialisierte Intensivstation Kontakt mit dem Transplantations- oder gegebenenfalls ECLS-Zentrum aufzunehmen. Mittels dieser frühen Triage könnten somit frühzeitig Patienten erkannt werden, die von einer raschen Verlegung zur spezialisierten Therapie profitieren. Dies unterstreicht die höhere Mortalität von extern übernommenen ECLS-Patienten von 70.6% verglichen mit einer Sterblichkeit von 54.4% bei Patienten, die aus dem eigenen Klinikum auf M501 verlegt wurden. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht signifikant. ($p = 0,444$)

Innerhalb des ECLS-Kollektivs zeigte sich, dass 2/3 Patienten, die nicht zur Transplantation gelistet werden konnten, den Aufenthalt nicht überlebten. Von den 25 gelisteten Patienten wurden 13 notfallmäßig unter Intensivtherapie auf die Warteliste aufgenommen. Es zeigte sich kein signifikanter Überlebensnachteil, für Patienten die notfallmäßig gelistet wurden verglichen mit prästationär auf die Liste aufgenommenen Patienten. Dies deckt sich mit Studien, die ebenfalls beschreiben, dass das Überleben und die Prognose von notfallmäßig gelistet und transplantierten Patienten nicht schlechter als von Patienten ist, die bereits im Vorfeld der Intensivaufnahme auf die Warteliste aufgenommen waren. (ROUX et al., 2015)

Von den 25 gelistet Patienten war in 2 Fällen ein Weaning von ECLS möglich. Die Wartelistenmortalität betrug 9/25 (36%). In einer Arbeit aus 2016 wurden alle Todesumstände von Mukoviszidosepatienten in Frankreich zwischen 2007 – 2010 analysiert. Hier zeigte sich eine Wartelistenmortalität von 19% (18 x respiratorische Insuffizienz, 6 x unkontrollierbare Sepsis). Im Vergleich mit dieser Studie liegt die Sterblichkeit auf der Warteliste in unserer Arbeit mit vergleichbaren Todesursachen etwas höher. Bei diesem Vergleich muss jedoch bedacht werden, dass die Studie die

Todesumstände der in Frankreich auf der Warteliste verstorbenen Mukoviszidosepatienten nicht näher beleuchtet. Daher kann nicht gesagt werden, ob die Gruppen vergleichbar stark erkrankt waren und unter Umständen mittels ECLS behandelt wurden. (MARTIN et al., 2016). Die Sterblichkeit nach Transplantation lag bei 7/14 (50%).

Für den Erfolg der Therapie und der Transplantation kann in unserer Studie die zuletzt vor ICU gemessene FEV₁ nicht dienen. Eine Gruppierung der Patienten in solche mit einer FEV₁ größer und kleiner 30% v.S. als Grenzwert zur LTx-Indikation hatte in unserer Analyse keinen Einfluss auf das Überleben. Es zeigte sich aber eine kürzere ECMO-Therapiedauer bis zur LTx für überlebende Patienten als für verstorbene ECLS-Patienten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. (p = 0.493) Eventuell könnte eine höhere Fallzahl hier weiteren Aufschluss geben. Für die Wartezeit auf der Intensivstation bis zur Organspende zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied für ECLS-Patienten verglichen mit Non-ECLS-Patienten. In der Interventionsgruppe war die ICU-LTx-Wartezeit signifikant länger. Daraus kann man schließen, dass ECLS-Verfahren die Wartezeit zur Operation verlängern können. Die Ursache für den Unterschied ist aufgrund der vorliegenden Daten unklar, da die Patienten an ECLS im Mittel höhere LAS-Werte als solche ohne ECLS aufwiesen. In Kombination mit der Tatsache, dass ECMO als bridge-to-recovery nur selten gelingt, unterstreicht dies den Charakter der ECMO als Überbrückungs- und nicht als kurative Therapieform bei diesen Patienten.

Die Todesursachen innerhalb des ECLS-Kollektivs verteilen sich auf 12/18 für den septischen Schock, 4/18 für Blutungsgeschehen, 1/18 für eine Mesenterialischämie sowie 1/18 für ein Versterben im Rahmen der Operation. Die Blutungsgeschehen umfassen 3 intrakranielle Blutungen sowie eine diffuse intrathorakale und abdominelle Blutung mit Ausbildung eines abdominellen Kompartements, das eine suffiziente weitere ECMO-Therapie unmöglich machte. Intrazerebrale Blutungen als Folge der zum ECLS nötigen systemischen Antikoagulation sind eine gefürchtete und häufige therapie-assoziierte Komplikation. Ihre 30-Tages-Mortalität wird in der Literatur mit bis zu 92 % angegeben. (FLETCHER-SANDERSJOO et al., 2017) Mit 3/3 verstorbenen ICB-Patienten innerhalb des ECLS-Kollektivs bestätigt sich in unserer Studie diese hohe

Sterblichkeit bei Auftreten einer ICB unter ECMO-Therapie. Wertet man diese 4 blutungsassoziierten Todesfälle als Komplikationen der ECMO-Therapie, beläuft sich der ECLS-assozierte Anteil der verstorbenen auf 4/18 (22.2%). Bezogen auf das Gesamtkollektiv beträgt der Anteil 4/28 (14.3%). Das Auftreten von Major-Blutungen als Komplikation der ECLS-Therapie wird in der Literatur mit 30-36% beschrieben. (ZANGRILLO et al., 2013) Verglichen mit der Literatur treten in unserem Kollektiv weniger Blutungskomplikationen auf.

Die Ursache für den hohen Anteil septischen Schockgeschehens bei diesem Patientengut ist nicht eindeutig auszumachen. Einerseits ist das Auftreten Sepsis-ähnlicher Syndrome sowie von Katheterinfektionen mit folgender Sepsis durch die ECMO möglich. Andererseits kann die Sepsis auch mit der Grunderkrankung und der bereits vorbestehenden Erregerbesiedlung vergesellschaftet sein.

Mit 24/ 28 an Sepsis erkrankten Patienten ist die Inzidenz der Sepsis innerhalb des ECLS-Kollektivs hoch. Die meisten dieser Patienten waren zum Zeitpunkt der ICU-Aufnahme mit multiresistenten gramnegativen Erregern (MRGN) besiedelt. Hierbei fanden wir hohe Infektionsraten mit multiresistenten *Pseudomonas aeruginosa*. Als weitere bekannte Problemkeime bei der Mukoviszidose sind *Burkholderia-cepacia*-Spezies anzusehen. Chronische Infektionen mit einem Erreger des Burkholderia-Komplexes führen zu einem schnelleren Verlust an Lungenfunktion und verschlechtern somit die Prognose kolonisierter Patienten. (FOLESCU et al., 2015) Da in unserem Studienkollektiv bei lediglich einem Patienten ein solcher Erreger nachgewiesen werden konnte, lässt sich innerhalb unserer Studie der Einfluss einer solchen Kolonisation nicht abschätzen.

Von 24 septischen ECLS-Patienten verstarben 12 im Rahmen der Sepsis. Somit stellen infektiöse Umstände die häufigste Todesursache bei ECLS-Patienten in unserer Arbeit dar. Bei Anlage der ECMO zeigte sich das C-reaktive Protein bei im Intensivaufenthalt verstorbenen ECLS-Patienten signifikant höher als bei entlassenen ECLS-Patienten. Je höher das C-reaktive Protein bei ECMO-Beginn ist, desto fulminanter ist der Verlauf der Sepsis bereits zu diesem Zeitpunkt und desto schlechter ist die Prognose. Wünschenswert wäre ein Grenzwert oder Grenzbereich des CRPs, um die klinische Entscheidung zur ECLS-Indikation zu erleichtern. Ein solcher Wert oder Bereich lässt sich mit unserer Studie nicht identifizieren. Wichtig ist

es, den Verlauf der Sepsis klinisch und laborchemisch engmaschig zu betrachten, um eine effektive Sepsistherapie zu gewährleisten. Da ein ECLS-Einsatz lediglich einen Zeitgewinn und keine kurative Therapie verspricht, ist die Behandlung der zur Intensivaufnahme führenden Erkrankung wichtig. Mit einer hohen Mortalität ist diese Behandlung bei septischen Patienten häufig eine Gratwanderung. Als Diagnosehilfsmittel bei der Sepsis wird aktuell der „quick SOFA“-Score empfohlen. Dieser ermöglicht eine Einschätzung des Patienten durch Erhebung von Bewusstseinszustand, Atemfrequenz und Blutdruck und liefert so einen Hinweis auf eine potentielle Infektion. (MÜLLER et al., 2017) Möglicherweise könnte die Bestimmung des qSOFA-Scores bei Kontakt zwischen Arzt und Mukoviszidosepatient auch in der Ambulanz, dem hausärztlichen Bereich oder bei Krankenhausaufnahme helfen, potentielle Fälle schwerer Infektionen in unserem Patientenkollektiv früher zu entdecken. Somit könnte die Infektion früher und eventuell weniger invasiv behandelt werden. Interessant bei septischen Mukoviszidosepatienten mit ECLS-Therapie könnte auch die Betrachtung des Procalcitonins (PCT) sein. Procalcitonin ist neben der Leukozytenzahl und dem C-reaktiven Protein ein potentieller, laborchemischer Parameter, der eine frühe Diagnose einer Sepsis möglich macht. (DE AZEVEDO et al., 2015) Insbesondere bei gramnegativen Septitiden, die bei MRGN-besiedelten Mukoviszidosepatienten häufig sind, wird ein positiver Einfluss einer PCT-Bestimmung angenommen. (LIU et al., 2017) Darüber hinaus wird vermutet, dass durch PCT-Bestimmung die antibiotische Therapie septischer Patienten effektiver zu steuern ist. (HOHN et al., 2017) Die Auswertung des Procalcitonins bei septischen Mukoviszidoseerkrankten innerhalb unserer Studie war aufgrund des retrospektiven Studiencharakters nicht möglich, da dieser Wert nicht routinemäßig bestimmt wurde. Für künftige Patienten könnte die Bestimmung des Procalcitonins zur Diagnosefestigung und Therapieverlauf einen positiven Effekt haben. Der PCT-Test zu einem noch früheren Zeitpunkt, um eine pulmonale Exazerbation der Mukoviszidose bei noch nicht septischen Patienten festzustellen, ist leider nicht möglich. (LOUW et al., 2012) Da ECLS keine Therapie der zugrundeliegenden, akuten Erkrankung, sondern lediglich eine Möglichkeit zum Zeitgewinn darstellt, ist die Verbesserung der Sepsis-Therapie innerhalb dieses Patientenguts ein wesentliches Ziel, um das Überleben zu verbessern.

Extrakorporale Kohlendioxidentfernung (ECCO₂R) ist ein Verfahren zur CO₂-Dialyse und pH-Stabilisierung bei respiratorisch insuffizienten Patienten mit isolierter Hyperkapnie. (RUBERTO et al., 2014) Wie die ECMO können ECCO₂R-Verfahren als Überbrückungsmaßnahme zur Lungentransplantation eingesetzt werden. (SCHELLONGOWSKI et al., 2015) Innerhalb unserer Arbeit wurden solche Systeme bei insgesamt 18 Patienten (64.3%) eingesetzt. Bei progressiven Oxygenierungsstörungen wurden im Verlauf bei 12 Patienten (66.7%) eine ECMO etabliert. Von den 6 Patienten, die ausschließlich mittels ECCO₂R therapiert wurden, verstarben 5 im Rahmen des ICU-Aufenthaltes. Dieser eine Überlebende sowie 2 verstorbene Patienten erhielten im ICU-Rahmen eine Lungentransplantation. Von den 12 Patienten mit ECMO-Beginn nach ECCO₂R-Versagen verstarben 9 (75%), davon 4 nach Transplantation. Insgesamt ist also für den Einsatz von ECCO₂R-Verfahren in unserem Kollektiv eine hohe Sterblichkeit zu verzeichnen. Diese deckt sich mit einer Studie zur Etablierung einer minimalinvasiven ECCO₂R-Methode, innerhalb der unter anderem 4 Mukoviszidosepatienten mit ECCO₂R behandelt wurden. In dieser Arbeit verstarben alle 4 Patienten auf der Intensivstation. (SEILER et al., 2017) Da es so scheint, dass Mukoviszidosepatienten, die initial hauptsächlich ein Decarboxylierungsproblem aufweisen, im Verlauf zunehmend auch ein relevantes Oxygenierungsproblem entwickeln, scheint ein frühzeitiger ECMO-Beginn einer ECCO₂R-Behandlung vorzuziehen zu sein. Obwohl invasiver, bietet die ECMO neben einer suffizienten Kohlendioxidentfernung im Gegensatz zur ECCO₂R die Möglichkeit, frühzeitig auf Oxygenierungsprobleme zu reagieren. Unsere Studie legt daher nahe, ECCO₂R-Verfahren im Anbetracht der fortgeschrittenen Lungenerkrankung und des häufigen septischen Geschehens mit eventueller Kreislaufdepression nicht zu verwenden, sondern zur Vermeidung von Komplikationen einer zweiten Anlage eines Extrakorporalverfahrens und zum Zeitgewinn bereits initial ECMO-Systeme zu nutzen.

Konservative ECLS-Patienten verblieben kürzer auf der Intensivstation als ECLS-Patienten. ($p = 0.124$) Dies liegt einerseits an der weniger stark ausgeprägten Akutsituation der konservativen Patienten, die oftmals keine prolongierte Therapie erforderte. Andererseits unterstreicht es die Therapieabsicht der ECLS-Verfahren, als Wartezeitverlängerung zum Einsatz zu kommen. Weiterhin kommt es im ECLS-Kollektiv zu einem relevant höheren Einsatz von Blutprodukten. Beispielsweise ist die

Substitution von Erythrozytenkonzentraten bei ECLS-Patienten signifikant häufiger als bei Non-ECLS-Patienten. ($p = 0.002$) Ursache hierfür ist möglicherweise eine ECMO-induzierte Hämolyse. (LUBNOW et al., 2014) Ihre Inzidenz wird mit bis zu 18 % angegeben und wurde mit der technischen Verbesserung der ECMO-Systeme insgesamt reduziert. Ursachen für diese technisch bedingte Hämolyse können die Bauart der Pumpe sowie Thrombosen innerhalb des Pumpenkopfes sein. (LEHLE et al., 2015)

Als weitere Prognosefaktoren bei Patienten mit Mukoviszidose und akuter respiratorischer Insuffizienz gelten das Alter, das Ausmaß der Kachexie sowie das Geschlecht. Innerhalb unseres ECLS-Kollektivs waren verstorbene Patienten signifikant älter als überlebende Patienten. ($p = 0.048$) Darüber hinaus wiesen verstorbene ECLS-Patienten einen niedrigeren BMI bei Aufnahme auf die Intensivstation auf. ($p = 0.232$) Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für einen schlechten Outcome bestätigte sich in unserer Studie nicht.

Die vorliegende Arbeit weist unterschiedliche Limitationen auf. Eine Limitation besteht in der retrospektiven Art der Analyse. Aufgrund dieser war es beispielsweise nicht möglich, Laborwerte oder Parameter zu bewerten, die zum Behandlungszeitpunkt nicht ermittelt wurden. So konnte nicht für jeden Patienten eine initiale Blutgasanalyse bei ICU-Aufnahme betrachtet werden, da diese bei von extern übernommenen Patienten zum Teil nicht zu ermitteln war. Möglicherweise könnte eine solche Anfangs-BGA jedoch eine Prognoseabschätzung ermöglichen oder zumindest ein Ansatzpunkt für Folgestudien sein. Eine weitere Beschränkung der Studie liegt in der Größe des Kollektivs. Während 44 Patienten bei einer vergleichsweise seltenen Krankheit wie der Mukoviszidose verhältnismäßig viel erscheint, ist es schwieriger, statistisch signifikante, belastbare Unterschiede zu finden. Eine Möglichkeit, in einer künftigen Studie dieses Problem zu beheben, wäre eine multizentrische Auswertung intensivpflichtiger Mukoviszidosepatienten. Auf diese Weise könnte es gelingen, eine größere Anzahl an Patienten in die Studie einzuschließen. Zusätzlich ist die Studie dadurch limitiert, dass für das ECLS-Kollektiv keine passende Vergleichsgruppe existiert. Patienten, die kein ECLS-Verfahren benötigten, sind nur schwer mit ECLS-Patienten zu vergleichen, weil diese deutlich schwerer erkrankt waren. Interessant wäre eine prospektiv randomisierte

Studie, die Patienten bei klar definierten Kriterien wie zum Beispiel einem Horowitzindex < 150 mmHg bei eskalierter invasiver Beatmung in eine ECLS- und eine Non-ECLS-Gruppe einteilt. Da bei diesen Patienten die ECMO jedoch eine potentiell lebensrettende, letzte Therapiemöglichkeit darstellt, wäre eine solche Studie aus ethischen Gesichtspunkten beinahe unmöglich durchzuführen. Darüber hinaus ist die Heterogenität der eingesetzten ECLS-Verfahren eine Beschränkung der Studie. Im Einsatz waren unterschiedliche teils pumpengetriebene, teils pumpenlose ECCO₂R-Systeme sowie diverse ECMO-Plattformen. Wäre pro Verfahren jeweils nur eine Ausführung eingesetzt worden, so wären mögliche Überlebensunterschiede oder Therapievorteile, die durch andere Geräte entstehen könnten, nicht in die Analyse eingeflossen. Eine Testung der Effektivität der verwendeten Systeme innerhalb der Studie ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich.

Schlussfolgerung

Die Frage, ob der Einsatz von Extrakorporalverfahren bei Mukoviszidosepatienten im akuten respiratorischen Versagen sinnvoll möglich ist, kann durch unsere Studie nicht abschließend geklärt werden. Bei angemessener Indikationsstellung sowie frühzeitigem Beginn einer eskalierten Therapie in einem spezialisierten Zentrum können ECLS-Verfahren als Überbrückungsverfahren zur möglichen Lungentransplantation eingesetzt werden. Der Erfolg scheint von diversen Faktoren wie der Konstitution des Patienten (BMI, Alter bei Aufnahme) und der Schwere der Lungenschädigung bei ECLS-Beginn aber auch vom Zeitpunkt des ECLS-Beginns abhängig zu sein. Bei Patienten mit zunehmendem Organversagen ist ein früher ECLS-Beginn wichtig. Jedoch gibt es innerhalb des Kollektivs auch Patienten bei denen die Grunderkrankung zu weit fortgeschritten oder die Akutsituation zu gravierend ist, um ECLS zielführend einzusetzen. Da ECLS nur als Zeitgewinn und nicht als kurativer Ansatz fungiert, muss die Akutsituation behandelbar sein oder eine potentielle Lungentransplantation angestrebt werden. Für Patienten mit einer fulminanten Sepsis hängt der mögliche ECLS-Erfolg stark davon ab, ob die Sepsis kontrolliert werden kann. Wichtig ist also beim Einsatz von ECLS für Mukoviszidosepatienten im akuten respiratorischen Versagen eine genaue, fundierte und möglichst schnelle Indikationsstellung.

Als Konsequenz unserer Analyse sollte die Anlage einer ECMO bei Mukoviszidosepatienten im akuten, respiratorischen Versagen bereits bei moderaten Lungenschädigungen in Betracht gezogen und die zügige Übernahme kritisch kranker Patienten von einer Intensivstation eines peripheren Krankenhauses in ein ECLS- und Transplantationszentrum angestrebt werden. Die Erwägung des Einsatzes eines ECCO₂R-Verfahrens sollte angesichts der schlechteren Erfolgsaussichten nur bei guter Konstitution und unter kritischer Evaluation erwogen werden. In Anbetracht der hohen Sepsisrate sind engmaschige mikrobiologische und klinische Untersuchungen dieser Patienten in einer spezialisierten Mukoviszidoseambulanz ratsam, um frühzeitig auf Veränderungen reagieren zu können.

6. Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Dr. Bals, Direktor der Klinik für Innere Medizin V der Universitätskliniken des Saarlandes, dass ich an seiner Klinik diese Arbeit fertigstellen durfte. Darüber hinaus bedanke ich mich bei PD Dr. Philipp Lepper als meinem Doktorvater für die Betreuung und Beratung während der Doktorarbeit sowie den klinischen Unterricht. Mein Dank gilt darüber hinaus insbesondere Dr. Franziska Trudzinski, die mich während der Arbeit immer kompetent und geduldig unterstützt sowie begleitet hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Eltern Gunar und Eva sowie meinem Bruder Lukas für die Unterstützung und das Verständnis für zeitliche Engpässe.

Bei Maya bedanke ich mich für scheinbar endlose Spaziergänge zum geistigen Reset, wenn die ein oder andere Schreibblockade aufgetreten ist.

Katharina gilt mein besonderer Dank für die orthographische Durchsicht sowie das gemeinsame Bestreiten des Praktischen Jahres.

Letztlich bedanke ich mich bei meinem Freunden Laura, Sebastian, Sarah, Alicia, Tim, Caro, Flo, Miriam, Oli, Liroy, Philipp, Phillip, Lennart, und Matthias für die geistige Zerstreuung, wo diese notwendig war.

7. Literaturverzeichnis

1. ADA HAMOSH, M,C, (1993): Correlation between Genotype and Phenotype in Patients with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **329**, 1308–1313.
2. AZEVEDO, J,R, DE, TORRES, O,J, BERALDI, R,A, RIBAS, C,A, and MALAFAIA, O, (2015): Prognostic evaluation of severe sepsis and septic shock: procalcitonin clearance vs Delta Sequential Organ Failure Assessment. *J Crit Care*, **30**, 219.e9-12.
3. BARAN, D,A, (2017): Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and the Critical Cardiac Patient. *Current Transplantation Reports*, **4**, 218–225.
4. BELKIN, R,A, HENIG, N,R, SINGER, L,G, CHAPARRO, C, RUBENSTEIN, R,C, XIE, S,X, YEE, J,Y, KOTLOFF, R,M, LIPSON, D,A, and BUNIN, G,R, (2006): Risk factors for death of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **173**, 659–666.
5. CASTELLANI, C, and ASSAEL, B,M, (2017): Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **74**, 129–140.
6. CHOI, M,J, HA, S,O, KIM, H,S, PARK, S, HAN, S,J, and LEE, S,H, (2017): The Simplified Acute Physiology Score II as a Predictor of Mortality in Patients Who Underwent Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Annals of Thoracic Surgery*, **103**, 1246–1253.
7. DAVIS, P,B, (2006): Cystic fibrosis since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **173**, 475–482.
8. ELSO GUIDELINES FOR CARDIOPULMONARY EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT (2017): Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. *ELSO Guidelines for Adult Respiratory Failure Guideline, Version 1.*, 1–32.
9. FARICY, L,E, and CHURCH, G, (2017): Sepsis and acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal life support in an adolescent with mild cystic fibrosis. *Respiratory Medicine Case Reports*, **22**, 235–237.
10. FLETCHER-SANDERSJOO, A, THELIN, E,P, BARTEK JR., J, ELMITERANDER, A, BROMAN, M, and BELLANDER, B,M, (2017): Management of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An observational cohort study. *PloS One*, **12**, e0190365.
11. FLUME, P,A, and DEVANTER, D,R, VAN (2012): State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC medicine*, **10**, 88.
12. FOLESCU, T,W, COSTA, C,H, DA, COHEN, R,W,F, NETO, O,C, da C, ALBANO, R,M, and MARQUES, E,A, (2015): Burkholderia cepacia complex: Clinical course in cystic fibrosis patients. *BMC Pulmonary Medicine*, **15**, 1–7.
13. FUEHNER, T, KUEHN, C, HADEM, J, WIESNER, O, GOTTLIEB, J, TUDORACHE, I, OLSSON, K,M, GREER, M, SOMMER, W, WELTE, T, HAVERICH, A, HOEPER, M,M, and WARNECKE, G, (2012): Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 763–768.
14. GALL, J,-R, LE, LOIRAT, P, ALPEROVITCH, A, GLASER, P, GRANTHIL, C, MATHIEU, D, MERCIER, P, THOMAS, R, and VILLERS, D, (1984): A

- simplified acute physiology score for ICU patients. *Critical Care Medicine*, **12**, 975–977
15. GALL, J,-R, LE, LEMESHOW, S and SAULNIER, F (1993): A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/ North American Multicenter Study. *JAMA*, 1993;270(24):2597-2963
 16. GEORGE, P,M, BANYA, W, PAREEK, N, BILTON, D, CULLINAN, P, HODSON, M,E, and SIMMONDS, N,J, (2011): Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: Cohort study from 1990 to 2007. *Bmj*, **342**, 586
 17. GILLJAM, M, NYSTRÖM, U, DELLGREN, G, SKOG, I, and HANSSON, L, (2016): Survival after lung transplantation for cystic fibrosis in Sweden. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **51**, ezw328
 18. HAYES, D, KOPP, B,T, PRESTON, T,J, KIRKBY, S, TOBIAS, J,D, PAPADIMOS, T,J, and WHITSON, B,A, (2014): Survival of patients with cystic fibrosis on ECMO: Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **7**, 1370–1372.
 19. HAYES, D, and MANSOUR, H,M, (2011): Improved Outcomes of Patients with End-stage Cystic Fibrosis Requiring Invasive Mechanical Ventilation for Acute Respiratory Failure. *Lung*, **189**, 409–415.
 20. HOHN, A, HEISING, B, SCHÜTTE, J,-K, SCHROEDER, O, and SCHRÖDER, S, (2017): Procalcitonin-guided antibiotic treatment in critically ill patients. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **402**, 1–13.
 21. KANEDA, H, NAKANO, T, TANIGUCHI, Y, SAITO, T, KONOBU, T, and SAITO, Y, (2013): Three-step management of pneumothorax: Time for a re-think on initial management. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **16**, 186–192.
 22. KIM, D,W, YEO, H,J, YOON, S,H, LEE, S,E, LEE, S,J, CHO, W,H, JEON, D,S, KIM, Y,S, SON, B,S, and KIM, D,H, (2016): Impact of bloodstream infections on catheter colonization during extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Artificial Organs*, **19**, 128–133.
 23. LAMB, K, COWAN, S,W, EVANS, N, PITCHER, H, MORITZ, T, LAZAR, M, HIROSE, H, and CAVAROCCHI, N,C, (2013): Successful management of bleeding complications in patients supported with extracorporeal membrane oxygenation with primary respiratory failure. *Perfusion (United Kingdom)*, **28**, 125–131.
 24. LEBIEDZ, P, KLUGE, S, and BRAUNE, S, (2016): Extrakorporale Lungenunterstützung beim hyperkapnischen Lungenversagen. *Der Pneumologe*, **13**, 406–412.
 25. LEHLE, K, PHILIPP, A, HILLER, K,A, ZEMAN, F, BUCHWALD, D, SCHMID, C, DORNIA, C, LUNZ, D, MÜLLER, T, and LUBNOW, M, (2014): Efficiency of gas transfer in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 317 cases with four different ECMO systems. *Intensive Care Medicine*, **40**, 1870–1877.
 26. LEHLE, K, PHILIPP, A, ZEMAN, F, LUNZ, D, LUBNOW, M, WENDEL, H,P, GÖBÖLÖS, L, SCHMID, C, and MÜLLER, T, (2015): Technical-induced hemolysis in patients with respiratory failure supported with veno- venous ECMO - prevalence and risk factors. *PLoS ONE*, **10**, 1–19.
 27. LIU, H,H, ZHANG, M,W, GUO, J,B, LI, J, and SU, L, (2017): Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria. *Irish Journal of Medical Science*, **186**, 207–212.
 28. LOUW, J,J, TOELEN, J, PROESMANS, M, VERMEULEN, F, BILLEN, J, and

- BOECK, K, DE (2012): Serum procalcitonin is not an early marker of pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *European Journal of Pediatrics*, **171**, 139–142.
29. LUBNOW, M, PHILIPP, A, FOLTAN, M, ENGER, T,B, LUNZ, D, BEIN, T, HANEYA, A, SCHMID, C, RIEGGER, G, MÜLLER, T, and LEHLE, K, (2014): Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange - Retrospective analysis of 265 cases. *PLoS ONE*, **9**, 1–23.
30. MACKENZIE, T, GIFFORD, A,H, SABADOSA, K,A, QUINTON, H,B, KNAPP, E,A, GOSS, C,H, and MARSHALL, B,C, (2014): Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: Survival analysis of the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Annals of Internal Medicine*, **161**, 233–241.
31. MARTIN, C, HAMARD, C, KANAAN, R, BOUSSAUD, V, GRENET, D, ABÉLY, M, HUBERT, D, MUNCK, A, LEMONNIER, L, and BURGEL, P,R, (2016): Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! *Journal of Cystic Fibrosis*, **15**, 204–212.
32. MORAN LOSADA, P, CHOUVARINE, P, DORDA, M, HEDTFELD, S, MIELKE, S, SCHULZ, A, WIEHLMANN, L, and TÜMMLER, B, (2016): The cystic fibrosis lower airways microbial metagenome. *ERJ Open Research*, **2**, 00096-2015.
33. MÜLLER, M, GUIGNARD, V, SCHEFOLD, J,C, LEICHTLE, A,B, EXADAKTYLOS, A,K, and PFORTMUELLER, C,A, (2017): Utility of quick sepsis-related organ failure assessment (qSOFA) to predict outcome in patients with pneumonia. *PLoS ONE*, **12**, 1–14.
34. NAEHRIG, S, CHAO, C,-M, and NAEHRLICH, L, (2017): Mukoviszidose. *Dtsch Arztebl International*, **114**, 564–574.
35. NOONE, P,G, (2008): Non-invasive ventilation for the treatment of hypercapnic respiratory failure in cystic fibrosis. *Thorax*, **63**, 5–7.
36. NOSOTTI, M, ROSSO, L, TOSI, D, PALLESCHI, A, MENDOGNI, P, NATALONI, I,F, CROTTI, S, and TARSIA, P, (2013): Extracorporeal membrane oxygenation with spontaneous breathing as a bridge to lung transplantation. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **16**, 55–59.
37. ONG, T,H, and ENG, P, (2003): Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care Medicine*, **29**, 317–320.
38. OUD, L, (2017): Critical illness among adults with cystic fibrosis in Texas, 2004–2013: Patterns of ICU utilization, characteristics, and outcomes. *PLoS ONE*, **12**, 2004–2013.
39. PANKOW, S, BAMBERGER, C, CALZOLARI, D, MARTÍNEZ-BARTOLOMÉ, S, LAVALLÉE-ADAM, M, BALCH, W,E, and YATES III, J,R, (2015): Δ F508 CFTR interactome remodelling promotes rescue of cystic fibrosis. *Nature*, **528**, 510.
40. RAFEEQ, M,M, and MURAD, H,A,S, (2017): Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine*, **15**, 84.
41. RAMOS, K,J, SOMAYAJI, R, LEASE, E,D, GOSS, C,H, and AITKEN, M,L, (2017): Cystic fibrosis physicians' perspectives on the timing of referral for lung transplant evaluation: A survey of physicians in the United States. *BMC Pulmonary Medicine*, **17**, 1–10.
42. ROUX, A, BEAUMONT-AZUAR, L, HAMID, A,M, MIRANDA, S, DE, GRENET, D, BRIEND, G, BONNETTE, P, PUYO, P, PARQUIN, F, DEVAQUET, J,

- TREBBIA, G, CUQUEMELLE, E, DOUVRY, B, PICARD, C, GUEN, M, LE, CHAPELIER, A, STERN, M, and SAGE, E, (2015): High Emergency Lung Transplantation: Dramatic decrease of waiting list death rate without relevant higher post-transplant mortality. *Transplant International*, **28**, 1092–1101.
43. RUBERTO, F, BERGANTINO, B, TESTA, M,C, D'ARENA, C, BERNARDINETTI, M, DISO, D, GIACOMO, T, DE, VENUTA, F, and PUGLIESE, F, (2014): Low-flow veno-venous extracorporeal CO₂ removal: first clinical experience in lung transplant recipients. *The International journal of artificial organs*, **37**, 911–7.
44. SCHELLONGOWSKI, P, RISS, K, STAUDINGER, T, ULLRICH, R, KRENN, C,G, SITZWOHL, C, BOJIC, A, WOHLFARTH, P, SPERR, W,R, RABITSCH, W, AIGNER, C, TAGHAVI, S, JAKSCH, P, KLEPETKO, W, and LANG, G, (2015): Extracorporeal CO₂ removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia. *Transplant International*, **28**, 297–304.
45. SCHWARZ, C, and STAAB, D, (2015): Zystische Fibrose und ihre Komplikationen. *Internist*, **56**, 263–274.
46. SEILER, F, TRUDZINSKI, F, HENNEMANN, K, NIERMEYER, T, SCHMOLL, C, KAMP, A, BALS, R, MUELLENBACH, R, HAAKE, H, and LEPPER, P,M, (2017): The Homburg lung – efficacy and safety of a minimal-invasive pump-driven device for veno-venous extracorporeal carbon dioxide removal. *ASAIO Journal*1.
47. SEILER, F, TRUDZINSKI, F,C, KREDEL, M, LOTZ, C, LEPPER, P,M, and MUELLENBACH, R,M, (2017): Update: akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*1–6.
48. SLIEKER, M,G, GESTEL, J,P,J, VAN, HEIJERMAN, H,G,M, TRAMPER-STRANDERS, G,A, BERKHOUT, F,T, VAN, ENT, C,K, VAN DER and JANSEN, N,J,G, (2006): Outcome of assisted ventilation for acute respiratory failure in cystic fibrosis. *Intensive Care Medicine*, **32**, 754–758.
49. TEXEREAU, J, JAMAL, D, CHOUKROUN, G, BURGEL, P,-R, DIEHL, J,-L, RABBAT, A, LOIRAT, P, PARROT, A, DUGUET, A, COSTE, J, DUSSER, D, HUBERT, D, and MIRA, J,-P, (2006): Determinants of mortality for adults with cystic fibrosis admitted in Intensive Care Unit: a multicenter study. *Respiratory Research*, **7**, 14.
50. TRUDZINSKI, F,C, KAESTNER, F, SCHÄFERS, H,-J, FÄHNDRICH, S, SEILER, F, BÖHMER, P, LINN, O, KAISER, R, HAAKE, H, LANGER, F, BALS, R, WILKENS, H, and LEPPER, P,M, (2015): Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*1–31.
51. VINCENT, J,L, MORENO, R, TAKALA, J, WILLATTS, S, MENDONCA, A, DE, BRUINING, H, REINHART, C,K, SUTER, P,M, and THIJIS, L,G, (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis- Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, **22**, 707–10.
52. WEILL, D, CHAIRS, C, BENDEN, C, CORRIS, P,A, MEMBERS, C, DARK, J,H, MULLIGAN, M,J, MEMBERS, C, PATTERSON, G,A, MEMBERS, C, and SINGER, L,G, (2015): ISHLT CONSENSUS A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 — An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, **34**, 1–15.

53. ZANGRILLO, A, LANDONI, G, BIONDI-ZOCCAI, G, GRECO, M, GRECO, T, FRATI, G, PATRONITI, N, ANTONELLI, M, PESENTI, A, and PAPPALARDO, F, (2013): A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care and resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, **15**, 172–8.

8. Publikationen

Kongressbeiträge:

M. Feth, A. Frank, F. Seiler, A. Kamp, M. Flaig, H. Wilkens, R. Bals, P. M. Lepper, F. Trudzinski. Extrakorporale Membranoxygenierung bei Patienten mit Zystischer Fibrose

Poster, DIVI 2016

A. Frank, **M. Feth**, M. Haarb, C. Metz, M. Flaig, F. Seiler, S. Fähndrich, R. Bals, P.M. Lepper, F. Trudzinski. Patienten mit Leberfunktionsstörung an ECMO haben eine erhöhte Mortalität

Poster, DIVI 2016

M. Feth, A. Frank, F. Seiler, A. Kamp, M. Flaig, F. Langer, H. Wilkens, R. Bals, P.M. Lepper, F. Trudzinski. Verlauf und Prognose von Patienten mit Zystischer Fibrose unter Behandlung mit Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

Poster, DPG 2017

M. Feth, A. Frank, F. Seiler, A. Kamp, M. Flaig, F. Langer, C. Metz
S.L. Becker, H. Wilkens, H.-J. Schäfers, R. Bals; P. M. Lepper, F. Trudzinski.
Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in Patients with Cystic Fibrosis

Poster, Euro ELSO 2017

M. Feth, H. Wilkens, F. Seiler, A. Kamp, H. Wehrfritz, F. Langer, R. Bals, H.-J. Schäfers, P.M. Lepper, F. Trudzinski. Lobar double lung transplantation in a Patient with Cystic fibrosis after extended ECMO-Therapy

Poster, EURO ELSO 2017

M. Feth, A. Frank, F. Seiler, A. Kamp, M. Flaig, F. Langer, C. Metz, A. Omlor, H. Wilkens, H.-J. Schäfers, R. Bals, P.M. Lepper, F. Trudzinski. Listung zur Lungentransplantation bei kritisch kranken Patienten mit Mukoviszidose

Poster, SPIG 2017

9. Lebenslauf

10. Anhang

10.1 Sepsis-related Organ Failure Assessment-Score (SOFA-Score) nach Vincent et al. (1996)

	Messgröße	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Respiratorisches System	Oxygenierungsindex (p_aO_2/F_iO_2 ; mmHg)	< 400	< 300	< 200 bei Beatmung	< 100 bei Beatmung
Renales System	Kreatinin (mg/dl) oder Tägl. Ausfuhrmenge (ml/d)	1.2 – 1.9 /	2.0 – 3.4 -	3.5 – 4.9 < 500	≥ 5.0 < 200
Hepatologisches System	Billirubin (mg/dl)	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	≥ 12.0
Kardiovaskuläres System	Blutdruck (mmHg) und Katecholamindosis (KD)	MAP < 70	Niedriger KD ¹	Mittlerer KD ²	Hoher KD ³
Hämatologisches System	Thrombozyten ($10^3/mm^3$)	< 150	< 100	< 50	< 20
Zentralnervöses System	Glasgow Coma Scale	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6

Abkürzungen: MAP mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)

¹ Dopamin < 5 o. Dobutamin in jeder Dosis für \geq eine Stunde

² Dopamin > 5 oder Adrenalin bzw. Noradrenalin < 0.1 ($\mu g/kg$)/min

³ Dopamin > 15 oder Adrenalin bzw. Noradrenalin > 0.1 ($\mu g/kg$)/min

Gewertet wird der jeweils schlechteste Wert für jedes Organsystem pro 24 Stunden.

10.2 10.2 Simplified Acute Physiology Score II (SAPS-II) nach LE GALL et al. (1993)

	Normalwerte	Abnormal niedrige Abweichung (Punkte)	Abnormal hohe Abweichung (Punkte)
Alter (Jahre)	< 40	/	40 – 59 (7) 60 – 69 (12) 70 – 74 (15) 75 – 79 (16) ≥ 80 (18)
Herzfrequenz (bpm)	70 – 119	40 – 69 (2) < 40 (11)	120 – 159 (4) ≥ 160 (7)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	100 – 199	70 – 99 (5) < 70 (13)	≥ 200 (2)
Temperatur (°C)	< 39.0	/	≥ 39.0 (3)
Oxygenierungsindex (p_aO_2 / F_iO_2) ¹	/	≥ 200 (6) 100 – 199 (9) < 100 (11)	/
Urinproduktion (L/d)	≥ 1.0	0.5 – 0.99 (4) < 0.5 (11)	
Harnstoff (mg/dl) oder	< 60	/	60 – 179 (6) ≥ 180 (10)
Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)	< 28	28 – 83 (6)	≥ 84 (10)
Leukozyten ($10^3/mm^3$)	1.0 – 19.9	< 1.0 (12)	≥ 20 (3)
Kalium (mmol/l)	3.0 – 4.9	< 3.0 (3)	≥ 5.0 (3)
Natrium (mmol/l)	125 – 144	< 125 (5)	≥ 145 (1)
Bikarbonat (mEq/L)	≥ 20	15 – 19 (3) < 15 (6)	
Billirubin (mg/dl)	< 4.0	/	4.0 – 5.9 (4) ≥ 6.0 (9)
Glasgow Coma Scale	14 – 15	11 – 13 (5) 9 – 10 (7) 6 – 8 (13) < 6 (26)	/
Vorerkrankungen	/	/	Metastasiertes Karzinom (9) Maligne hämatologische Erkrankung (10) AIDS (17)
ICU-Aufnahmemodus	Elektiv chirurgisch	/	Medizinische Aufnahme ohne OP (6) Ungeplante chirurgische Aufnahme (8)

¹ bei beatmeten Patienten oder bei Pulmonalis-Katheter
Gewertet werden die schlechtesten Werte pro 24-Stunden-Intervall nach dem zur Aufnahme führenden Ereignis.