

Diplomarbeit

**Invasive versus nicht invasive Beatmung bei Covid-19
Infektionen mit akutem respiratorischen Versagen**

eingereicht von

Michael Pickl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Dr.med.univ. Henrika Voit-Augustin

Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. MSc Elisabeth Mahla

Oberdorf im Burgenland, 02.08.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Oberdorf im Burgenland, 02.08.2024

Michael Pickl eh.

Danksagungen

Ich möchte Danke sagen.

Zuerst möchte ich mich bei meiner Erstbetreuerin Ass.-Prof. Dr. med. univ. Henrika Voit-Augustin für die unkomplizierte Abwicklung meiner Diplomarbeit bedanken. Sie war stets offen für Ideen und konnte mir bei Rückfragen immer fachlich zur Seite stehen.

Weiter möchte ich meiner Zweitbetreuerin Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. MSc Elisabeth Mahla für das konstruktive Feedback und den fachlichen Input danken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums tatkräftig unterstützt haben und auch in herausfordernden Zeiten an meinen Erfolg geglaubt haben.

Meiner restlichen Familie, die immer hinter mir gestanden hat, gebührt ein aufrichtiges Dankeschön. Besonders erwähnen möchte ich meine Schwester Lisa, welche mich in die Welt des wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt hat. Als weiteren Teil der Familie würde ich gerne unseren Hunden Whoopie und Lilly für den emotionalen Support Danke sagen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Tina herzlichst bedanken, da sie mich über den gesamten Prozess hinweg begleitet und mich über den gesamten Zeitraum motiviert hat.

Zusammenfassung

Einleitung

Das severe acute respiratory syndrome corona virus type 2 (SARS-CoV-2) hält uns seit dem Pandemiebeginn im Dezember 2019 außer Atem (1). Da das Virus vorwiegend die Lunge befällt und Pneumonie auslöst, besteht bei einigen Patient*innen die Notwendigkeit einer Beatmung. Dabei können eine invasive oder eine nicht invasive Beatmung (noninvasive ventilation, NIV) angewandt werden (2).

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich von Vor- und Nachteilen der NIV und der invasiven Beatmung bei akutem respiratorischem Versagen verschiedener Ätiologien und insbesondere Covid-19 (corona virus disease 2019) anhand von veröffentlichter Literatur.

Methode

Bei dieser Literaturrecherche wurden diverse Literaturdatenbanken, wie „PubMed“, „Google Scholar“ und „Cochrane Library“ durchsucht. Zusätzlich beinhaltet die Arbeit die aktuell gültigen Leitlinien. Für die Hinführung der Thematik wurde zudem zeitgemäße Literatur verwendet. Die Quellen der gefundenen Studien und Literatur wurden ebenfalls einbezogen.

Ergebnis

Covid-19 wird durch das Virus SARS-CoV-2 ausgelöst (3). Das Virus befällt vorwiegend die Lunge und kann von leichter Atemnot bis zum akuten respiratorischen Distress Syndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) führen (3–7).

Bei einem ARDS handelt es sich um ein Syndrom, bei dem es zur Hypoxämie aufgrund eines respiratorischen Versagens infolge eines rasch auftretenden nicht kardiogenen Lungenödems kommt (8). Es besitzt eine besorgniserregend hohe Mortalität. Neben Covid-19 gibt es noch zahlreiche weitere direkte oder indirekte Lungenschäden, die ein ARDS auslösen können (8,9).

Für die Behandlung des ARDS können je nach Schwere und Verlauf entweder eine invasive oder eine nicht invasive Beatmung angewandt werden (10).

Zu Beginn der Pandemie wurde ein eskalierendes Therapieschema empfohlen (8,11).

In diese Literaturrecherche wurden 15 Studien passendem zu dem Thema der Arbeit einbezogen und verglichen. Es wurden zwei Leitlinien aus dem deutschsprachigen Raum der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) berücksichtigt.

Zusammengefasst kamen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass die Anwendung der NIV im Vergleich zur invasiven Beatmung eine kürzere Beatmungs- und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus zur Folge hatte (12–16).

Patient*innen mit einem P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis unter 150mmHg wiesen bei der Anwendung einer NIV eine erhöhte Sterblichkeit auf der Intensivstation auf (17). Bei Patient*innen mit einem P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis größer als 150mmHg, das einem leichten bis moderaten ARDS entsprechen würde, war die Therapie mittels CPAP mit einer geringeren Mortalität verbunden (18,19). Eine andere Grenze gibt es bei einem SpO_2 von 84%. Dabei war die Behandlung mittels NIV bei einem SpO_2 über 84% mit einer höheren und bei einem niedrigeren SpO_2 mit gleicher Überlebenschance wie eine invasive Beatmung verbunden (16).

Zusätzlich treten bei der Anwendung einer NIV weniger Komplikationen im Vergleich zur invasiven Beatmung auf und die Sterblichkeit ist geringer (12–16,20–22).

Covid-19 erkrankte Patient*innen, die eine Atemunterstützung aufgrund von akuten hypoxämischen respiratorischem Versagen benötigten, besaßen bei der Therapie mit einer NIV einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu Behandlungen mit einer invasiven Beatmung (20). Weiter konnten durch die NIV Komplikationen vermieden werden (21). Überdies zeigten Patient*innen, die aufgrund eines Versuchs einer NIV-Therapie später intubiert wurden, die gleiche Prognose, wie Patient*innen, die direkt intubiert wurden (22,23).

Zuvor wurde eine schrittweise Therapie bei Patient*innen mit einer Covid-19 Infektion empfohlen. Es sollte mit einer NIV begonnen werden und diese im Bedarfsfall auf eine invasive Beatmung eskaliert werden (8,11).

Diskussion

Basierend auf der vorliegenden Studienlage, sollte wohl je nach dem P_{aO_2}/F_{iO_2} -Verhältnis entschieden werden, ob eine invasive oder nicht invasive Beatmung zu bevorzugen ist. Bei einem Verhältnis über 150mmHg ist eine NIV zu präferieren. Bei einem geringeren Verhältnis wäre eine invasive Beatmung überlegen (17–19). Falls eine Bestimmung des P_{aO_2}/F_{iO_2} -Verhältnis nicht möglich ist, kann mittels nicht invasiver Pulsoxymetrie der SpO_2 -Wert hinzugezogen werden. Bei Werten über 84% sollte die NIV unter kontinuierlicher Überwachung von Oxygenierung und Atemarbeit favorisiert werden (16).

In der rasch fortschreitenden Entwicklung ist es wichtig die Forschung für einen Wissensgewinn und neue Erkenntnisse in diesem Thema stetig voranzutreiben, um gegebenenfalls für weitere Ausbrüche von Coronaviridae verursachte Erkrankungen oder Pandemien, die ein Atemversagen auslösen können, besser gewappnet zu sein (24).

Die Forschungsergebnisse dieser Literaturrecherche weisen darauf hin, dass es noch einige offene Fragen gibt, die bis dato unbeantwortet geblieben sind.

Abstract in English

Introduction

The severe acute respiratory syndrome corona virus type 2 (SARS-CoV-2) has taken our breath away since the start of the pandemic in December 2019 (1). As the virus primarily affects the lungs and causes pneumonia, some patients require ventilation. Invasive or non-invasive ventilation (NIV) can be used (2).

The aim of this paper is to compare the advantages and disadvantages of non-invasive ventilation and invasive ventilation in acute respiratory failure of different etiologies and in particular Covid-19 (corona virus disease 2019) based on published literature.

Method

In this Review, various free databases such as "PubMed", "Google Scholar" and "Cochrane Library" were searched. In addition, the paper includes the currently valid guidelines. Latest literature was also used to introduce the topic. The references of the included studies and literature were also browsed.

Result

Covid-19 is caused by SARS-CoV-2 (3). The virus primarily affects the lungs and can trigger anything from acute respiratory failure to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) (3–7).

Respiratory failure and hypoxemia occurs in ARDS as a result of a rapidly developing non-cardiogenic pulmonary edema (8). Its mortality rate is concerningly high. In addition to Covid-19, there are numerous other direct or indirect lung injuries that can trigger ARDS (8,9).

Either invasive or non-invasive ventilation can be used to treat ARDS (10).

At the beginning of the pandemic, an escalating treatment regimen was recommended (8,11).

This Review included 15 publications suitable to the topic of this paper. Furthermore, two guidelines from *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) were implemented in this paper.

In summary, several studies came to the conclusion that the use of NIV resulted in a shorter duration of ventilation and stay in the intensive care unit and hospital compared to invasive ventilation (12–16). Patients with a PaO₂/F_iO₂ ratio below 150mmHg had an increased mortality rate when using NIV in the ICU (17). In patients with a PaO₂/F_iO₂ ratio greater than 150mmHg, which would correspond to mild or moderate ARDS, CPAP therapy was associated with lower mortality (18,19). There is another cutoff at an SpO₂ of 84%. An SpO₂ above 84% treated with NIV was associated with a higher chance of survival and the same chance of survival as invasive ventilation at a lower SpO₂ (16). Additionally, fewer complications occur and mortality is lower in NIV compared to invasive ventilation (12–16,20–22).

Patients with Covid-19 who required respiratory support due to acute hypoxemic respiratory failure had a significant survival advantage when treated with NIV compared to treatment with invasive ventilation (20). Furthermore, complications could be avoided with NIV (21). In addition, patients who underwent a delayed intubation due to an attempt of NIV had the same prognosis as patients who were intubated directly (22,23).

Previously, a stepwise therapy was recommended for patients with a Covid-19 infection. This stepwise therapy should start with NIV and be escalated to invasive ventilation if necessary (8,11).

Discussion

Based on available studies, a decision for the use of NIV or invasive ventilation should be made depending on the PaO₂/F_iO₂ ratio. If the PaO₂/F_iO₂ ratio is above 150mmHg, NIV is preferable, otherwise invasive ventilation should be used (17–19). If it is impossible to determine the PaO₂/F_iO₂ ratio, the SpO₂ value can be used by means of non-invasive pulse oxymetry. The cutoff is 84%. For values above 84%, NIV should be preferred (16).

With the rapid pace of development, it is important to continuously advance research to gain knowledge and new insights into this topic in order to be better prepared for further outbreaks of coronaviruses or pandemics that can trigger respiratory failure (24).

There are still some open questions that remain unanswered to date.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Bislang wurde noch keine Arbeit von dem Autor veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract in Englisch	VII
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	X
Inhaltsverzeichnis	XI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Glossar	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Einleitung	9
Material und Methoden	12
Ergebnisse.....	14
Akutes hypoxämisches Lungenversagen, ARDS und Covid-19.....	14
Definition Covid-19 Infektion.....	14
Das Virus	16
Das akute respiratorische Distress Syndrom	19
Pathophysiologie des ARDS	22
Covid-19 als Ätiologie einer Pneumonie und ARDS.....	25
Covid-19 Pathophysiologie	28
Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz.....	31

Beatmungstherapie	33
Die nicht invasive Beatmung.....	33
Die invasive Beatmung.....	40
Vergleich invasive und nicht invasive Beatmung	54
Studienlage	57
Diskussion	98
Conclusio	106
Literaturverzeichnis	109
Anhang	131

Abkürzungen und deren Erklärung

A/C =	assist/control ventilation (assistiert/kontrollierte Beatmung)
ACE =	Angiotensin converting enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ACE2 =	Angiotensin converting enzyme 2 (Angiotensin-konvertierendes Enzym 2)
aOR =	adjusted Odds Ratio (angepasstes Risikoverhältnis)
AECC =	American-European Consensus Conference (amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz)
Ag-RDT =	antigen rapid diagnostic test (Antigen-Schnelltest)
AHRF =	acute hypoxemic respiratory failure (akutes hypoxisches respiratorisches Versagen)
APACHE II =	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APRV =	airway pressure release ventilation (Atemwegsdruck befreiende Ventilation)
ARDS =	acute respiratory distress syndrome (akutes respiratorisches Distress Syndrom)
AWMF =	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGA =	Blutgasanalyse
BiPAP / BPAP =	bilevel positive airway pressure (bilevel positiver Atemwegsdruck)
BIPAP =	biphasic positive airway pressure (biphasischer positiver Atemwegsdruck)
bzw. =	beziehungsweise
ca. =	circa
CCI =	Charlson comorbidity index (Charlson-Komorbiditätsindex)
CIP =	critically ill polyneuromyopathy (Critical-Illness-Polyneuropathie)
CO ₂ =	Kohlenstoffdioxid
CPAP =	continuous positive airway pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)

COPD =	chronic obstructive lung disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
Covid-19 =	corona virus disease 2019 (Coronavirus-Krankheit-2019)
CT =	Computertomographie
DIC =	disseminated intravascular coagulation (disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie)
DNI =	do not intubate
DNR =	do not resuscitate (Erlaubnis des natürlichen Todes)
ECDC =	European Centre for Disease Prevention and Control
ECMO =	extracorporeal membrane oxygenation (extrakorporale Membranoxygenierung)
FiO ₂ =	fraction of inspired oxygen (inspiratorische Sauerstoffkonzentration)
GCS =	Glasgow coma scale
IMB =	invasive mechanische Beatmung
IMV =	intermittent mandatory ventilation (intermittierende maschinelle Ventilation)
IPPV =	intermittent positive pressure ventilation (intermittierende Überdruckbeatmung)
JAK =	Januskinase (just anothers kinase)
KG =	Körpergewicht
KI =	Konfidenzintervall
LOC =	limitation of care (Einschränkung der Behandlung)
MERS-CoV =	middle east respiratory syndrome coronavirus
min =	Minuten
MMV =	mandatory minute ventilation (mandatorische Minutenvolumen-Ventilation)
NAAT =	nucleic acid amplification test (Nukleinsäure-Amplifikations-Test)
NIPPV =	noninvasive positive pressure ventilation (nicht invasive positive Druckbeatmung)
NIPSV =	non invasive pressure support ventilation (nicht invasive druckunterstützende Beatmung)

NIRS =	noninvasive Respiratory Support (nichtinvasive Atemunterstützung)
NIV =	noninvasiv ventilation (nicht invasive Beatmung)
OR =	Odds Ratio (Risikoverhältnis)
OSAS =	obstruktives Schlafapnoesyndrom
O ₂ =	Sauerstoff
P-SILI =	patient self-inflicted lung injury (selbstinduzierte Lungenschädigung)
PaCO ₂ =	Kohlenstoffdioxidpartialdruck im arteriellen Blut
PaO ₂ =	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
PEEP =	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck)
PICO =	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRVCV =	pressure-regulated volume controlled ventilation (druckregulierende volumenkontrollierte Beatmung)
PSA =	persönliche Schutzausrüstung
PSV =	pressure support ventilation (druckunterstützende Beatmung)
RT-PCR =	reverse transcription-polymerase chain reaction (Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion)
SaO ₂ =	arterielle Sauerstoffsättigung
SARS-CoV =	severe acute respiratory syndrome corona virus
SARS-CoV-2 =	severe acute respiratory syndrome corona virus type 2
SAPS-II-Score =	simplified acute physiology score II
SIMV =	synchronized intermittent mandatory ventilation (synchronisierte intermittierende maschinelle Beatmung)
SIRS =	systemic inflammatory response syndrome
SOFA =	Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂ =	periphere Sauerstoffsättigung
STAT =	Signal Transducers and Activators of Transcription
TRALI =	transfusion-related acute lung injury (Transfusionsinduzierte Lungeninsuffizienz)
v.a. =	vor allem

VAP = Ventilatorassoziierte Pneumonie
VILI = ventilator-induced lung injury (Ventilator-induzierte
Lungenschädigung)
WHO = World Health Organisation
2019-nCoV = 2019-novel coronavirus

Glossar

APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Maß für den Schweregrad der Erkrankung von kritisch kranken Patient*innen, die auf der Intensivstation behandelt werden (25)
Charlson-Komorbiditätsindex:	CCI, Scoring-System, das anhand von gewichteten Komorbiditäten die Mortalität berechnet (26)
Euler-Liljestrand-Mechanismus:	hypoxische Vasokonstriktion in der Lunge, infolgedessen Shunts in nicht oder kaum belüftet Lungenregionen nicht durchblutet werden, um einem gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnis entgegen zu wirken und besser belüftete Areale stärker durchblutet werden (27)
Fas/FasL:	(Eigenname) Rezeptor und Liganden System zur Steuerung von Apoptose und Entzündungsreaktionen (28)
GCS:	glasgow coma scale, Bewertung der Tiefe von Bewusstseinsstörungen und Koma, errechnet aus drei Verhaltensaspekte, die unabhängig voneinander gewertet werden, setzt sich aus motorischer Reaktion, verbaler Leistung und der Augenöffnung zusammen (29)
Horovitz-Quotient:	das Verhältnis vom arteriellen Sauerstoffpartialdruck zur inspiratorischem Sauerstoffkonzentration ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$), gibt Aufschluss über den transpulmonalen Sauerstofftransport, Oxygenierungsindex (30)
ICD-9-CM:	International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification dient zur Codierung von

	Diagnosen und Prozeduren in den Vereinigten Staaten, basierend auf der internationalen Klassifizierung von Krankheiten (International Classification of Diseases, ICD-9) der WHO (31)
ICD-10-CM:	International Classification of Diseases, tenth Revision, Clinical Modification, Weiterentwicklung von ICD-9-CM (32)
MAS:	1986 erstmals als MAS-Onkogen beschrieben, der Name besteht aus den ersten drei Buchstaben des Nachnamens des*der Patienten*Patientin, dessen Tumorzellen zur Identifizierung des Gens verwendet wurden (33)
Rockwood Skala:	semiquantitatives Instrument zur Einteilung der Gebrechlichkeit einer Person von 1 (sehr fit) bis 9 (unheilbar krank) (34)
ROX-Index:	definiert das Verhältnis von Sauerstoffsättigung, gemessen durch Pulsoxymetrie/Sauerstofffraktion (FiO ₂) zu Atemfrequenz und kann helfen bei Patient*innen den Erfolg einer High-Flow-Nasal-Cannula-Therapie vorherzusagen (35)
SAPS-II-Score:	Simplified Acute Physiology Score II, für die Berechnung der Wahrscheinlichkeit der Krankenhausmortalität (36)
SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment, Methode zur Bewertung und Überwachung von Organdysfunktionen bei kritisch kranken Patient*innen (37)
üNN:	über Normalnull, Nullniveau der amtlichen Bezugshöhe in Deutschland (38)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Covid 19, Corona Replication Contributed by Rohan Bir Singh (63) 19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 PubMed Mesh Terms.....	12
Tabelle 2 ARDS - Berlin Definition.....	21
Tabelle 3 Beatmungseinstellungen invasive Beatmung - ARDS	53
Tabelle 4 Vergleich Invasive Beatmung vs. NIV	55

Einleitung

Seit Dezember 2019 raubt das severe acute respiratory syndrome corona virus type 2 (SARS-CoV-2) der Welt den Atem (1). Das Virus wurde erstmals im Dezember 2019 entdeckt, als sich die Fälle einer unbekannt viralen Pneumonie in der Provinz Hubei in China gehäuft hatten. Nachdem diverse Versuche, wie Reiserestriktionen, Contact-Tracing oder Quarantäne zur Eindämmung des Virus scheiterten, verbreitete sich der Erreger von dort aus um den gesamten Globus aus (6). Die durch SARS-CoV-2 ausgelöste Krankheit wurde Coronavirus-Krankheit-2019 (corona virus disease 2019, Covid-19) getauft (3). Am 11. März 2020 stufte die *World Health Organization* (WHO) aufgrund der Ausbreitung und Schwere des Virus, dieses als besorgniserregend ein und gelangte zu der Einschätzung, dass Covid-19 als Pandemie bezeichnet werden kann (1).

Covid-19 ist eine systemische Erkrankung. Einerseits befällt SARS-CoV-2 die Lunge und löst unterschiedlich schwere Pneumonien und entsprechende Symptome aus. Diese Pneumonien können von einem akuten respiratorischen Atemversagen bis zu einem schweren akuten respiratorischen Distress Syndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) reichen (4,5). Andererseits können neben der Lunge auch andere Organsysteme, wie das Herz-Kreislauf-, das Verdauungs-, das Nervensystem, die Nieren, sowie endokrine Organe betroffen sein (7,39).

Seit dem Ausbruch der Pandemie wurde bei über 700 Millionen Menschen weltweit SARS-CoV-2 nachgewiesen und über 7 Millionen Menschen sind daran verstorben (Stand April 2024) (40).

Während der Hochzeit der Pandemie gab es tägliche Berichterstattungen in den Nachrichten bezüglich deren Entwicklung. Neben der Anzahl an infizierten Personen, spielten die Kapazitäten der Intensivbetten und Beatmungsplätze eine beträchtliche Rolle. Dabei wurden das akute hypoxische Atemversagen und das ARDS mit der Notwendigkeit einer Beatmungstherapie in das Licht gerückt.

Für diese Beatmung können entweder invasive oder nicht invasive Verfahren angewandt werden (10).

Bei der invasiven Beatmung wird die maschinelle Ventilation über einen künstlichen Atemweg, wie einen Tubus oder einer Trachealkanüle durchgeführt. Dafür muss ein invasiver Atemweg entweder mittels endotrachealer Intubation oder Tracheotomie angelegt werden (10). Die nicht invasive Beatmung (noninvasive ventilation, NIV) erfolgt über eine Maske oder einen Beatmungshelm (10,41). Bei beiden Verfahren wird in der Regel eine Überdruckbeatmung mit positiven Atemwegsdrücken angewandt (42).

Es muss bedacht werden, dass die Beatmung nicht die ursächliche Lungenerkrankung heilt. Es wird lediglich die versagende Atmung und/oder Sauerstoffaufnahme unterstützt, bis es wieder zu einer Besserung der Lungenfunktion kommt (10).

Zu Beginn der Pandemie wurde die Anwendung der NIV bei Covid-19 erkrankten Patient*innen kontrovers diskutiert. Die diskutierten Aspekte waren hygienische Bedenken, ein erhöhter Überwachungs- und Personalaufwand bei notwendiger höherer fachlicher Kompetenz für die Anwendung des Verfahrens im Vergleich zur invasiven Beatmung (43).

Für die Behandlung des ARDS wird in den aktuellen Lehrbüchern die lungenprotektive Beatmung beschrieben. Dabei wird bis dato keine spezifische Anwendungsform genannt (9,44). Allerdings muss beachtet werden, dass bei dem Einsatz der NIV die Kontrolle und das Monitoring des Tidalvolumens für eine lungenprotektive Beatmung aufgrund von möglichen Leckagen problematisch ist (45,46).

Dennoch wurde meist ein schrittweise eskalierender Therapieansatz gewählt. Bei diesem wurde vor der Anwendung der invasiven Beatmung mit einer NIV begonnen und bei unzureichendem Ansprechen auf die NIV auf eine invasive Beatmung gesteigert (2,11). Es wurde versucht mittels einer NIV eine Intubation zu vermeiden, da sich diese Art der Behandlung schon bei anderen Krankheitsbildern, wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive lung disease, COPD), dem kardiogenen pulmonalen Ödem und bei Patient*innen mit einer Immunsuppression behauptet hat (47).

Diese Literaturrecherche soll eine Auskunft über die Problematik des ARDS geben, die pathophysiologischen Mechanismen hinter dem Covid-19 verursachtem respiratorischen Versagen und ARDS erklären und die Behandlungsansätze der invasiven und nicht

invasiven Beatmung differenzieren. Das Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich dieser beiden Interventionen bei akutem respiratorischem Versagen und ARDS anhand veröffentlichter Studien. Dazu wurden Daten aus verschiedenen Studien analysiert, zusammengefasst und synthetisiert.

Die Arbeit behandelt nur Daten von Publikationen, die sich mit dem Vergleich der NIV und der invasiven Beatmung auseinandersetzen. Studien, die nur auf eine der beiden Intervention eingingen, oder sich nur mit dem Vergleich einer der genannten Beatmungsverfahren mit einem anderen Verfahren, wie der Applikation von Sauerstoff mittels High-Flow-Nasen-Kanüle oder einer konventionellen Sauerstoffmaske befassen, sowie Veröffentlichungen, die nur über die Intubationsvermeidung durch eine NIV-Therapie untersuchten, wurden nicht berücksichtigt. Weiter wurde zur Vollständigkeit nur kurz in der Erklärung der NIV, auf das NIV-Versagen und zusammenhängende Faktoren eingegangen. Ansonsten konzentriert sich diese Arbeit nicht per se auf diese Problematik.

Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden mittels Literaturrecherche die Vor- und Nachteile der nicht invasiven Beatmung im Vergleich zur invasiven Beatmung bei akutem respiratorischem Versagen verschiedener Ätiologien und insbesondere Covid-19 synthetisiert. Dafür wurden gängige Literaturdatenbanken, wie „PubMed“, „Google Scholar“ und „Cochrane Library“ sowie die aktuellen Leitlinien zur Recherche herangezogen.

Für die Suche in „PubMed“ wurden Suchbegriffe mithilfe des Thesaurus MeSH (Medical Subject Headings) der *National Library of Medicine* erstellt. Dadurch ergaben sich die folgenden Suchbegriffe (siehe *Tabelle 1*).

Tabelle 1 PubMed Mesh Terms

Mesh Term	Anzahl der Resultate auf PubMed Central
(("Noninvasive Ventilation"[Mesh] OR "Intubation"[Mesh]) AND "Respiratory Distress Syndrome"[Mesh]	1 545
(("Noninvasive Ventilation"[Mesh]) AND "Intubation"[Mesh]) AND "Respiratory Distress Syndrome"[Mesh]	67
(((("Intubation, Intratracheal"[Mesh]) AND "Noninvasive Ventilation"[Mesh]) AND "Respiratory Distress Syndrome"[Mesh]) AND "COVID-19"[Mesh]	6
(((("Intubation, Intratracheal"[Mesh]) OR "Noninvasive Ventilation"[Mesh]) AND "Respiratory Distress Syndrome"[Mesh]) AND "COVID-19"[Mesh]	98
(("Intubation, Intratracheal"[Mesh]) AND "Noninvasive Ventilation"[Mesh]) AND ("Respiratory Distress Syndrome"[Mesh] OR "COVID-19"[Mesh])	98

(("Intubation, Intratracheal"[Mesh]) OR "Noninvasive Ventilation"[Mesh]) AND ("Respiratory Distress Syndrome"[Mesh] OR "COVID-19"[Mesh])	2,294
(("Respiratory Distress Syndrome/therapy"[Mesh] OR "COVID-19/therapy"[Mesh]) AND ("Intubation, Intratracheal"[Mesh] AND "Noninvasive Ventilation"[Mesh]))	68

Die „Cochrane Library“ wurde mittels PICO-Schema (Population, Intervention, Comparison, Outcome) durchsucht. Dabei wurde für die Population „ARDS / Acute Respiratory Distress Syndrom“, für die Intervention „noninvasive Ventilation“ und die Comparison „Invasive Ventilation“ gewählt. Mittels AND-Verknüpfung wurden die Intervention und die Comparison in die Suche verknüpft. Das Outcome wurde freigelassen, da jeglicher Vergleich von Interesse war. Für die Population wurde zuerst „COVID-19“ eingesetzt, nach Studien gesucht, anschließend weggelassen und nach weiteren Studien gesucht.

Es wurden Artikel in Deutsch und Englisch ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Artikel mit den Inhalten von neonatalen oder pädiatrischen Begriffen oder Patient*innen. Artikel und Studien, die sich mit der Bauchlage beschäftigten, wurden ebenfalls nicht einbezogen. Weiter wurden Artikel ab einer Veröffentlichung von 1960 bis 2023 berücksichtigt.

Zusätzlich wurde in einem Teil der passenden Studien in deren zitierten Quellen nachgelesen und aktuelle Lehrbücher, sowie das „Bookshelf“ der *National Library of Medicine* herangezogen, einbezogen und als Basis zum Hinführen zur Thematik genutzt.

Ergebnisse

Akutes hypoxämisches Lungenversagen, ARDS und Covid-19

Definition Covid-19 Infektion

Das *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)* verwendet folgende Definitionen und Klassifikation für Covid-19 Fälle (48).

Es wird zwischen *klinischen, diagnostisch/bildgebenden, laboratorischen* und *epidemiologischen* Kriterien unterschieden (48).

Die *klinischen Kriterien* werden erfüllt, wenn eine Person Husten, Fieber, Kurzatmigkeit oder einen plötzlichen Beginn von Anosmie, Ageusie oder Dysgeusie aufweist. Nebenbei können zusätzliche, weniger spezifische Symptome, wie Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erbrechen und/oder Diarrhoe auftreten. Zu den *diagnostischen* und *bildgebenden Kriterien* zählen radiologische Befunde, die mit einer Covid-19 Läsion vertretbar sind (48)

Die *laboratorischen Kriterien* werden erfüllt, wenn der Nachweis von SARS-CoV-2 Nucleinsäure oder dem Antigen aus einer klinischen Probe gelingt (48).

Die *epidemiologischen Kriterien* treffen zu, wenn eine Person 14 Tage vor dem Auftreten der Symptome, engen Kontakt mit einem bestätigten Covid-19 Fall hatte oder Bewohner*innen oder Mitarbeiter*innen in einer Wohneinrichtung, in der eine anhaltende Covid-19-Übertragung bestätigt wurde, gewesen ist (48).

Diese Kriterien definieren, die Art des Falles, um den es sich handeln könnte. Dabei wird zwischen einem möglichen, einem wahrscheinlichen oder einem bestätigten Fall differenziert. Wenn eine Person nur die klinischen Kriterien erfüllt, handelt es sich um einen möglichen Fall. Treffen zusätzlich die epidemiologischen oder die diagnostisch, bildgebenden Kriterien zu, ist es ein wahrscheinlicher Fall. Bei einem bestätigten Fall werden die laboratorischen Kriterien erfüllt (48).

Im Vergleich zu der ECDC-Falldefinition verwendet die *World Health Organization* (WHO) eine leicht abgeänderte Definition.

In der WHO Definition handelt es sich um einen Verdachtsfall einer SARS-CoV-2 Infektion, wenn die klinischen oder epidemiologischen Kriterien zutreffen (49). Dabei definiert die WHO die *klinischen Kriterien* mit plötzlich auftretendem Fieber und Husten oder dem plötzlichen Auftreten von mindestens 3 der kommend genannten Anzeichen oder Symptome wie, Fieber, Husten, generelle Schwäche oder Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Myalgien, einem trockenen, kratzenden Hals, Schnupfen, Atemnot, Übelkeit oder Durchfall (49).

Die *epidemiologischen Kriterien* sind erfüllt, wenn die Person Kontakt mit einem wahrscheinlichen oder bestätigten Fall hatte oder in Verbindung mit einem Cluster steht. Ein Cluster besteht aus einer Gruppe von symptomatischen Personen, die durch Zeit, geografische Lage und gemeinsame Exposition miteinander verbunden sind. Ein Cluster umfasst mindestens einen Fall, der durch einen Nukleinsäure-Amplifikations Test (nucleic acid amplification test, NAAT) bestätigt wurde, oder mindestens zwei symptomatischen Personen, die epidemiologisch miteinander verbunden sind und bei denen ein professionell oder selbst durchgeführter Antigen-Schnelltest (antigen, rapid diagnostic test, Ag-RDT) positiv ausgefallen ist (49).

Zusätzlich ist ein*e Patient*in mit einer schwerwiegenden, akuten, respiratorischen Erkrankung ein Verdachtsfall, wenn diese Person Symptome einer Infektion mit vergangenem oder gemessenem Fieber über 38°C und bis zu 10 Tage dauerndem Husten aufzeigt und eine Einweisung in ein Krankenhaus erfordert. Ein weiterer Verdacht besteht bei einer Person ohne klinische Anzeichen oder Symptomen einer Infektion, bei der die epidemiologischen Kriterien nicht zu treffen und die positiv mittels professionell oder selbst durchgeführten SARS-CoV-2 Antigenschnelltest getestet wurde (49).

Bei einem wahrscheinlichen Fall einer SARS-CoV-2 Infektion handelt es sich entweder um eine*n Patientin*en, der die klinischen Kriterien erfüllt und Kontakt zu einem wahrscheinlichen oder bestätigten Fall hatte oder in Verbindung mit einem Cluster stand oder mit einen Verstorbenen, dessen Tod nicht anders erklärbar ist, der vor seinem Tod an Atemnot litt und Kontakt zu einem wahrscheinlichen oder bestätigten Fall hatte oder in Verbindung mit einem Cluster stand (49).

Ein bestätigter SARS-CoV-2 Fall liegt vor, wenn eine Person einen positiven Nukleinsäureamplifikationstest auf SARS-CoV-2 unabhängig von deren klinischen oder epidemiologischen Kriterien besitzt oder eine Person die klinischen und/oder epidemiologischen Kriterien erfüllt und positiv mittels professionell oder selbst durchgeführten Antigenschnelltest getestet wurde (49).

Die WHO teilt eine Covid-19 Erkrankung in drei Schweregrade ein. Dabei wird zwischen einem *nicht schwerwiegenden* (non-severe), einem *schwerwiegenden* (severe) und einem *kritischen* (critical) Covid-19 Verlauf unterschieden.

Die kritische Covid-19 Erkrankung ist durch die Kriterien für das ARDS, die Sepsis, den septischen Schock oder jeglichen Konditionen, die lebenserhaltende Therapien, wie eine mechanische Beatmung (invasiv oder nicht-invasiv) oder eine Vasopressoren-Therapie benötigen, definiert (50).

Der schwerwiegende Verlauf definiert sich durch eine O₂-Sättigung, die geringer als 90% bei Raumluft ist, Anzeichen einer Pneumonie oder Anzeichen einer schweren Atemnot (bei Erwachsenen: Atemfrequenz > 30 pro Minute, Verwendung der Atemhilfsmuskulatur, Unfähigkeit beim Aussprechen ganzer Sätze; bei Kindern: starke Einziehungen bei der Brustwand, Grunzen, zentrale Zyanose, oder das Vorhandensein allgemeiner Gefahrensymptome wie der Unfähigkeit zu trinken oder Probleme beim Stillen, Lethargie, Krämpfe oder vermindertes Bewusstsein) (50).

Bei dem Fehlen von Anzeichen und Kriterien für die schwerwiegende oder kritische Covid-19 Erkrankung spricht die WHO von einer nicht schwerwiegenden Covid-19 Infektion (50).

Das Virus

Seit dem 21. Jahrhundert gab es drei Viren aus der Familie der Coronaviridae, welche die Speziesbarriere überwandern und zum Auslöser von tödlichen Pneumonien wurden. Dazu zählen SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2 (51).

Im Februar 2020 fanden Zhou et al. die Ähnlichkeit des neu aufgetretenen 2019-nCoV zu dem 2002 erschienen SARS-CoV, in dem sie eine zu 79,6 prozentige Übereinstimmung

derer Sequenzen entdeckten, heraus (52,53). Folglich wurde das Virus von 2019-nCoV in SARS-CoV-2 umbenannt (54).

Die von SARS-CoV-2 verursachte Erkrankung wurde Covid-19 genannt (3).

Coronaviren erhielten deren Namen durch die sphärische Form mit keulenförmigen Stacheln (Spikes), die an der Oberfläche abstehen und dem Virus ein sonnenkronenförmiges Erscheinungsbild geben (55).

Das severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (Schwere akutes Atemwegssyndrom Coronavirus Typ 2, SARS-CoV-2) gehört zu den Betacoronaviren, einer Gattung der Coronaviridae, die eine Familie der Ordnung der Nidovirales sind. SARS-CoV-2 ist ein umhülltes Virus mit einzelsträngiger RNA mit positiver Polarität (24,56). Dieses einzelsträngige RNA-Genom kodiert die vier Strukturproteine Spike (S), Membran (M), Hülle (H) und Nukleokapsid (N). Das S-Protein besteht aus zwei Untereinheiten S1 und S2. S1 vermittelt die Bindung des Virus an den Oberflächenrezeptor der Wirtszelle, während S2 die Zellfusion mediiert (3).

Alle Coronaviren sind zoonotischen Ursprungs. Sie infizieren verschiedene Tierarten und verursachen Infektionen der Atemwege und des Darms. Coronaviren wurden erstmals 1937 als Ursache eines Atemwegsinfektes nachgewiesen. Es werden vier Gattungen von CoV unterschieden: Alpha, Beta, Gamma und Delta. Fledermäuse, Rinder, Haustiere und Menschen werden hauptsächlich von Alpha- und Beta-Varianten infiziert. Gamma- und Delta-Varianten befallen hauptsächlich Vögel und andere Säugetiere (57).

SARS-CoV-2 zeigt auf der Ebene des Genoms eine 96 prozentige Ähnlichkeit mit dem Fledermaus-Coronavirusstamm BatCov RaTG13. Dadurch wurden Fledermäuse als Reservoirwirte in Betracht gezogen. Trotzdem gibt es einige Theorien, die eine direkte Übertragung auf den Menschen als unwahrscheinlich erachten. Mit diesen Kenntnissen wurden Schuppentiere als Zwischenwirte vermutet, aber nicht bestätigt, da diese Coronaviren-Genome aufwiesen, die zwischen 85,5 bis 92,4% SARS-CoV-2 ähneln (57,58). Die Theorie des zoonotischen Ursprungs wird von einer Vielzahl an Forschungsergebnissen gestützt. Allerdings wurde der wahre Zwischenwirt bis jetzt noch

nicht ausfindig gemacht, wodurch Laborunfälle und die ungewollte Verbreitung nicht vollständig ausgeschlossen werden können (3).

SARS-CoV-2 wird von Mensch zu Mensch übertragen. Dabei kommt es zur direkten Übertragung mittels Kontaktübertragung und zur Übertragung durch Tröpfchen oder Aerosole über die Luft. Die häufigsten Übertragungswege sind Husten, Niesen, Sprechen, Singen, Lachen, das Einatmen von Tröpfchen und der Kontakt mit den Mund-, Nasen- oder den Augenschleimhäuten. Ausgeschieden wird das Virus über die Atemwege, den Speichel, Fäkalien und Urin. Ein besonderes Risiko für die Übertragung über die Luft stellen aerosolproduzierende Verfahren, wie eine Laryngoskopie mit endotrachealer Intubation, die kardiopulmonale Wiederbelebung und die Verabreichung von Medikamenten über eine Vernebler-Maske dar (58–60). Der Unterschied zwischen Tröpfchen und Aerosolen ist die Größe. Aerosole in der Luft besitzen einen Durchmesser unter 5µm, während Tröpfchen einen Durchmesser größer als 5 – 10µm besitzen. Aufgrund der Größe und des Gewichts verbleiben Tröpfchen nicht lange in der Luft. Deren Übertragung erfolgt innerhalb weniger Minuten nach dem Kontakt mit einer infizierten Person. Aerosole können länger in der Luft schweben. SARS-CoV-2 beladene Aerosole können bis zu drei Stunden aktiv infektiös bleiben (59). Eine Übertragung kann auch über die indirekte Übertragung über kontaminierte Oberflächen in der unmittelbaren Umgebung einer infizierten Person stattfinden (58). Lebensfähiges SARS-CoV-2 war bis zu 72 Stunden nach einem Oberflächenkontakt auf Plastik und Edelstahl nachweisbar (61).

Der Nachweis des Virus erfolgt mittels Echtzeit Reversen Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (real-time reverse transcription-polymerase chain reaction, real-time RT-PCR) von Proben aus Abstrichen des Naso- oder Oropharynx, Sputum oder Fäkalien (60). Mit vergleichbarer Sensitivität und Spezifität kann das Virus mittels Antigen-Schnelltests nachgewiesen werden (62).

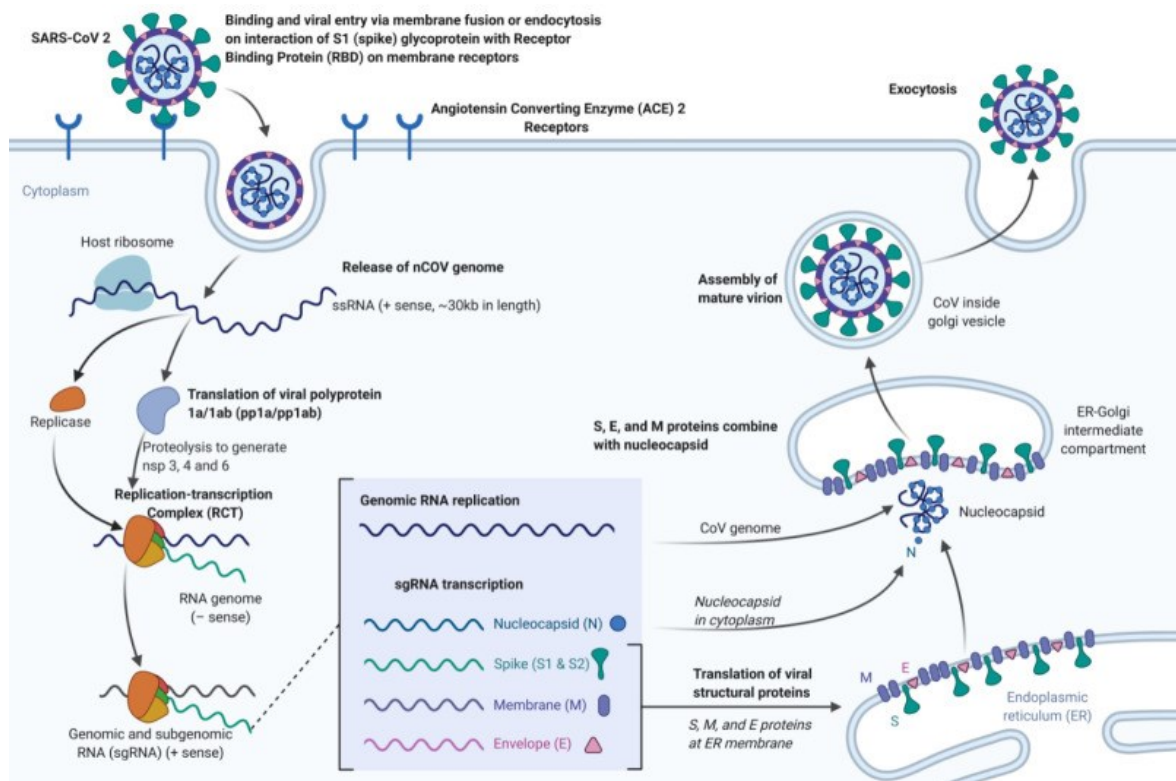


Abbildung 1: Covid 19, Corona Replication Contributed by Rohan Bir Singh (63)

Das akute respiratorische Distress Syndrom

Das akute respiratorische Distress Syndrome (ARDS) ist eine „akute respiratorische Insuffizienz bei vorher lungengesunden“ Patient*innen „durch pulmonale Schädigungen unterschiedlicher Genese.“ (44)

Weitere Synonyme sind Adult respiratory Distress Syndrom, Schocklunge, Hyaline-Membranen-Syndrom und die Respiratorlunge (9).

Die Inzidenz des ARDS wurde vor der Pandemie je nach Quelle zwischen 5-59 pro 100.000 Einwohner*innen und Jahr angegeben (44,64).

Trotz der Fortschritte, die in der Intensivmedizin zu verbesserten Ergebnissen in der Behandlung geführt haben, liegt die Sterblichkeit des ARDS in Krankenhäusern bei 40% (65).

Das ARDS kann durch einen diagnostischen Test weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Es ist eher ein Syndrom, als eine spezifische pathologische Entität und wird anhand rein klinischer Kriterien identifiziert (66).

Zur Klassifizierung und der Einteilung des Schweregrades des ARDS werden die Berlin Kriterien verwendet. Diese zeigten sich am verlässlichsten und besitzen eine hohe Treffsicherheit zur Vorhersage von letalen Verläufen (67).

Die Definition des ARDS beinhaltet den Zeitpunkt, eine Bildgebung, die Ursache des Ödems und die Oxygenierungsstörung. (siehe Tabelle 1) Zusätzlich folgt die Einteilung in drei Schweregradkategorien (leicht, moderat und schwer) (67,68).

In den ersten 72 Stunden entwickelt der Großteil der Patient*innen und innerhalb der ersten Woche nahezu alle Patient*innen mit Risikofaktoren nach einem bekannten klinischen Ereignis oder einer neu aufgetretenen oder einer schlechter werdenden Atemnot ein ARDS. Die amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz (American-European Consensus Conference, AECC) definiert und unterteilt die Risikofaktoren in direkte und indirekte Lungenschäden. Für die Bildgebung reicht ein frontales Thorax-Röntgen. Dieses muss eine bilaterale Verdichtung oder Trübung zeigen, die mit einem Lungenödem vereinbar ist. Diese Trübung darf sich nicht vollständig durch Ergüsse, einen Lappen-, Lungenkollaps oder ein Knötchen erklären lassen. Alternativ können diese Befunde auch mittels Thorax-CT erhoben werden. Die Definition baut auf einem Röntgen auf, da zu dem damaligen Zeitpunkt im Jahr 2012, als die Kriterien zusammengetragen worden sind, Bedenken über Sicherheit, Kosten und mangelnde Verfügbarkeit von CTs als nicht praktikabel eingestuft wurden. Das Lungenödem darf nicht durch eine Herzinsuffizienz oder eine Hypervolämie ausgelöst worden sein. Der*die behandelnde Arzt*Ärztin kann diese Einschätzung selbst treffen, wenn das Atemversagen des*der Patienten*Patientin nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsüberladung erklärt werden kann. Liegt allerdings kein bekannter Risikofaktor vor, muss der*die Arzt*Ärztin die Herzleistung über das Herzminutenvolumen mittels Echokardiographie objektiv beurteilen und ein hydrostatisches Ödem infolge einer Herzinsuffizienz ausschließen. Darüber hinaus muss eine Oxygenierungsstörung vorliegen. Diese wird von der AECC über das Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) zur inspiratorischen Sauerstoffkonzentration

(fraction of inspired oxygen, F_iO_2) bei einem positiven endexpiratorischen Atemwegsdruck (positive end-expiratory pressure, PEEP)-Mindestwert von über 5 cm H_2O , oder nicht-invasiven kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure, CPAP) bei mildem ARDS klassifiziert (67,68).

Zuvor definierte die AECC in deren Konferenzbericht von 1992 ein ARDS durch einen akuten Beginn, einem P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis kleiner gleich 200 mmHg, bilateralen Infiltraten eines frontal aufgenommenen Thoraxröntgens und einem Lungenkapillarenverschlussdruck (pulmonary artery wedge pressure) kleiner gleich 18 mmHg oder fehlender klinischer Anzeichen einer links atrialen Hypertonie (69).

Tabelle 2 ARDS - Berlin Definition

Definition ARDS („Berlin Definition“) (2012)	
Zeitpunkt	Innerhalb einer Woche nach einem bekannten klinischen Ereignis oder neu aufgetretene oder sich verschlechternde respiratorische Symptome
Bildgebung <small>(Röntgen-Thorax o. CT-Thorax)</small>	Bilaterale Verdichtung/Trübung, die sich nicht allein durch Pleuraergüsse, Kollaps von Lunge bzw. Lungenlappen oder Rundherde erklären lassen
Ursache des Ödems	Lungenversagen ist nicht allein durch akute Herzinsuffizienz oder Hypervolämie erklärbar (objektive Beurteilung zum Ausschluss des hydrostatischen Ödems notwendig (z.B. Echokardiographie), wenn keine ARDS-Risikofaktoren vorhanden)
Oxygenierungsstörung Oberhalb 1000m üNN: $P_aO_2/F_iO_2 \times$ Luftdruck (in mmHg)/760,* PEEP/CPAP bei mildem ARDS auch als noninvasive Beatmung	mild: $P_aO_2/F_iO_2 = 201 - 300$ mmHg und $PEEP/CPAP \geq 5$ cm H_2O *
	moderat: $P_aO_2/F_iO_2 = 101 - 200$ mmHg und $PEEP \geq 5$ cm H_2O
	schwer: $P_aO_2/F_iO_2 \leq 100$ mmHg und $PEEP \geq 5$ cm H_2O

Quelle: Adamzik, 2017, S. 12 (41) in Anlehnung an Rubenfeld, 2012, S. 2530 (68)

Die Einteilung und die Diagnose beschreiben nur den Schweregrad der Gasaustauschstörung und lassen keinen Rückschluss auf die auslösende Grunderkrankung zu (64).

Jede*r fünfte ARDS-Patient*in zeigt einen Rechts-Links-Shunt, der entweder auf intrapulmonaler oder intrakardialer Ebene, in Form eines persistierenden Foramen Ovale oder eines Vorhofseptumdefektes vorliegt (70).

Beim schweren ARDS mit einem P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis von unter 100 mmHg kommt es zu einer refraktären Hypoxämie, da dieses circa 40% Shuntvolumen aufweist, wodurch selbst mit einer Oxygenierung von reinem Sauerstoff (F_iO_2 von 100%) kein P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis von über 100 mmHg erreicht werden kann (67,71).

Im Frühstadium des ARDS kommt es wahrscheinlich durch eine Verletzung der Lungenkapillaren durch thrombotische, entzündliche Mechanismen, Obstruktionen des extraalveolären Blutflusses und einem gestörten Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu einer Erhöhung des alveolären Totraumes der Lunge (72).

Einige Autoren, wie zum Beispiel Wilson und Calfee oder Epsom beschreiben ein Hypo- und Hyperinflammatorisches ARDS, unabhängig davon, ob eine Covid-19 Infektion vorliegt (4,73).

Pathophysiologie des ARDS

Das ARDS kann durch direkte oder indirekte Lungenschäden ausgelöst werden, wobei diese auf zig Ursachen zurückzuführen sind (9).

Direkte Lungenschäden werden durch intrapulmonale Prozesse ausgelöst. Dazu zählen die Aspiration von aufgestoßenem oder regurgitiertem Magensaft oder das Einatmen von Süß- oder Salzwasser beim Beinahe ertrinken (9,44). Es kann sich auch als Komplikation aus einer Pneumonie, v.a. nach einer Beatmung entwickeln (9). Weitere Ursachen eines ARDS sind Lungenkontusionen und Inhalationsverletzungen, welche durch Rauchgasvergiftungen oder die Inhalation toxischer Gase, wie beispielsweise Stickstoff, entstehen. Auch hohe O_2 -Konzentrationen, wie sie bei der maschinellen Beatmung verwendet werden, können ein

ARDS auslösen (9). Zu den weiteren Auslösern eines ARDS zählen primär extrapulmonale Prozesse, wie zum Beispiel eine Sepsis und jegliche Schockformen, welche eine indirekte Schädigung der Lunge verursachen. Weiters als begünstigend für ein ARDS zu bezeichnen sind diverse Traumata, wie Polytraumata oder Schädel-Hirn-Traumata, Verbrennungen, Fettembolien, Urämien, ein Koma Diabeticum, eine Massentransfusion (transfusion-related acute lung injury, TRALI), eine Verbrauchskoagulopathie (disseminated intravascular coagulation, DIC) oder eine akute Pankreatitis (9,44).

Zu den häufigsten Risikofaktoren zählen die Pneumonie, die nicht pulmonale Sepsis und die Aspiration von Mageninhalt. Zusätzlich ist die Anzahl der Lungenschädigungen durch E-Zigaretten und Verdampfen gestiegen. Weiterführend zeigen sich sporadische Gipfel in der weltweiten ARDS-Inzidenz, ausgelöst durch pandemisch bakterielle und virale Pneumonien, die durch die Influenza oder Viren, wie SARS-CoV-2, verursacht wurden (66).

„Das ARDS verläuft typischerweise in drei Phasen.“ (74) Diese werden in eine exsudative, proliferative und fibrotische Phase unterteilt (74).

Diese Phasen beginnen mit der **exsudativen Phase** (1. Phase), in der Entzündungsmediatoren, wie Interleukin 1, 6 und 8, Tumor Nekrose Faktor und Leukotriene, die im Rahmen einer systemischen Inflammationsreaktion (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) freigesetzt werden (9,74,75). Zusätzlich kommt es zu einer Migration von Leukozyten, v.a. neutrophilen Granulozyten, in das Lungengewebe (74). Die Schädigung von Alveolar- und Endothelzellen und das Freisetzen von Entzündungsmediatoren, Sauerstoff-Radikalen und Proteasen führen zu einem Verlust der Barrierefunktion zwischen den Kapillaren und Alveolen, wodurch Flüssigkeit und Plasmaproteine in das Interstitium und die Alveolen übertreten (9,74). Dadurch sinkt der osmotische Gradient der Proteine und führt in Kombination mit diesem kapillaren Leck zu einem alveolaren Lungenödem, das auch alveolares flooding bezeichnet wird (9,66). Zusätzlich ist die endotheliale Fähigkeit Flüssigkeit abzupumpen herabgesetzt (66). Durch diese Plasmaproteine in Verbindung mit defektem Surfactant und Anteilen von abgestorbenen Zellen kommt es zu einem Verkleben des Alveolarraumes und zur Bildung von hyalinen Membranen. Folglich bilden sich Atelektasen, wodurch die Ventilation

erschwert, die Compliance herabgesetzt ist und folglich die Atemarbeit zunimmt (74). Zwischen pulmonalen Kapillaren und ventilerten Alveolaren geht der Kontakt verloren. Dadurch kommt es zur Ausbildung eines pulmonalen Shunts. Folglich wird das Blut in diesen Gefäßen nicht oxygeniert und dann zusammen mit dem oxygenierten Blut aus anderen belüfteten Alveolarbereichen dem Körperkreislauf zugeführt, was zu einer verminderten Gesamtsauerstoffsättigung im arteriellen System führt. Die verminderte O₂-Konzentration in den Alveolen löst aufgrund des Euler-Liljestrand-Mechanismus eine Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße aus, wodurch sich der Gefäßwiderstand erhöht. Folgen sind ein gesteigerter pulmonaler Druck und dadurch eine Druckbelastung des rechten Herzens (74).

Der Kontaktverlust der Alveolen und Kapillaren erhöht zudem den funktionellen Totraum. Durch diese Abläufe erklären sich die Symptome, wie Hypoxämie, Hyperkapnie und Dyspnoe beim ARDS. Allerdings kann trotz des erhöhten Totraums der Lunge die Atmung flach und frequent sein und die Patient*innen haben das Gefühl zu ersticken (74).

Während gesundes Lungenendothel Entzündungen und die Gerinnung weitgehend hemmt, bewirkt aktiviertes Endothel durch Stimuli, wie Hypoxie, Zytokine, Chemokine, Thrombin, Leukozyten, Lipopolysaccharide oder durch Damage-associated molecular Patterns („Schaden-assoziierte molekulare Muster“) das Gegenteil. Dabei wird das Endothel in einen dysregulierten undichten Zustand versetzt, wodurch weitere Entzündungszellen, wie neutrophile Granulozyten, angelockt werden. Durch die dabei ausgelöste Apoptose des Endothels wird Gewebefaktor („Tissue Factor“) freigelegt, welcher mit den abgesonderten Gerinnungsfaktoren reagiert und dadurch die extrinsische Gerinnungskaskade in Gang setzt (66).

Die **proliferative Phase** (2. Phase) folgt der exsudativen Phase ca. 7 Tage nach Beginn des ARDS. Die neutrophilen Granulozyten im Lungengewebe werden überwiegend durch Lymphozyten ersetzt. Typ-I-Alveolarepithelzellen differenzieren sich aus den sich vermehrenden Typ-II-Alveolarepithelzellen, welche auch zusätzlich neues Surfactant bilden. Das Zustandsbild der Patient*innen bessert sich, wobei sich die Tachypnoe, Dyspnoe und Hypoxämie nur langsam zurückbilden. Diese Erholung dauert bei einem Großteil der Patient*innen etwa drei bis vier Wochen (74).

Aus der proliferativen Phase bildet sich bei einem Teil der Patient*innen eine **fibrotische Phase** (3. Phase), in welcher es nach dem alveolären Ödem und Exsudat zu einer ausgeprägten Bindegewebsvermehrung im Interstitium und Infiltration in das Lumen der Atemwege kommt. Dabei liefert das Typ-III-Prokollagenpeptid einen wertvollen, diagnostischen Hinweis auf die Bildung einer pulmonalen Fibrose, welches typischerweise gebildet wird. Tritt dieses Peptid auf, ist dieses ein Hinweis auf einen möglichen protrahierten Verlauf mit gesteigerter Mortalität des ARDS. Typisch ist die Entstehung eines Lungenemphysems mit großlumigen Alveolen (Bullae) bei einer verzerrten Lungenarchitektur. Die Verminderung an Alveolen hat eine höhere Compliance der Lunge zur Folge, wodurch das Risiko für die Entstehung eines Pneumothorax erhöht ist. Durch eine intimale Fibroproliferation wird das Lumen der pulmonalen Gefäße von innen eingengt und zusätzlich von außen durch fibrotisches Gewebe komprimiert. (74) Gefäßverschlüsse erhöhen das Totraumvolumen und den pulmonalen Druck. Diese Phase endet schlussendlich mit „einem substanziellen, bleibenden Verlust der Lungenfunktion.“ (74)

Covid-19 als Ätiologie einer Pneumonie und ARDS

Die drei Phasen der pulmonalen Infektion mit SARS-CoV-2 gliedern sich in eine frühe Infektion, eine pulmonale Manifestation und eine schwere hyperinflammatorische Phase (76).

In der frühen Infektion kommt es zum Einschleusen des SARS-CoV-2 in die Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE2) exprimierenden Wirtszellen. Diese befinden sich vor allem in unterschiedlicher Dichte in der Schleimhaut des Rachens, der Lunge und des Dünndarms. Dadurch erklären sich die klinischen Symptome wie Geschmacksstörungen, Halsschmerzen, Husten und seltener Durchfall. Dabei wird aus klinischer Sicht mit Auftreten von Fieber und/oder grippeähnlichen Symptomen der Beginn der Erkrankung festgestellt. Aus dieser Phase können sich alle klinischen Verläufe von leicht, über schwer bis kritisch entwickeln (76).

In der zweiten Phase, der pulmonalen Erkrankung, beginnt die virale Pneumonie. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch Luftnot und Husten. In einer Übersichtsaufnahme zeigen sich pulmonale Verdichtungen oder im Thorax-CT sind Milchglas-Trübungen zu erkennen. Darüber hinaus kann dieses Stadium in eine Phase IIa mit einem $P_aO_2/F_iO_2 \geq 300\text{mmHg}$ und eine Phase IIb mit einem $P_aO_2/F_iO_2 < 300\text{mmHg}$ eingeteilt werden. In diesem Stadium werden die Patient*innen überwiegend stationär behandelt (76).

In der dritten Phase der hyperinflammatorischen Erkrankung kommt es durch eine unzureichende Entwicklung einer humoralen Immunantwort zu einer unzureichenden Inaktivierung und Elimination von SARS-CoV-2. Organschäden und insbesondere die Möglichkeit eines Lungenschadens in Form eines ARDS treten gehäuft in dieser Phase auf (76).

Im Vergleich zum klassischen ARDS, das durch sehr heterogene Faktoren ausgelöst werden kann, ist bei dem Covid-19 ARDS die Ätiologie auf ein Antigen (SARS-CoV-2) zurückzuführen. Dadurch sollte sich die klinische Heterogenität vermindern. Jedoch zeigen sich bei Covid-19 Infektionen asymptomatische bis schwerwiegende Verläufe, die in fulminantem hypoxischen Atemversagen enden. Als Ursache dafür werden verschiedene Wirts- und Pathogenfaktoren angenommen. Zusätzlich zeigen sich bei den Patient*innen, welche ein Covid-19 ARDS entwickelten, als eigene Untergruppe der Covid-19 Erkrankten, hohe Variationen deren Physiologie, Biomarkerexpressionen und deren Therapieergebnissen (4).

So kann sich selbst die klinische Präsentation der an Covid-19 erkrankten Patient*innen mit schwerer Hypoxämie untereinander stark unterscheiden. Diese Unterschiede zeigen sich bei Patient*innen, welche trotz ausgeprägter Hypoxämie normal atmen, folglich eine stille Hypoxämie erfahren, sowie Patient*innen, die auffallend dyspnoisch sind oder zwischen Patient*innen, die deutlich hypokapnisch und Patient*innen, die normo- oder hyperkapnisch sind. Zusätzlich fielen Verschiedenheiten in der Ansprache auf Stickstoffmonoxid oder eine Lageänderung in die Bauchlage auf.

Gattinoni et al. vermuteten, dass diese Muster, wie sich Covid-19 Erkrankte in den Notaufnahmen präsentieren, auf drei interagierenden Faktoren beruhen (77).

Der erste Faktor ist der Schweregrad der Infektion, somit der Wirtsreaktion, der physiologischen Reserve und den Begleiterkrankungen des*der Infizierten. Der zweite Faktor ist die Reaktion auf die Beatmung des*der Erkrankten und die Auswirkung auf die Hypoxie. Der dritte Faktor ist die Zeit, die zwischen dem Ausbruch der Krankheit und der Hospitalisierung vergangen ist. Dadurch ergeben sich zwei Phänotypen, einen Typ L (Low) und einen Typ H (High) (77). Die Typ L Pneumonie zeigt eine geringe Elastance (low elastance), bzw. eine normale Compliance, wodurch die Gasmenge in der Lunge nahezu der Menge einer gesunden Lunge entspricht. Zusätzlich ist das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion verringert (ventilation/perfusion-mismatch). Dadurch lässt sich die Hypoxie am ehesten durch einen Verlust der Regulation der Perfusion, die im Gesunden durch die hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Reflex) geregelt wird, und dem dadurch zunehmenden Shuntvolumen erklären. Die Bildgebung mittels CT zeigt ein mäßig erhöhtes Lungengewicht (low weight) und geringe Flüssigkeitseinlagerungen (Milchglas Verdichtungen) mit keinen oder wenigen Konsolidierungen. Diese Gewichtszunahme und Flüssigkeitseinlagerungen sind geringer als bei dem Typ H. Aufgrund der nahezu normalen Compliance bei dem Typ L gibt es in der Lunge wenig nicht belüftete Räume. Folglich ist die Rekrutierbarkeit von Alveolen vermindert. Bei der Typ H Pneumonie ist aufgrund der verminderten Gasmenge, durch das zunehmende Ödem, die Compliance verringert und dadurch die Elastance (high elastance) erhöht. Zusätzlich entsteht durch das Ödem ein vermehrter Rechts-Links-Shunt (high R/L-Shunt), da die betroffenen Lungenanteile nicht mehr belüftet sind. Eine weitere Folge des Ödems ist die Zunahme des Lungengewichtes (high weight), die in der Größenordnung eines schweren ARDS liegt (76,77).

Salazar-Orellana et al. fanden bei 22,5% der an Covid-19 erkrankten Patient*innen, welche nicht invasiv maschinell beatmet wurden, einen intrapulmonalen Shunt. Dieser tritt schon bei leicht und moderat Erkrankten auf. Diese Einteilung erfolgte nach den Befunden, die von einem*einer Radiologen*Radiologin mittels CT erstellt wurden (78).

83% der maschinell beatmeten Patient*innen zeigen ein Rechts-Links-Shunt (79).

Es besteht ein indirekter Zusammenhang zwischen der Durchlässigkeit des Shunts und der Compliance der Lunge (79). Hinzu kommt ein schlechteres P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis bei erhöhter Elastance (80).

Es können sowohl im frühen Stadium (Typ L), aber auch im späten Stadium (Typ H) der Covid-19 Pneumonie die Kriterien für die Definition des ARDS nach den Berlin-Kriterien erfüllt sein (76).

Die radiologische Computertomografie der Lunge zeigt zu Beginn der Erkrankung eine Entzündung des Lungengewebes, die durch fokale, meist beidseitige sogenannte Milchglasherde charakterisiert ist. Diese Herde befinden sich in der Nähe der Pleura und zeigen eine bevorzugte Lokalisation in den Mittel- und Unterfeldern (76).

Covid-19 Pathophysiologie

Zhou et al. bestätigten mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass SARS-CoV-2 denselben Rezeptor (angiotensin converting enzyme II, ACE2), wie SARS-CoV verwendet. In seinem Versuch zeigten Zhou et al., dass SARS-CoV-2 nur in ACE2 exprimierende Zellen (außer Mauszellen) eindringen kann (52).

Aufgrund der Ähnlichkeit und der Verwendung der gleichen Rezeptoren wurden in vielen Studien die Mechanismen der Infektion und Pathophysiologie von SARS-CoV auf SARS-CoV-2 übertragen.

ACE2 ist ein transmembranes Glykoprotein und ein wichtiger Bestandteil der ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Achse, welche gemeinsam mit dem Renin-Angiotensin System (RAS) die Homöostase, wie den Blutdruck, den Wasserhaushalt und die Natriurese des Körper steuert und dem RAS auch als Gegenspieler entgegen wirkt (33,81–83). MAS ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der erstmals als MAS-Onkogen beschrieben wurde. Der Name MAS setzt sich aus den ersten drei Buchstaben des Nachnamens des*der Patienten*Patientin, dessen*deren Tumorzellen zur Identifizierung des Gens verwendet wurden, zusammen. Sein Ligand ist Angiotensin-(1-7) (33).

Im RAS wird Renin von den Nieren ausgeschüttet, um den Blutdruck und das Blutvolumen zu erhöhen. Renin spaltet Angiotensinogen, das in der Leber produziert wird, zu dem physiologisch inaktiven Angiotensin I. Angiotensin Converting Enzyme, das homolog zu ACE2 ist, katalysiert die Spaltung von Angiotensin I zu Angiotensin II. Angiotensin II führt zur Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde und wirkt vasokonstriktorisch (33,81,83). In diesem Zusammenhang bindet Angiotensin II an die Angiotensin II Typ 1 (AT1) und Typ 2 (AT2) Rezeptoren. Die meisten bekannten Wirkungen, wie Gefäßverengung, Zellproliferation, Entzündungsreaktion, Blutgerinnung und der Umbau der extrazellulären Matrix sind auf den AT1 Rezeptor zurückzuführen. Der AT2 Rezeptor dürfte eine antagonistische Wirkung zum AT1 Rezeptor besitzen (33,84). Hohe Angiotensin II Spiegel können die Gefäßpermeabilität in der Lunge erhöhen und ein Lungenödem verursachen (84).

Der Pfad des RAS kann umgangen werden und aus Angiotensin I wird durch die Spaltung mittels ACE2 Angiotensin-(1-9). Dieses wird weiter mittels ACE zu Angiotensin-(1-7) gespalten. Nebenbei katalysiert ACE2 die effizienteste Spaltung von Angiotensin II zu Angiotensin-(1-7). Dadurch balanciert ACE2 die Funktion von ACE und vermindert die Angiotensin II Produktion (85). Zusätzlich zum ACE und ACE2 gibt es noch weitere Enzyme, die dieselbe Reaktion durchführen können, die aber nicht ins Gewicht fallen (33,86).

Die höchste ACE2 Expression findet in den Nieren, dem Endothelium, der Lunge und dem Herzen statt (82). Daneben wurde das Protein auch in anderen Organen, wie der oralen und nasalen Mukosa, dem Nasopharynx, dem Magen, dem Dünndarm, dem Dickdarm, der Haut, den Lymphknoten, dem Thymus, dem Knochenmark, der Milz, der Leber und dem Gehirn gefunden (87). Dadurch lassen sich die Symptome anderer Organmanifestationen erklären (84).

In den Lungen erkennt SARS-CoV-2 den ACE2 Rezeptor an der Oberfläche der Typ 2 Pneumozyten (51).

Das Eindringen in die Wirtszelle ist der erste Schritt der Virusinfektion (84). Dabei bindet das Spike Glykoprotein der Coronaviren an den ACE2 Rezeptor, der als funktioneller Rezeptor des SARS-CoV beschrieben wurde, der Wirtszelle. Dieser wird gemeinsam mit

dem Virus endozytiert. Dabei wird Virus-RNA in das Zytoplasma abgegeben (85,88).
(siehe Abbildung 1)

Beim ARDS ist die Aktivität von ACE und ACE2 aus dem Gleichgewicht geraten (33). Mehrere Studien beschreiben eine Verminderung der ACE2-Expression von SARS-CoV infizierten Zellen (84,85).

Imai et al. überprüften in einem Mausmodell die Wichtigkeit von ACE2 in der Entstehung und Regulierung eines ARDS. Dabei zeigten Mäuse mit fehlendem ACE2 und provoziertem ARDS eine schlechtere Oxygenierung, ein massiveres Lungenödem, eine vermehrte Einwanderung von Entzündungszellen und eine stärkere Bildung von hyalinen Membranen in der Lunge (89).

Angiotensin-(1-7) ist ein Gegenspieler des Angiotensin II, bindet an den MAS Rezeptor und wirkt auf mehrere Organsysteme im Körper. Zum Beispiel sind einige seiner beschriebenen Funktionen die Vasodilatation und die Hemmung der Fibrosierung des Herzens. Es besitzt antiarrhythmisches, antithrombotisches und antiproliferatives Potential und hemmt den Signalweg von Angiotensin II. In der Lunge wurde die Hemmung einer pulmonalen Inflammation, Fibrosierung und die Senkung einer pulmonalen arteriellen Hypertension beschrieben (33,86,90).

Neben den oben genannten Funktionen aktiviert Angiotensin II über den AT1 Rezeptor weitere Signalkaskaden mit komplexen Signalproteinen und Transkriptionsfaktoren, wie JAK/STAT (*Januskinase / Signal Transducers and Activators of Transcription*) und NF- κ B (86). Dadurch greift SARS-CoV-2 nicht nur in das RAS und in die ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Achse, sondern auch in diverse andere zelluläre Signalwege ein (33,91). Dazu gehört der Fas/FasL Signalweg, der die epitheliale Apoptose in der Lunge fördert und an der Entzündungsreaktion mitbeteiligt ist (91). Bei Fas/FasL handelt es sich um die Eigennamen des Rezeptoren und Liganden Systems zur Steuerung von Apoptose und Entzündungsreaktionen (28). Zusätzlich wird eine Inflammation über den JAK/STAT Signalweg ausgelöst, der zu einem Überwiegen von proinflammatorischen Faktoren (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 TNF- α und TNF- γ) und Chemokinen (CCL2, CCL8) führt (91). Dadurch werden Lungenzellen, Endothelzellen, Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten, natürliche Killerzellen und dendritische Zellen zu einem Zytokinsturm rekrutiert (91). Des

Weiteren fördert SARS-CoV-2 den NF- κ B Signalweg, wodurch eine Entzündungsreaktion induziert wird (92). Darüber hinaus verzögert SARS-CoV-2 die Bildung von Interferon I, welches ein wichtiges Zytokin der antiviralen Immunantwort ist (93).

Diese übermäßigen Entzündungsreaktionen führen zur Schädigung des Lungengewebes (91). Neben dem Lungenparenchymschaden kommt es durch schwere Endothelschäden zur Aktivierung der Gerinnungskaskade mit einer verstärkten Thrombosebildung und zur Mikroangiopathie (94).

Pathophysiologie der respiratorischen Insuffizienz

„Das respiratorische System besteht aus zwei unabhängig voneinander limitierbaren Anteilen, der gasaustauschenden Lunge und dem ventilierenden System.“ (46) Dadurch können zwei verschiedene respiratorische Insuffizienzen differenziert werden, welche allerdings auch kombiniert auftreten können (10).

Einerseits können parenchymale pulmonale Erkrankungen ein Oxygenierungsversagen auslösen (10). Primär kommt es dabei zu einer Störung der Sauerstoffdiffusion aus den Alveolen in die Kapillaren, während die Kohlendioxiddiffusion allerdings kaum betroffen ist, da dessen Diffusionskonstante ca. um den Faktor 20 höher ist als die von Sauerstoff (74). Dieses Oxygenierungsversagen kann zum Beispiel durch ein ARDS oder ein kardiales Lungenödem aufgrund der verlängerten Diffusionsstrecke oder einer verminderten Diffusionsfläche durch Atelektasen ausgelöst werden (46,74). Das Resultat ist ein gestörtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis mit Shuntbildung, wodurch der Sauerstoffgehalt im Blut (PaO_2) sinkt. Währenddessen bewirkt die Hypoxämie eine Steigerung des Atemantriebs, die zur Hyperventilation führt. Dies fördert die Abatmung von Kohlenstoffdioxid (CO_2), die wiederum zu einer Senkung des Kohlenstoffdioxidgehaltes im Blut führt und somit eine Alkalose auslöst (74).

Andererseits kann eine Störung der Atempumpe, dem ventilierenden System, auftreten (46). Dies kann durch verschiedene Faktoren verursacht werden, wie beispielsweise durch eine Dämpfung der Atemregulationszentren durch Medikamente oder durch eine zerebrale Schädigung. Auch neuromuskuläre Störungen, Muskelerkrankungen oder

Funktionsstörungen können dazu führen, ebenso wie Medikamentenwirkungen, hohe Querschnittslähmungen, Multiple Sklerose, Myasthenia gravis oder eine Ermüdung der Atemmuskulatur. In solchen Fällen kann es zur Hypoventilation kommen. Des Weiteren können restriktive Störungen auftreten, die die Ausdehnung der Lunge behindern, wie zum Beispiel ein Pneumothorax, ein Hämatothorax, ein Pleuraerguss oder eine interstitielle Fibrose. Einschränkungen der Thoraxbeweglichkeit, wie bei einer Kyphoskoliose, eine beeinträchtigte Zwerchfellbeweglichkeit aufgrund von Zuständen wie Peritonitis, Ileus oder extremer Adipositas, sowie obstruktive Ventilationsstörungen wie Asthma oder COPD, können ebenfalls zu einer erhöhten Atemarbeit und letztendlich zur Erschöpfung der Atempumpe führen (10). Dadurch kann das CO₂ nicht mehr richtig abgeatmet werden und es entsteht eine Hyperkapnie mit möglicher „CO₂ Narkose“ (9,95). Davon leitet sich der Name der akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz ab (46). Nicht-oxygeniertes Blut, kommend von den mangelhaft ventilierten Alveolen, fließt in den großen Kreislauf und führt zu einer Hypoxämie (74).

Beatmungstherapie

Die nicht invasive Beatmung

„Die nicht invasive Beatmung (non-invasive ventilation, NIV) beschreibt die Applikation eines positiven Atemwegsdruckes ohne das Einführen eines Endotrachealtubus.“ (41) Dazu zählen sowohl die Aufrechterhaltung eines kontinuierlichen, positiven Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure, CPAP), als auch die Kombination von einem positiven endexpiratorischen Atemwegsdruck (positive end-expiratory pressure, PEEP) mit zusätzlicher Druckunterstützung (pressure support ventilation, PSV) (41,43,96). Weiters steht für eine NIV der bilevel positive Atemwegsdruck (bilevel positive airway pressure, BPAP) oder BiPAP als Markenname der Firma Respironics (Murrysville, Pennsylvania, United States) zur Verfügung (10,12,13). Diese Beatmungsform appliziert Flow oder Zeit getriggert einen höheren inspiratorischen Atemwegsdruck zur Inspiration und einen niedrigeren expiratorischen Atemwegsdruck zur Expiration (97). Zusätzlich kann der*die Patient*in zwischen diesen Atemwegsdrücken spontan atmen (43). Je nach Respirator und Anbieter werden selbst benannte Beatmungsmodi trotz ähnlicher Funktionsweise angeboten. Als Beispiel können DuoPAP der Firma Hamilton Medical (Bonaduz, Schweiz), BiVent der Firma Maquet (Rastatt, Deutschland) oder BiLevel der Firma der Firma Löwenstein Medical (Salzburg, Österreich) genannt werden (43,98–100). Die Auswahl der erwähnten Firmen wurde zufällig getroffen und neben dieser Aufzählung gibt es weitere nicht in dieser Arbeit erwähnte Eigennamen von Beatmungsformen.

Im April 1989 wurde das erste Mal eine Studie über die nicht invasive (intermittierende) positive Druckbeatmung (noninvasive positive-pressure [mechanical] ventilation, NPPV) bei Patient*innen mit akutem respiratorischem Versagen veröffentlicht (101).

Für die Anwendung der NIV stehen Mund-Nasen-, Gesichtsmasken und der Beatmungshelm zu Verfügung (10). Zusätzlich finden nasale Masken in der CPAP-Therapie Verwendung. Diese setzt einen geschlossenen Mund zur Erzeugung des Druckes voraus und wird vor allem in der Pädiatrie (Neonatologie) und bei dem Schlaf Apnoe Syndrom des Erwachsenen angewandt (10,102). Die Mund-Nasen-Maske ist dabei die geläufigste. Diese dichtet mittels Kunststoffes um Mund und Nase ab. Bei der

Gesichtsmaske werden zusätzlich die Augen eingespart. Der Beatmungshelm sitzt wie ein Tauchhelm auf dem Kopf, besteht aus weichem, durchsichtigem Kunststoff und wird unter den Achseln mit Gurten festgezurr. Die NIV benötigt keine endotracheale Intubation (10).

„Grundsätzlich lässt sich praktisch jeder auch sonst verfügbare Atemmodus im Rahmen der NIV über eine Maske verabreichen.“ (10)

Es gibt zwei vom Prinzip unterschiedliche Methoden der NIV. Einerseits erfolgt die Beatmung über eine Maske mittels Drucks, auch als Überdruckbeatmung bekannt, und andererseits kann Unterdruck von außen auf die Körperoberfläche appliziert werden und so eine negative Druckbeatmung durchgeführt werden. Diese Arbeit beschäftigt sich nur mit der positiven Druckbeatmung, da diese das hauptsächlich angewandte Verfahren der nicht invasiven Beatmung ist. Zusätzlich wird die negative Druckbeatmung nur selten angewendet, da diese Nachteile, wie einen erschwerten Zugang zum* zur Patient*Patientin mit sich bringt, mit höheren Kosten und Unhandlichkeit verbunden ist, und ohne gesicherte Indikationen angewandt wird. Zur Vollständigkeit wird erwähnt, dass die negative Druckbeatmung mittels eiserner Lunge, Unterdruckanzug oder Kürassventilator (Kürass = Brustschild) durchgeführt wird (10).

Die NIV ist eine gut etablierte Technik, welche in den letzten 30 Jahren an Popularität stark dazu gewonnen hat (103). Seit 20 Jahren zeigt sich die Wirksamkeit der NIV bei der Behandlung des akuten Atemversagens im Rahmen einer Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive lung disease, COPD), einem kardiogenen Lungenödem, einer ambulant erworbenen Lungenentzündung oder einer Lungenentzündung bei immungeschwächten Patient*innen (59,104–106). Für diese Indikationen spricht die *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) in ihrer S3-Leitlinie zur Invasiven Beatmung eine starke Empfehlung aus (41). Dabei zeigten mehrere randomisierte Studien eine Verringerung der Sterblichkeit bei COPD-Patient*innen (105). Für den Erfolg dabei ist der Druck verantwortlich. Dieser gleicht bei einer COPD-Exazerbation den extrinsischen PEEP mit dem intrinsischen PEEP aus, wodurch mittels Druckunterstützung die Atemarbeit des*der Patient*Patientin vermindert wird (46,103). Des Weiteren wird durch die Anwendung von CPAP oder BPAP die funktionelle Residualkapazität erhöht, wodurch die

Oxygenierung und Lungencompliance bei einem kardiogenen Lungenödem verbessert wird (103). Zusätzlich bestätigte sich die Effektivität bei der Tubusentwöhnung zuvor intubierter Patient*innen mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (104). Eine weitere Indikation ist das obstruktive Schlafapnoe Syndrom (OSAS) (59).

Neben den oben angeführten Anwendungsgebieten gibt es weitere Indikationen bei einem akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen (v.a. bei COPD), der Dyspnoe oder bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz nach chirurgischen Eingriffen im Bereich des Abdomens, des Thorax oder des Herzens (59,107).

Die AWMF unterscheidet in deren konsensbasierter Leitlinie absolute und relative Kontraindikationen. Zu den absoluten Kontraindikationen zählen eine fehlende Spontanatmung, eine Schnappatmung, eine fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege, eine gastrointestinale Blutung, ein Ileus oder ein nicht hyperkapnisch bedingtes Koma. Die relativen Kontraindikationen der AWMF umfassen ein hyperkapnisch bedingtes Koma, eine massive Agitation, einen massiven Sekretverhalt trotz Bronchoskopie bzw. nicht invasivem Sekretmanagement, eine schwergradige Hypoxämie oder Azidose mit einem pH-Wert unter 7,1, eine hämodynamische Instabilität (kardiogener Schock, Myokardinfarkt), eine anatomische und/oder subjektive Interfaceinkompatibilität oder der Zustand nach einer oberen gastrointestinalen Operation (46). Weitere Kontraindikationen können Verletzungen oder Verbrennung im Gesicht, aktives Erbrechen oder ein nicht drainierter, ausgedehnter Pneumothorax sein (108).

„Ein Therapieversuch mit NIV ist also immer gerechtfertigt, solange keine Kontraindikationen vorliegen.“ (107) Allerdings ist zu beachten, dass die NIV keinen Ersatz der invasiven Beatmung darstellt (46).

Um eine nichtinvasive Beatmung sicher durchführen zu können, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: Es dürfen keine Kontraindikationen vorliegen. Die Maske muss komfortabel und dicht sitzen und der*die Patient*in sollte möglichst wach und kooperativ sein, einen eigenen erhaltenen Atemantrieb aufweisen und funktionierende Schutzreflexe, wie Schlucken und Husten besitzen (10). Zusätzlich muss der*die Patient*in intensiv von ärztlicher und pflegerischer Seite angeleitet und engmaschig überwacht werden (10,41). Dabei sollte es sich um ausreichend geschultes Personal mit der

notwendigen Expertise handeln mit der Möglichkeit einer intensiven Betreuung des*der Patienten*Patientin während der NIV-Behandlung (41,109). Zu jeder Zeit während der Behandlung muss Intubationsbereitschaft im Fall eines nicht Ansprechens auf die Therapie oder bei einer Verschlechterung des Zustandsbildes (NIV-Versagens) sichergestellt sein (10,41,76).

Die nichtinvasive Beatmung stellt keine „Sicherung der oberen Atemwege dar“ (10).

Für die Überwachung beim Einsatz von nichtinvasiver Atemunterstützung (noninvasive Respiratory Support, NIRS) bei Covid-19 Patient*innen empfehlen Sullivan et. al eine stündliche Kontrolle mittels arterieller Blutgasanalyse (BGA) zur Überwachung von PaO_2 ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$), PaCO_2 , Bikarbonat, Laktat und dem Base Excess. Zusätzlich sollte stündlich die subjektive Besserung oder Verschlechterung der Dyspnoe eruiert werden. Neben den stündlichen Kontrollen sollten kontinuierlich die Herz- und Atemfrequenz mittels Pulsoxymeter und das Tidalvolumen gemessen und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration überwacht werden (59).

Gemäß den Leitlinien der AMWF umfassen die Erfolgskriterien der nicht-invasiven Beatmung eine Reduktion der Atemnot, eine progressive Verbesserung des Bewusstseinszustands, eine Verringerung der erhöhten Atemfrequenz, eine Erhöhung des pH-Werts, eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung sowie eine Abnahme der Herzfrequenz und eine PaCO_2 -Abnahme (46).

Es gibt bei der Anwendung der NIV verschiedene Prädiktoren, die auf ein erhöhtes Risiko für das Versagen der NIV hinweisen. Dazu gehören das höhere Alter ab 70 Jahren, Gebrechlichkeit, das Vorhandensein von Komorbiditäten, wie zum Beispiel einer Tumorerkrankung, einer neurologischen Beeinträchtigung gemessen an der Glasgow Coma Scale (GCS), ein niedriger ROX-Index und der Einsatz von Vasopressoren am ersten Tag der NIV (46,59,104,110,111). Weitere Scores, wie ein hoher APACHE II, ein hoher SAPS II oder ein hoher SOFA-Wert, zeigen ein höheres patientenspezifisches Risiko für ein NIV-Versagen (59). Eine extrapulmonale Organdysfunktion und ein Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis stehen in Zusammenhang mit einem schlechteren Ansprechen auf eine nicht invasive Beatmung (59,111). Bestimmte Laborwerte, wie ein niedriger pH-Wert $<7,25$ oder ein hoher PaCO_2 -Wert, fehlende Verbesserung der Blutgaswerte, niedriges

Bikarbonat, niedrigeres PaCO₂ (bei hypoxämischem akutem respiratorischem Versagen [acute respiratory failure]), höheres Laktat, erhöhtes BNP, erhöhtes LDH und das Versagen, einen PaO₂ von 60 mmHg bei einem FiO₂ von 0,6 aufrechtzuerhalten, können Prädiktoren für das Scheitern der NIV sein (59). Darüber hinaus spielen ventilatorische Parameter wie ein PaO₂/FiO₂-Verhältnis von weniger als 150-200mmHg, ein Tidalvolumen von über 9,0-9,5 ml/kg des Idealkörpergewichts und ein hoher Spitzendruckbedarf eine Rolle bei der Vorhersage des NIV-Versagens (59,112). Bei den Vitalparametern können eine zunehmende Tachykardie, eine Verschlechterung der Hämodynamik und eine Verschlimmerung der Dyspnoe/Tachypnoe auf ein bevorstehendes Versagen der NIV hinweisen (59). Zusätzlich zeigen Patient*innen mit vorausgegangenen NIV-pflichtigen Exazerbationen oder pulmologischen Ursachen des hyperkapnischen Atemversagens eine schlechtere Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie mit NIV (46). Ein weiterer NIV-Versagen-Prädiktor ist Covid-19 als auslösender Faktor der respiratorischen Insuffizienz (59). Ebenso begünstigt eine Maskenunverträglichkeit, eine schlechte Synchronisation zwischen Patient*in und Ventilator und eine hohe Leckage das Scheitern der NIV (59,113).

Es ist wichtig, diese Risikofaktoren und Prädiktoren zu berücksichtigen, um ein NIV-Versagen frühestmöglich zu erkennen und einschreiten zu können, damit eine notwendige Intubation nicht verzögert wird (104,114). Eine verspätete Intubation ist prognostisch ungünstiger und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden (11,18,20,59,109,115–119).

Bei der nicht invasiven Beatmung kann es auch zu Komplikationen kommen. Häufig ist dabei das Unbehagen der Maske (108). Dazu kommen Augenreizungen, Hautnekrosen, Druckulzerationen und Hautabschürfungen, je nach verwendetem Interface im Gesicht, v.a. im Bereich der Nase und des Halses (12,108,120,121). Weiters können Hautausschläge infolge einer Überempfindlichkeit oder einer Infektion auftreten (108). Zusätzlich können druck- und beatmungsbedingte Symptome, Unwohlsein, Ohren- und Nasennebenhöhlenschmerzen auftreten. Schwerwiegende Komplikationen aufgrund des Drucks können ein Pneumothorax, ein Pneumozephalus oder ein Pneumomediastinum, das v.a. in Verbindung mit einer SARS-CoV-2 Pneumonie auftritt, sein (108). Allerdings

könnten diese Barotraumata auch aufgrund der zugrunde liegenden Krankheit auftreten (122). Durch eine Aerophagie kann es zu einer Magenüberblähung während der NIV-Anwendung kommen (12,108,109,120). Eine weitere schwerwiegende Komplikation ist die Aspiration (12,108). Aufgrund des erhöhten Risikos für Aspiration und Hypoventilation wurde eine Sedierung während der nicht-invasiven Beatmung kaum untersucht (108). Ein weiteres Problem stellt die CO₂-Rückatmung bei v.a. hyperkapnischen Patient*innen und der damit gestörten CO₂-Elimination dar, wodurch die positiven Auswirkungen auf die Atemarbeit reduziert werden könnten (123–126). In seltenen Fällen führt die NIV zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung aufgrund eines erhöhten intrathorakalen Drucks, der zu einer Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast sowie einer reduzierten Vorlast führt (108,109).

Durch eine Dyssynchronität zwischen Patient*in und Ventilator während der BPAP-Beatmung kann es zur weiteren Atemanstrengung, verbunden mit einem unzureichenden Gasaustausch und unnötigem Einsatz der Atemhilfsmuskulatur kommen. Dabei kann der Trigger versagen, wenn dieser falsch eingestellt wurde und der*die Patient*in während der Inspiration nicht genügend Unterdruck zum Auslösen erzeugen kann (108). Dadurch wird die Inspirationsanstrengung erhöht, wodurch der transvaskuläre Druck erhöht, Pendelluft und regionale Überdehnung gefördert wird. Eine Über-Assistenz aufgrund ineffektiver Triggerung kann das Zwerchfell schädigenden exzentrischen Kontraktionen aussetzen (127). Zusätzlich können Doppeltriggerungen durch große Tidalvolumina die Lunge überdehnen (126,127). Bei falsch eingestelltem Zyklus kann es vorkommen, dass der*die Patient*in gegen den Ventilator atmet (108).

Ein weiteres Problem, welches durch die Anwendung von NIV auftreten kann, ist die selbstinduzierte Lungenschädigung (patient self-inflicted lung injury, P-SILI), die bei spontanatmenden Patient*innen auftreten kann (11,45,122,127). Als pathophysiologische Ursache für ein P-SILI können eine erhöhte Belastung der Lunge, eine inhomogene Verteilung des Beatmungshubes während der Ventilation, eine Veränderung der Lungenperfusion oder eine Asynchronität zwischen Patient*in und Ventilator während einer nicht invasiven Überdruckbeatmung (PSV) infrage kommen (45). Hinzu kommt die Wirkung eines erhöhten Atemantriebs auf neuromuskulär intakte Atemwege, wodurch

stärkere Muskelkontraktionen negativere Pleuraschwünge auslösen (45). Folgen davon sind höhere regionale Belastungen in der Lunge, Pendelluftphänomene, durch regionale pleurale, alveoläre und atelektatische Druckunterschiede und ein erhöhter transmuraler Gefäßdruck, der durch die erhöhte Lungenperfusion und den niedrigen Alveolardruck ein Lungenödem bei schon vorgeschädigten Kapillaren fördert und den Gasaustausch weiter einschränkt (11,45,126). Allerdings ist die Differenzierung zum Fortschreiten der Grunderkrankung wie zum Beispiel Covid-19 schwierig (45). Patient*innen, die nach einer nicht invasiven Atemunterstützung endotracheal intubiert werden müssen und an einer P-SILI leiden, zeigen ein schlechteres klinisches Outcome (104).

Neben den Komplikationen für den*die Patienten*Patientin gibt es Risiken für das behandelnde Krankenhauspersonal, da die nicht invasive Beatmung zu den aerosolgenerierenden Verfahren zählt (128). Dabei könnten infektiöse Erreger von Atemwegsinfektionen durch undicht sitzende Interfaces an die Umgebung abgegeben werden (59). Dabei fanden Tran et al. ein erhöhtes Risiko für die Übertragung von SARS-CoV an Mitarbeiter*innen (128). Die in der Ausatmung abgegebene Aerosolmenge bei SARS-CoV-2 ist abhängig von der Atemzugtiefe und wurde nur bei Patient*innen mit erhöhter Sekretlast nachgewiesen (129). Zusätzlich ist die Abgabe abhängig von dem verwendeten Interface, wodurch bevorzugt Leckage-freie Nasen-Mund-, Vollgesichtsmasken oder Beatmungshelme zum Einsatz kommen sollten (46,129). Weiters sollten Leckagen möglichst reduziert werden und das Personal muss eine persönliche Schutzausrüstung (PSA), inklusive einer korrekt sitzenden FFP-2 Maske richtig verwenden (129). Während Franco et al. berichteten, dass trotz der korrekten Verwendung adäquater persönlicher Schutzausrüstung (bestehend aus einer filtrierenden Gesichtsmaske der Klasse 3 oder 2, doppelten unsterilen Handschuhen, einem langärmeligen wasserfesten Kittel und Schutzbrillen oder Gesichtsschilden) ein erhöhtes Risiko der Übertragung von SARS-CoV-2 bei der nicht-invasiven Beatmungsunterstützung (NIRS) besteht, stellten Arulkumaran et al. fest, dass bei korrekter Verwendung der PSA kein erhöhtes Risiko während einer NIV-Behandlung besteht (130,131). Auch während der Studie von Gupta et al. kam es zu keiner Infektion des Gesundheitspersonal mit Covid-19 bei der Behandlung, inklusive der NIV mit Beatmungshelmen von Covid-19 positiven Patient*innen (113). Des Weiteren kann zur

Senkung des Risikos der Virusübertragung, wenn Filter im Expirationskreislauf verwendet werden (117).

Als Primärprävention schützt die Covid-19 Impfung vor einer Ansteckung, der Übertragung und Verbreitung von SARS-CoV-2 (132,133). Außerdem bietet die Impfung Schutz vor einem schweren Verlauf (134).

Neben der Impfung gibt es das spezifische Covid-19-Medikament Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir), das die Chance schwer zu erkranken vermindert und die Sterblichkeit reduziert (135).

Die invasive Beatmung

Die maschinelle Beatmung ist die weltweit am häufigsten eingesetzte kurzfristige lebenserhaltende Technik und wird täglich bei einem breiten Spektrum von Indikationen eingesetzt, von geplanten chirurgischen Eingriffen bis hin zum akuten Organversagen (136).

Für die invasive maschinelle Beatmung wird ein künstlicher Atemweg über einen Tubus oder eine Trachealkanüle benötigt. Dafür muss der*die Patient*in entweder endotracheal intubiert oder tracheotomiert werden (10). Über diesen invasiven Atemweg findet eine Überdruckbeatmung mit positiven Atemwegsdrücken statt (42).

Die maschinelle Beatmung stellt einen essentiellen Therapieansatz zur Bewältigung der schweren respiratorischen Insuffizienz dar. Durch die gezielte Anpassung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) und die Anwendung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) kann in den meisten Fällen eine lebensbedrohliche Hypoxie erfolgreich bekämpft werden. Ein wesentlicher Vorteil der mechanischen Ventilation liegt darin, dass diese die muskuläre Atemarbeit übernimmt, wodurch eine effiziente Eliminierung von Kohlendioxid ermöglicht wird und der Sauerstoffverbrauch in dieser kritischen Phase reduziert wird. Diese Maßnahmen tragen dazu bei, die Atemfunktion des*der Patienten*Patientin zu entlasten und den Körper mit ausreichend Sauerstoff zu versorgen (64).

Die *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.* (AWMF) sieht in ihren S3-Leitlinien für die invasive Beatmung drei Indikationsgebiete innerklinisch und präklinisch vor. Dazu zählen die akute respiratorische Insuffizienz aufgrund von Gasaustauschstörungen bei Versagen von NIV oder dem Vorliegen von Kontraindikationen für NIV, eine akute oder drohende Atemwegsverlegung und die tiefe Bewusstlosigkeit. Unter die Gasaustauschstörung fallen sowohl die akute hypoxämische und die akute hyperkapnische Insuffizienz (41).

Die Intubation dient der Sicherung der Atemwege bei Patient*innen mit abgeschwächten oder erloschenen Schutzreflexen (10,41).

Hickey und Giwa fassten konkretere Indikationen zusammen. Dazu zählt der Schutz der Atemwege bei Patient*innen mit atemwegsgefährdenden Erkrankungen, wie Obstruktionen durch ein Trauma oder einer oropharyngealen Infektion. Diese können sowohl eine proximale (z.B. ein Angioödem) als auch eine distale (z.B. asthmatischer Bronchospasmus oder eine akute Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung) Obstruktion sein. Als weitere Indikation wird die Hypoventilation aufgrund von Antriebsstörungen, wie einer Drogenüberdosierung oder eines Pumpenversagen durch eine Atemmuskelschwäche durch Muskeldystrophie, Myositis, Erkrankungen des peripheren Nervensystems, wie das Guillain-Barré-Syndrom oder einer myasthenen Krise, oder einer restriktiven Atmungsstörung aufgrund eines Traumas, Brustwandproblemen oder eines massiven Pneumothoraxes oder Ergusses erwähnt. Hinzu kommt die hypoxische Ateminsuffizienz aufgrund von Problemen mit dem Gasaustausch oder dem Sauerstofftransport in das periphere Gewebe. Diese können durch einen alveolären Füllungsdefekt aufgrund einer Lungenentzündung, eines ARDS oder eines Lungenödems, Lungengefäßdefekts, wie eine Lungen- oder Luftembolie, die zu einem gestörten Ventilation-Perfusions-Verhältnisses führen oder aufgrund eines Diffusionsdefektes durch eine fortgeschrittene Lungenfibrose entstehen. Außerdem wird der erhöhte Atemaufwand durch eine schwere Sepsis, einen Schock oder eine schwere metabolische Azidose als Indikation angeführt (137). Zuletzt wird noch die Indikation bei der erweiterten kardiopulmonalen Reanimation bei einem Herzkreislaufstillstand angeführt (138).

Zur Kontraindikation der invasiven Beatmung gehören die fehlende Indikation und das Ablehnen durch den*die Patienten*Patientin im Rahmen einer „Do not intubate“ Anordnung (DNI) (11). Eine eventuelle Angst des Personals vor einer Ansteckung stellt keinen primären Intubationsgrund dar (76).

Für den benötigten künstlichen Atemweg muss der*die Patient*in meistens orotracheal oder nasotracheal intubiert werden (10). Jede Intubation ist mit einem gewissen Risiko verbunden und sollte von einem*einer Experten*in oder in Supervision mit einem*einer Supervisor*in oder einem*einer erfahrenen Arzt*Ärztin durchgeführt werden (139).

Komplikationen können während der Durchführung der Intubation, bei liegendem Tubus, während oder kurz nach der Extubation sowie als Spätkomplikationen auftreten (10).

Die Durchführung der Intubation birgt das Risiko traumatischer mechanischer Schädigungen. Dazu zählen Zahnschäden, Nasenbluten (nasotracheale Intubation), Verletzungen der Hornhaut durch unsachgemäßes Abstützen auf dem*der Patienten*Patientin, Verletzungen des Ösophagus und der Rachenschleimhaut, reichend von Blutungen, Quetschungen bis zur Perforation oder der Perforation des Sinus piriformis, gefolgt von einem Mediastinalemphysem, Pneumothorax oder einer Mediastinitis, Verletzungen des Larynx mit Stimmbandkontusion, -abriss, -hämatom oder einer Aryknorpelluxation und Verletzungen der Trachea oder Bronchien. Weiter droht die Gefahr der Aspiration, v.a. wenn eine Fehlintubation in den Ösophagus erfolgte und dieser versehentlich aufgebläht wurde. Bei fehlerhafter Intubation in einem Hauptbronchus besteht das Risiko eines Pneumothoraxes des belüfteten Lungenflügels und eine Atelektase des nicht belüfteten Flügels. Durch die Laryngoskopie oder das Einführen des Tubus können kardiovaskuläre Reaktionen, wie sympathoadrenerge oder vagale Reaktionen oder Rückenmarkreflexe ausgelöst werden. Bei sympathoadrenergen Reaktionen kommt es zur Tachykardie, einem Blutdruckanstieg oder Rhythmusstörungen, während vagale Reaktionen durch einen Laryngospasmus, Blutdruckabfall, eine Bradykardie oder einem Atemstillstand gekennzeichnet sind. Zu den Rückenmarkreflexen zählen Erbrechen, Husten und die Bewegungen von Stamm und Extremitäten (10). Komplikationen eines liegenden Tubus sind pulmonale Infektionen, die Obstruktion des Tubus, eine Tubusdislokation und -diskonnektion von dem Beatmungsgerät. Ein nasal

liegender Tubus kann das Auftreten eines eitrigen Sinusitis maxillaris und frontalis begünstigen (10).

Ein Laryngospasmus, eine Aspiration, Heiserkeit, Aphonie, Husten, Stridor, Stimmbandlähmung, gesteigerte Sekretproduktion, Sodbrennen, Schluckstörungen und Schmerzen beim Schlucken sind mögliche Komplikationen, die „während oder kurz nach der Extubation“ auftreten können (10).

Mögliche seltene Spätfolgen einer Intubation können eine Larynx- oder Trachealstenose sein (10).

Für die Durchführung der Intubation sollte der*die Patient*in sediert sein (10). Bei Patient*innen mit einem erwarteten schwierigen Atemweg oder einer erwarteten erschwerten Beutel-Masken-Beatmung kann die Intubation auch im wachen Zustand mit der Anwendung von Lokalanästhetika erfolgen (10,140). Dabei kommen das Videolaryngoskop oder das flexible Bronchoskop zum Einsatz (140). Als Vorteile der Wachintubation genannt werden die erhaltene Spontanatmung, eine geringere Aspirationsgefahr und die bessere Einsehbarkeit des Larynx aufgrund der fehlenden Muskelrelaxierung. Die Nachteile sind, dass die Prozedur zeitaufwendiger ist und der*die Patient*in währenddessen entsprechend psychologisch geführt werden muss (10). Schonender für den*die Patienten*Patientin ist die Intubation unter Allgemeinanästhesie mit oder ohne Muskelrelaxans (10,141). Dabei können bedrohliche kardiovaskuläre Reaktionen, ausgelöst durch den Intubationsreiz, wie eine Tachykardie, ein Blutdruckanstieg und Herzrhythmusstörungen besser unterdrückt werden (10).

Die Auswahl der angewandten Substanzen wird je nach Nebenwirkungsspektrum und pharmakodynamischer Eigenschaften getroffen (142). Wichtige, teilweise dosisabhängige Nebenwirkungen, die es zu beachten gibt, sind die Atemdepression, die Beeinträchtigung der Herzkreislauffunktion, eine Verzögerung der Magendarmpassage, das Auftreten von Entzugserscheinungen und Verwirrtheit nach Absetzen der Medikamente, eine mögliche Störung des Immunsystems und negative Auswirkungen auf den Behandlungserfolg (143).

Die Allgemeinanästhesie kann mit inhalativen oder intravenösen Anästhetika oder der Kombination aus beiden eingeleitet werden (141). Die inhalativen volatilen Anästhetika haben ihre Domäne in der chirurgischen Anästhesie, könnten jedoch in Zukunft auch eine

vermehrte Verwendung auf der Intensivstation finden (144). Zur Vollständigkeit werden die Wirkstoffe Sevo- und Desfluran erwähnt (141). Gebräuchliche intravenöse Anästhetika, Hypnotika, Sedativa und Analgetika sind Propofol, Ketamin/Esketamin, Benzodiazepine (Midazolam, Diazepam) und die Gruppe der Opioide (Fentanyl, Remifentanyl, Afentanyl, Sufentanyl) (143,145). Eine weitere Wirkstoffgruppe zur Sedierung und in Verwendung als Hilfssubstanz sind die α_2 -Agonisten (Dexmedetomidin, Clonidin) (143). Für die Narkoseeinleitung können zusätzlich noch die Hypnotika Etomidat oder Thiopental hinzugezogen werden (145).

Propofol ist ein Hypnotikum mit einer schnellen Wirkung und einer kurzen Wirkdauer, wodurch es gut steuerbar ist. Es besitzt keine analgetischen Eigenschaften. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Propofol sind der Blutdruckabfall und die Atemdepression (145). Ketamin oder Esketamin sind dissoziative Anästhetika mit analgetischer Wirkung und sympathoadrenerger Aktivierung (143,145). Daher sollten Ketamin und Esketamin nicht bei Hypertonie, Herzerkrankungen, einem erhöhtem Hirndruck, Epilepsie oder anderen Erkrankungen mit einem erhöhtem Sympathikotonus angewandt werden. Benzodiazepine zählen zu den Sedativhypnotika und besitzen weder eine anästhetische noch analgetische Wirkung (145). Sie sind schlecht steuerbar und potenzieren die Wirkung von Anästhetika (143,145). Benzodiazepine wirken anxiolytisch, amnestisch, sedierend, hypnotisch und antikonvulsiv. Wichtige Nebenwirkungen sind ein Blutdruckabfall, eine Bradykardie und die Atemdepression. Aufgrund der zentralen Muskelrelaxation besteht die Gefahr einer Atemwegsverlegung durch ein Zurückfallen der Zunge (143,145). Weiters können beim Absetzen nach einer längeren Verabreichung Entzugssyndrome auftreten. Mit Flumazenil besitzen die Benzodiazepine einen Antagonisten (143).

Die genannten Opioide (Fentanyl, Remifentanyl, Afentanyl, Sufentanyl) zählen zu den stark wirksamen Opioiden und unterscheiden sich v.a. in deren analgetischen Potenz, dem Wirkeintritt und der Wirkdauer (145,146). Die Hauptwirkung ist die Analgesie. Weitere positive Effekte sind eine Anxiolyse, und eine antitussive Wirkung, eine Steigerung des Wohlbefindens und Euphorie. Unerwünscht können eine Atemdepression, Schläfrigkeit, eine Muskelrigidität, eine Hypotonie, eine Bradykardie, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Das Antidot der Opioide ist das Naloxon (145). Ein Nachteil von Fentanyl ist die starke

Akkumulierung im Gewebe. Dadurch verlängert sich die Wirkung dessen. Im Gegensatz dazu ist die Wirkdauer von Remifentanil unabhängig von dessen Anwendungsdauer und dadurch gut steuerbar (146).

Von den α 2-Agonisten wirkt Clonidin blutdrucksenkend, angstlösend und, gemeinsam mit einem Opioid angewandt, analgetisch. Das Dexmedetomidin wird in der Intensivmedizin zur Sedierung verwendet, besitzt eine analgetische Wirkung und das Abhängigkeitsrisiko ist geringer als bei Benzodiazepinen (143).

Eine Intubation kann mit oder ohne Muskelrelaxans durchgeführt werden (147). Ein Muskelrelaxans soll nur gemeinsam mit einem Sedativum angewandt werden (148). Die alleinige Gabe von Propofol ermöglichte in 60% der Fällen Intubation. Die Zugabe von Alfentanil erhöhte die Chance auf 86%. Die Erfolgchancen ohne Muskelrelaxans bei der Verwendung von Remifentanil und Propofol werden von 20 bis 55% beschrieben (147). Allerdings verringert die Verwendung eines Muskelrelaxans die Inzidenz unerwünschter postoperativen Symptome der oberen Atemwege (Heiserkeit und Halsschmerzen), verbessert die Bedingungen für die tracheale Intubation und reduziert die Rate an unerwünschten hämodynamischen Ereignissen (149). Je nach Wirkweise werden depolarisierende (z.B. Rocuronium, Atracurium) und nicht depolarisierende (z.B. Succinylcholin) Muskelrelaxantien unterschieden (146). Wegen der vielen Kontraindikationen bei schwer erkrankten oder verletzten Patient*innen, aufgrund der Kaliumfreisetzung von Succinylcholin und der möglichen Antagonisierbarkeit von Rocuronium durch Sugammadex, wird die Anwendung von Rocuronium empfohlen (143,149). Für die kontinuierliche Anwendung zur Relaxierung von Intensivpatient*innen sollten nicht depolarisierende Muskelrelaxantien bevorzugt werden (143).

Für die Sedierung auf der Intensivstation werden häufig Kombinationen aus Sedativhypnotika und Opioiden angewandt. Die Ziele der Sedierung und Analgesie des*der Intensivpatienten*Intensivpatientin sind die Schmerzlinderung, Anxiolyse, Abschirmung, emotionale Beruhigung und die Erleichterung diagnostischer oder therapeutischer Maßnahmen, wie die maschinelle Beatmung (143).

Die erwähnten Medikamente und Substanzgruppen mit deren Eigenschaften, Indikationen und Kontraindikationen sollen lediglich einen Überblick verschaffen und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Eine besondere Form der Intubation ist die Rapid-Sequence-Intubation. Diese Technik wird als Vorsichtsmaßnahme bei Patient*innen mit einem „vollem Magen“ oder anderen Risiken einer Lungenaspiration angewandt, um möglichst schnell einen gesicherten Atemweg herzustellen. Das Ziel ist der Schutz des Atemweges durch einen endotrachealen Tubus mit einem Cuff bei gleichzeitiger Vermeidung von Husten, Anstrengung und Erbrechen (150).

Ein weiterer Zugangsweg zur Sicherung der Atemwege für eine Langzeitbeatmung ist die Tracheotomie. Diese kann operativ oder mittels perkutaner Dilatationstracheotomie durchgeführt werden (151).

Indikationen für die Frühtracheotomie sind schwere Hirnschädigung (ohne erhöhten Hirndruck), schwere neuromuskuläre Erkrankungen, eine hohe spinale Schädigung, eine bulbäre Paralyse, schwere Peritonitis mit Begleiterkrankungen, schwere persistierende COPD, schwere Einschränkungen der kardiorespiratorischen Reserve und ein schweres Polytrauma (v.a. bei Verletzungen im Kiefer-Gesichtsbereich) (151,152). Zu den weiteren Indikationen für eine Tracheotomie bei Intensivpatient*innen gehören Atemwegsobstruktionen (Verletzungen, Tumore), die Vermeidung einer Larynxschädigung durch eine Langzeitintubation und die Aspirationsprophylaxe bei Funktionsstörungen der Glottis (10,151). Eine akute Obstruktion (z.B. durch einen Fremdkörper, ein Angioödem, eine Infektion oder Anaphylaxie) der oberen Atemwege, eine gescheiterte endotracheale Intubation, eine Koniotomie oder ein penetrierendes Kehlkopftrauma indizieren eine Nottracheotomie (10,152).

Gegen eine Tracheostomie sprechen keine harten Kontraindikationen. Lediglich eine Cellulitis im Halsbereich kann als Gegenanzeige gewertet werden. Weiter sollte bei Patient*innen im terminalen Stadium die Sinnhaftigkeit dieser Maßnahme überdacht werden (152).

Zu den Vorteilen der Tracheostomie zählen ein geringerer Sedierungsbedarf, ein größerer Patient*innenkomfort, durch eine mögliche Mobilisierung des*der Patienten*Patientin,

eine erleichterte Kommunikation (Mimik der Lippen und des Gesichts, Sprechkanüle), eine schnellere orale Ernährung und eine bessere Schluckmöglichkeit, eine erleichterte Pflege des Nasen-Rachen-Bereichs und eine verbesserte Bronchialtoilette (151).

Bei einer erwarteten Beatmungsdauer über 21 Tage sollte so früh wie möglich eine Tracheostomie durchgeführt werden (151,153,154). Wird innerhalb der ersten sieben Tage tracheotomiert, ist dies ein positiver Einfluss auf die Beatmungsdauer, die dadurch verkürzt wird (153,155,156). Liegt die erwartete Beatmungsdauer unter 10 Tagen, kann eine translaryngeale Intubation aufrechterhalten bleiben (151,153,154).

Frühkomplikationen die während der Operation, der Tracheotomie oder der Anlage der perkutanen Dilatationstracheotomie auftreten können, sind Blutungen aus den Halsgefäßen oder die Verletzung der Schilddrüse oder Trachealhinterwand. Bei einer paratrachealen Kanülenfehlage besteht die Gefahr eines Larynxverschlusses, durch ein Emphysem des Mediastinums und des Larynx, gefolgt von Intubationsschwierigkeiten und einem Pneumothorax. Nach dem Eingriff besteht die Gefahr einer Wund- oder Stomainfektion. Weitere Komplikationen stellen Fisteln in das Mediastinum oder den Ösophagus dar. Spätkomplikationen sind funktionelle Trachealstenosen. Diese treten durch eine Traumatisierung beim Kanülenwechsel auf. Weiter kann eine Granulombildung um eine frakturierte Knorpelspange eine Stenose auslösen (10,151,154). Die schwerwiegendste mögliche Komplikation wäre ein Exitus letalis (154). Schlussendlich können kosmetische Komplikationen, wie Narbenkeloide auftreten (10,157).

Eine Tracheostomie bei invasiv beatmeten Covid-19 Patient*innen ist mit keiner verkürzten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus oder auf der Intensivstation verbunden und verringert nicht die Zeit bis zur Entwöhnung der maschinellen Beatmung. Es zeigte sich keine schlechtere Prognose im Vergleich zur invasiven Überdruckbeatmung (158).

Bei der invasiven Beatmung kann entweder ein*e spontanatmende*r Patient*in assistiert beatmet (assistierte/augmentierte Beatmung) oder die gesamte Atemarbeit (kontrollierte Beatmung) des*der Patienten*Patientin übernommen werden (42).

Bei der assistierten Beatmung kommt es wie bei der nicht invasiven Beatmung zur Unterstützung der Spontanatmung mittels CPAP oder PSV (42). Diese kann jedoch nur bei

spontanatmenden Patient*innen angewandt werden, da der*die Patient*in bei Apnoen nicht ventiliert wird (96).

Je nach vorgenommener Einstellung der kontrollierten Beatmung des Respirators können die Modi der druckkontrollierten oder volumenkontrollierten Ventilation unterschieden werden. Zur Vollständigkeit werden noch die flowkontrollierte und zeitkontrollierte Beatmung erwähnt, worauf allerdings nicht weiter eingegangen wird (10,42,96,159). Bei der volumenkontrollierten Beatmung wird ein Tidalvolumen, mit dem der*die Patient*in beatmet wird, eingestellt und mit dem daraus resultierenden notwendigen Druck, um dieses zu erreichen, beatmet (96,159). Eine Form davon ist die intermittierende Überdruckbeatmung (intermittent positive pressure ventilation, IPPV), bei der das Zielvolumen und die Beatmungsfrequenz eingestellt werden müssen (160). Dabei besteht die Gefahr eines Barotraumas, wenn sich die Compliance der Lunge bei gleichbleibenden abgegebenen Tidalvolumina verringert, dadurch der Beatmungsdruck ansteigt und keine Druckbegrenzung eingeschaltet ist (96). Wenn der Beatmungsdruck eingestellt wird und davon das Tidalvolumen abhängig ist, handelt es sich um eine druckkontrollierte Beatmung (42,96,159).

Zusätzlich gibt es noch Mischformen aus assistierter und kontrollierter Beatmung. Eine davon ist die assistierte/kontrollierte Beatmung (assist/control ventilation, A/C). Dabei wird entweder mit einer selbstständigen Einatmung durch Erzeugung eines Negativdrucks oder Flows ein assistierter Atemhub getriggert oder bei Ausbleiben dessen, wird eine druck- oder volumenkontrollierte Inspiration gestartet (96,159). Eine weitere Beatmungsform ist die mandatorische Minutenvolumen-Ventilation (mandatory minute ventilation, MMV). Bei dieser Beatmung kann der*die Patient*in spontan atmen, wird gegebenenfalls mittels PEEP oder PSV unterstützt und maschinell beatmet, wenn eine eingestellte Untergrenze des Atemminutenvolumen unterschritten wird (96). Die intermittierende maschinelle Ventilation (intermittent mandatory ventilation, IMV) ist ein weiterer Modus, bei dem der*die Patient*in maschinell druck- oder volumenkontrolliert beatmet wird und zwischen den Atemhüben selbstständig atmen kann. Ein Nachteil davon ist eine mögliche Asynchronität. Diese tritt auf, wenn der*die Patient*in ausatmet oder ausatmen will, währenddessen der Respirator aber diesem*dieser einen Atemhub

aufzwingt, der*die Patient*in dagegen ankämpft und erschöpft (42,96). Eine Weiterentwicklung der IMV ist die synchronisierte intermittierende maschinelle Beatmung (synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV). Bei der SIMV kann der*die Patient*in selbst während eines Erwartungsfensters einen synchronisierten maschinellen Atemhub triggern. Zwischen diesen Erwartungsfenstern kann der*die Patient*in selbstständig atmen. Diese Spontanatmung kann zusätzlich mit einer PSV unterstützt werden. Wird kein Atemhub im Erwartungsfenster getriggert, wird im Anschluss dessen ein maschineller druck- oder volumenkontrollierter Atemhub abgegeben, wodurch eine Mindestventilation mit einer voreingestellten Frequenz gewährleistet wird (42,96,159). Eine weitere Mischform der Beatmung ist der biphasische positive Atemwegsdruck (biphasic positive airway pressure, BIPAP). Beim BIPAP wird ein unteres und ein oberes Druckniveau eingestellt, das sich zyklisch im eingestellten Intervall (Dauer des unteren und oberen Druckniveaus) oder Verhältnis abwechselt. Aus diesem Intervall ergibt sich die Beatmungsfrequenz. Währenddessen kann der*die Patient*in jederzeit spontan Atmen (10). Ein dem BIPAP ähnlicher, aber älterer Modus, der in den 1980er Jahren entwickelt wurde, ist die Atemwegsdruck befreiende Ventilation (airway pressure release ventilation, APRV). Dabei atmet der*die Patient*in selbstständig auf einem höheren CPAP-Niveau, wobei intermittierend und kurzzeitig das CPAP-Niveau in der Expiration abgesenkt („pressure release“) und dadurch die Ausatmung erleichtert wird (10,96). Die letzte angeführte Beatmungsform ist die druckregulierende volumenkontrollierte Beatmung (pressure-regulated volume controlled ventilation, PRVCV). Bei der PRVCV wird eine Inspirationszeit und ein Zieltidalvolumen festgelegt. Das Beatmungsgerät liefert einen konstanten Inspirationsdruck und einem abnehmenden Flow über die Dauer der Inspirationszeit. Je nach abgegebenem Tidalvolumen wird der Inspirationsdruck angepasst, um so das gewünschte Tidalvolumen zu erreichen. Dabei ist die Inspiration bei diesem Modus entweder Patient*innen oder Zeit getriggert (159).

Die angeführten Beatmungsmodi geben einen kleinen Überblick über die am meisten angewandten Formen und bieten keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Da jede Firma eigene Modi entwickelt und diesen eigenen Namen und Bezeichnungen gibt, werden Modi trotz gleicher Wirkmechanismen verschieden benannt.

Bei der maschinellen Beatmung ändert sich im Vergleich zur Spontanatmung die Atemgasverteilung. Die gut durchbluteten, dorso-basalen Lungenabschnitte werden schlechter belüftet, wodurch Atelektasen begünstigt werden. Die Ventilation der minderdurchbluteten, ventralen Lungenkompartimente und die damit verbundene Totraumventilation nehmen zu (30,42). Der intrapulmonale Rechts-Links-Shunt steigt auf ca. 10%. Daraus resultiert ein schlechteres Ventilations-Perfusions-Verhältnis (30).

Wenn die Muskeln von der Atemarbeit zu stark oder zu lange entlastet werden, führt dies zu einer Dysfunktion und Atrophie der Atemmuskeln. Dadurch kann eine Entwöhnung der Beatmung erschwert werden (136).

Bei der Anwendung von einem positiven Druck auf die Atemwege können übermäßige Atemwegsdrücke zu einem Barotrauma führen. Die Auswirkungen eines Barotraumas sind komplex und wirken sich negativ auf das Überleben aus. Dabei stellt eine davon, ein Pneumothorax, ein unmittelbares Problem dar. Ein Pneumothorax kann zu einem weiteren Anstieg des Drucks in den Atemwegen, einem Kollaps der belüfteten Teile der Lunge und damit zu einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung, sowie zur Bildung eines Spannungspneumothorax führen. Dieser beeinträchtigt schlussendlich die Hämodynamik (138).

Weiter wirkt sich ein hoher intrathorakaler Druck negativ auf die rechtsventrikuläre Nachlast und Funktion aus (136).

Bei der invasiven Beatmung kann ein hoher FiO_2 , in schlecht belüfteten Lungenarealen, Reabsorptionsatelektasen begünstigen (136). Der hohe FiO_2 führt zu einer alveolären Denitrogenisierung und die Absorption des Sauerstoffes in der Alveole bewirkt eine Atelektasen- und Shuntbildung (161). Dieser Prozess tritt vor allem bei einem FiO_2 von 100% auf (30,161). Ein FiO_2 unter 60% vermeidet die Bildung von Resorptionsatelektasen und unter 40% sind keine Resorptionsatelektasen nachweisbar (30).

Langfristige Folgen einer mechanischen Beatmung können bei einer Beatmungsdauer von einer Woche auftreten. Diese umfassen schwerwiegende Auswirkungen auf die langfristige körperliche, kognitive und psychische Gesundheit von den Überlebenden der Intensivstation. Es ist allerdings unklar, ob dieser Zustand, der auch als post-intensive care

Syndrom bekannt ist, spezifisch für die mechanische Beatmung oder eine Manifestation der kritischen Erkrankung ist. Wahrscheinlich ist eine multifaktorielle Genese aus dem Verlauf des*der Patienten*Patientin vor der Intensivstation, die Schwere der Erkrankung, Sedierung, Delirium und Schlafstörungen in Verbindung mit der mechanischen Beatmung (136).

Eine weitere häufige Komplikation bei beatmeten Patient*innen ist die Ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP) (162,163). Diese tritt definitionsgemäß nach 48 Stunden invasiver Beatmung auf und ist gekennzeichnet durch purulentes tracheales Sekret, Fieber, Atemnot und dem Nachweis von Mikroorganismen und Leukozyten im tracheobronchialen Aspirat in Kombination mit dem radiologischen Befund einer Lungenentzündung (163). Bei intubierten Patient*innen können mechanische Abwehrmechanismen, wie die Zilienbewegung und die Schleimsekretion, beeinträchtigt sein (163). Es kommt zur Progression der Kolonisierung der oberen Atemwege durch Falten des Tubuscuffs über die Trachea zur Pneumonie (162,163). Zusätzlich hemmt der künstliche Atemweg den Würgereflex und die Ziliarfunktion und bietet das Fundament für das Wachstum eines Biofilms, der als Reservoir für Krankheitserreger dient. Durch mechanisches Absaugen oder einen Hochdruckluftstrom kann dieser Biofilm in die unteren Atemwege gelangen und bei immungeschwächten Patient*innen eine Lungenentzündung auslösen (163). Die VAP ist mit einer höheren Mortalität verbunden (162,163).

Wie auch bei der nicht invasiven Beatmung kann es bei der invasiven Beatmung zur Ventilator-induzierten Lungenschädigung (ventilator-induced lung injury, VILI) kommen. Es gibt vier klassische Mechanismen, die zur Entstehung der VILI beitragen. Dazu zählen das Barotrauma, das Volutrauma, Atelektrauma und das Biotrauma (164–166). Bei dem Barotrauma wird die Lunge durch einen zu hohen transpulmonalen Druck geschädigt. Der transpulmonale Druck ist die Druckdifferenz von innerhalb (Druck im Atemweg) zu außerhalb (Druck in der Pleura). Weiters kann ein Barotrauma auch bei niedrigen Atemwegsdrücken auftreten, wenn der Pleuradruck sehr niedrig (z.B. bei starker Inspirationsanstrengung) ist. Bei dem Volutrauma handelt es sich um Lungenschäden, die durch eine alveoläre Überdehnung ausgelöst werden. Das Atelektrauma entsteht aufgrund hoher Scherkräfte, die bei zyklischem Öffnen und dem Kollaps atelektatischer,

rektrutierbarer Lungeneinheiten auftreten. Bei dem Biotrauma löst die mechanische Lungenschädigung eine proinflammatorische Reaktion eine zusätzliche Schädigung der Lunge und den extrapulmonalen Organen aus (165). Die VILI zeigte eine negative Auswirkung auf die Mortalität beatmeter Patient*innen (164–166).

Tran et al. fanden heraus, dass die Intubation ein signifikanter Risikofaktor für die Übertragung von SARS-CoV an das Krankenhauspersonal ist (128,131). Die Laryngoskopie und Bronchoskopie produzieren hohe Konzentrationen von Aerosolen (59).

Für die Beendigung der invasiven maschinellen Beatmung muss der*die Patient*in entwöhnt werden. In ca. 70% der Fälle ist dies ein unkomplizierter Prozess. Die restlichen 30% stellen eine Herausforderung für den*die behandelnde*n Arzt*Ärztin dar. Schwierigkeiten bei der Entwöhnung ergeben sich meist aufgrund von chronisch obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankungen, einer Herzinsuffizienz und neuromuskulären Erkrankungen neben anderen möglichen Ursachen (167).

Die empfohlenen Beatmungsparameter aus der *S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz* sind in der folgenden Tabelle angeführt. (siehe *Tabelle 3*)

Tabelle 3 Beatmungseinstellungen invasive Beatmung - ARDS

Beatmungsparameter	Invasive Beatmung	Anpassung bei ARDS
Tidalvolumen	6 – 8 ml /kg Standard-KG	≤ 6 ml /kg Standard-KG
PEEP	Nicht unter 5 cm H ₂ O	Höherer Peep
Endinspiratorischer Atemwegsdruck	≤ 30 cm H ₂ O	≤ 30 cm H ₂ O
Inspiratorische Druckdifferenz	≤ 15 cm H ₂ O	-
I:E	1:1 – 1:1,5	-
FiO ₂	Zielwert: SaO ₂ : 90 – 94% PaO ₂ : 60 – 80mmHg	-

Quelle: In Anlehnung an Adamzik, 2017 (41)

Weitere Empfehlungen aus dieser Leitlinie sind die Ermöglichung einer Spontanatmung durch eine unterstützende Beatmung, frühzeitig (innerhalb 48 Stunden) nach der Intubation. Diese soll mit der Ausnahme des schweren ARDS unabhängig von der Ätiologie der respiratorischen Insuffizienz durchgeführt werden. Patient*innen mit moderatem oder mildem ARDS wird eine druckkontrollierte Beatmung mit möglicher Eigenatmung empfohlen. Zum Erreichen gewünschter niedriger Tidalvolumina oder -drücke kann innerhalb definierter Grenzen eine permissive Hyperkapnie toleriert werden. Für das Monitoring wird eine kontinuierliche Pulsoxymetrie, Blutdrucküberwachung und ein EKG empfohlen. Zusätzlich sollten regelmäßig die arteriellen Blutgase kontrolliert werden. Im Rahmen der Intubation und zur Steuerung der Ventilation wird eine Kapnographie oder -metrie vorgeschlagen. Beatmungsparameter, wie das Tidalvolumen, die Beatmungsdrücke, die Beatmungsfrequenz, der PEEP, das I:E-Verhältnis und die Fluss-Zeitkurven sollten kontinuierlich überwacht werden (129).

Vergleich invasive und nicht invasive Beatmung

Die maschinelle Beatmung heilt nicht die ursächliche Lungenerkrankung. Sie unterstützt die versagende Beatmung, bis zur Besserung der Lungenfunktion und eine ausreichende Spontanatmung für den*die Patienten*Patientin möglich ist. Da jegliche Beatmung selbst spezifische Risiken besitzt, kann sie zu weiteren Lungenschäden führen. Die primären Ziele der Beatmung sind die Behebung der Hypoxie ($\text{paO}_2 < 60\text{mmHg}$), die Beseitigung einer respiratorischen Azidose ($\text{pH} < 7,2$) und die Behandlung der Atemnot (10).

Wesentlich in der Therapie des ARDS ist die zielgerichtete Behandlung nach dessen Ätiologie (9).

Bei der Suche in der „Cochrane Library“ wurden keine Studien gefunden. Selbst bei Weglassen des Terminus für die Population wurden lediglich zwei Studien angezeigt, die sich als nicht relevant für das Thema der Aufgabenstellung zeigten. „PubMed“ fand bei den ersten Suchen zwischen sechs und 2 294 Ergebnisse. Nach Durchsicht der Überschriften und Abstracts der Resultate wurden 2 297 Studien ausgeschlossen und 15 für das Thema relevante Studien selektioniert.

Neben den Studien wurden die aktuell gültigen Leitlinien der *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften* (AWMF) berücksichtigt und geben einen Ist-Zustand. Diese erwähnt das Krankheitsbild des ARDS in deren *S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz*, die 2017 publiziert wurde und gibt Empfehlungen zu dessen Therapie (41). Neben den Leitlinien zur invasiven Beatmung veröffentlichte die AWMF im Jahr 2023 die *S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz* (46).

Bei der S2k-Leitlinie zur nicht invasiven Beatmung der AWMF handelt es sich um eine konsensbasierte Leitlinie. Dabei wurde Konsens durch eine neutrale Moderation in Konsensuskonferenzen, nominalen Gruppenprozessen oder dem Delphi-Verfahren formuliert. Diese Empfehlungen der Leitlinie sind frei von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da für diese keine systematische Aufbereitung der Evidenz erfolgte. Wohingegen es sich bei der Leitlinie zur invasiven Beatmung um eine S3-Leitlinie, einer

„Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung“ handelt (168). Dafür wurde neben der Konsensusfindung nach festgelegten Kriterien recherchiert, diese Evidenz „hinsichtlich ihrer methodischen Qualität kritisch bewertet und die Ergebnisse in einer Evidenz-Zusammenfassung dargelegt.“ (168)

Die S3-Leitlinie empfiehlt primär eine invasive Beatmung bei Patient*innen mit einem schweren ARDS ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$) (schwacher Empfehlungsgrad, Expertenkonsensus) und einen Therapieversuch mit einer NIV bei Patient*innen mit einem „milden ARDS ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 = 201 - 300 \text{ mmHg}$) in spezialisierten Zentren und unter kontinuierlichem Monitoring und ständiger Intubationsbereitschaft“ (schwacher Empfehlungsgrad, sehr niedrige Qualität der Evidenz) (41).

Im Vergleich empfiehlt die S2k-Leitlinie in einzelnen Fällen einen Therapieversuch CPAP/NIV bei Patient*innen mit „mittelschwerem bis schwerem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 150 \text{ mmHg}$)“. (46)

In den S2k-Leitlinien zur nicht invasiven Beatmung wird die invasive mit der nicht invasiven Beatmung verglichen. (siehe *Tabelle 4*)

Tabelle 4 Vergleich Invasive Beatmung vs. NIV

Komplikationen und klinische Aspekte	Invasive Beatmung	Nicht invasive Beatmung
Ventilator-(Tubus-) assoziierte Pneumonie	Anstieg des Risikos ab dem 3.-4. Tag der Beatmung	selten
tubusbedingte zusätzliche Atemarbeit	ja (während Spontanatmung und im Falle assistierender Beatmung)	nein
Tracheale Früh- und Spätschäden	ja	nein
Sedierung	mild, ggf. auch tiefer	nein oder mild
intermittierende Applikation	selten möglich	häufig möglich

effektives Husten möglich	eingeschränkt bis nein	ja
Essen und Trinken möglich	erschwert (Tracheostoma) bzw. nein (Intubation)	ja
Kommunikation möglich	erschwert	ja
Zugang zu den Atemwegen	direkt	erschwert
Druckstellen im Gesichtsbereich	nein	mit Anwendungsdauer zunehmend
CO ₂ -Rückatmung	nein	beim Beatmungshelm
Leckage	selten	häufig
Aerophagie	sehr selten	häufiger

Quelle: Westhoff, 2023, S. 10 (46)

Schon bei der Recherche ist aufgefallen, dass die Datenlage bezüglich eines direkten Vergleiches zwischen der invasiven und nicht invasiven Beatmung gering ist. Im Großteil der Studien wird über die Vermeidung der Intubation geschrieben. Es gibt wenige Studien, die diese konkrete Fragestellung behandeln. Ein direkter Vergleich ist schwierig, da die invasive Beatmung meist als „Eskalation“ in einer Beatmungstherapie bei einem NIV-Versagen oder fortgeschritteneren ARDS angewandt wird (11,169).

Mehr als die Hälfte der Patient*innen, die an einem ARDS erkrankten, wiesen schwerwiegende Komorbiditäten, wie Herzinsuffizienz, solide Tumore oder maligne hämatologische Erkrankungen auf. Bei diesen Erkrankten war die Hypoxämie gravierender und extrapulmonale Organdysfunktionen häufiger. Das Vorhandensein einer schwerwiegenden Komorbidität war mit einer höheren 28-Tage Mortalität verbunden (170). Allerdings hatte das Vorliegen von Komorbiditäten meist einen Einfluss auf die Behandlung von ARDS-Patient*innen. Diese wurden häufiger mit einer NIV behandelt und erhielten weniger adjuvante Maßnahmen, wie die Verwendung von Muskelrelaxantien, Bauchlagerungen oder die Anwendung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) (17).

Neben den Leitlinien wurden 15 Studien in diese Arbeit einbezogen. Diese wurden zwischen 1998 und 2023 veröffentlicht. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass die Berlin-Kriterien für die Definition des ARDS 2012 veröffentlicht wurden und Covid-19 erst Ende 2019 zum ersten Mal auftrat (54,67). Von den 15 Studien berücksichtigen sieben Covid-19. Die zuvor genannten Leitlinien (*S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz* und *S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz*) geben hauptsächlich Behandlungs- und Anwendungsempfehlungen. Lediglich die *S2k-Leitlinien* erwähnt einen allgemeinen Vergleich der beiden Beatmungsformen, ohne auf eine spezifische Erkrankung einzugehen. Diese Empfehlungen zeigen den momentanen Ist-Zustand.

Zu den gefundenen Studien zählten ein systematisches Review mit Meta-Analyse, fünf prospektive Studien, wobei zwei randomisiert waren, eine Fall-Kontrollstudie, sechs retrospektive Studien und eine Literaturrecherche.

Studienlage

„A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure“ – Antonelli et al.

veröffentlicht in *The new England Journal of Medicine*

Die älteste gefundene Studie, die NIV und invasive Beatmung vergleicht, wurde im Jahr 1998 von Antonelli et al. veröffentlicht. Dabei handelt es sich um eine prospektive Kohorten-Studie mit randomisierter Zuteilung (14).

Die Studie teilte 64 Patient*innen mit akutem respiratorischem Versagen randomisiert in zwei Gruppen mit je 32 Patient*innen ein. Die zwei Gruppen erhielten entweder eine konventionelle mechanische Beatmung über einen endotrachealen Tubus oder eine nicht invasive Beatmung über eine Gesichtsmaske. Eingeschlossen in die Studie wurden Patient*innen mit einem akuten respiratorischen Versagen, das sich trotz aggressiver medizinischer Behandlung verschlechterte. Dazu zählten eine schwere Dyspnoe in Ruhe,

die von einem*einer unabhängigen Kliniker*in festgestellt wurde, eine Atemfrequenz höher als 35 Atemzüge pro Minute, ein vermindertes $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von unter 200mmHg, trotz Sauerstoffgabe über eine Venturi-Maske und die Verwendung der Atemhilfsmuskulatur, oder paradoxe Bauchbewegungen. Die Diagnosekriterien für ein ARDS entsprachen denen der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz (American-European Consensus Conference, AECC). Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen nach zuvor definierten Kriterien. Nicht mit einbezogen wurden Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie, Zustand nach einer notwendigen Notfallintubation nach kardiopulmonaler Reanimation, Atemstillstand, einer schweren hämodynamischen Instabilität, Enzephalopathie, Atemversagen aufgrund einer neurologischen Erkrankung, Status Asthmaticus, mehr als zwei neu aufgetretenen Organversagen, Gesichtsdeformitäten, sowie der Zustand nach einer Tracheotomie oder kürzlich durchgeführten Operationen im Mund-, Speiseröhren- oder Magenbereich (14).

Die Ursachen des ARDS waren die Aspiration von Mageninhalt (zwei Patient*innen in der NIV-Gruppe und vier in der Gruppe der invasiven Beatmung), Fettembolien (je ein*e Patient*in pro Gruppe), Pankreatitiden (je ein*e Patient*in pro Gruppe), Sepsis (zwei Patient*innen in der NIV-Gruppe und vier in der Gruppe der invasiven Beatmung) und massive Bluttransfusionen (ein*e Patient*in in der NIV-Gruppe und drei in der invasiv beatmeten Gruppe) (14).

Konventionell beatmete Patient*innen wurden über einen Tubus mit Cuff assistiert kontrolliert beatmet. Das Tidalvolumen wurde auf 10 ml/kg Körpergewicht bei einer Atemfrequenz von 14 – 18 Atemzügen pro Minute mit einem PEEP von 5 cmH₂O und einem FiO₂ von 0,8 eingestellt. Der PEEP wurde schrittweise um 2 – 3 cmH₂O bis auf 10 cmH₂O erhöht, bis das erforderliche FiO₂ unter 0,6 lag. Während der Intubation wurden Diazepam oder Propofol für die Sedierung angewandt und auf ein Muskelrelaxans verzichtet. Bei einsetzender Spontanatmung wurde der intermittierende mandatorische Beatmungsmodus mit 4 – 7 Atemzügen pro Minute mit einer Druckunterstützung von 14 – 20 cmH₂O gewählt. In der Gruppe, mit der nicht invasiven Beatmung wurde über eine durchsichtige Vollgesichtsmaske die Atmung mittels Druckunterstützung unterstützt. Der CPAP wurde schrittweise um 2 – 3 cmH₂O bis auf 10 cmH₂O erhöht, bis das notwendige

FiO₂ unter 0,6 lag (14).

Beide Beatmungsinterventionen hatten das Ziel eines Tidalvolumens von 8 – 10 ml/kg bei einer Atemfrequenz unter 25 Atemzüge pro Minute und das Nachlassen der Verwendung der Atemhilfsmuskulatur (14).

Das primäre Outcome waren die Werte für den Gasaustausch und die Häufigkeit von Komplikationen. Zum sekundären Outcome zählten die Dauer der mechanischen Beatmung und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (14).

Als NIV-Versagen, und die damit verbundene endotracheale Intubation und Notwendigkeit der maschinellen Beatmung, wurden die Unmöglichkeit des Aufrechterhaltens eines PaO₂-Wertes von 65mmHg bei einem FiO₂-Wert von mindestens 0,6, Zustände, die eine endotracheale Intubation zur Atemwegssicherung brauchten, wie Koma, Krampfanfälle oder reichlich Trachealsekret, hämodynamische oder elektrokardiographische Instabilität oder ein nicht Tolerieren der Gesichtsmaske gedeutet. Diese Kriterien wurden von einem*einer unabhängigen Arzt*Ärztin beurteilt. Zehn Patient*innen wurden aufgrund von NIV-Versagen intubiert. Vier davon konnten ihre PaO₂-Werte nicht über 65mmHg halten, bei einem*einer besserte sich seine*ihre Dyspnoe nicht, einer*eine bildete zu viel Trachealsekret und bei zwei Patient*innen kam es zur hämodynamischen Instabilität. Von insgesamt 42 intubierten Patient*innen wurden 14 orotracheal und 28 nasotracheal intubiert (14).

Die Verweildauer auf der Intensivstation war bei den Patient*innen in der Gruppe mit nicht-invasiver Beatmung kürzer (9 ± 7 Tage gegenüber 16 ± 17 Tagen in der Gruppe mit konventioneller invasiver Beatmung; $P=0,04$) (14).

In der Gruppe mit konventioneller Beatmung traten bei mehr Patient*innen schwerwiegende Komplikationen auf, als in der Gruppe mit nicht-invasiver Beatmung (66 Prozent vs. 38 Prozent, $P=0,02$) und es kam zu einer Lungenentzündung oder einer Sinusitis im Zusammenhang mit dem Endotrachealtubus (31 Prozent vs. 3 Prozent, $P=0,003$). Die Rate der schwerwiegenden Komplikationen war bei den Patient*innen in der Gruppe mit konventioneller Beatmung höher (14).

Zusammengefasst kamen Antonelli et al. zu dem Ergebnis, dass die nicht invasive Beatmung zur Verbesserung des Gasaustauschs bei Patient*innen mit akutem

hypoxämischen Atemversagen ebenso wirksam ist, wie die konventionelle Beatmung. Ein weiteres Ergebnis war die Erkenntnis, dass die Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie unwahrscheinlich ist, wenn eine endotracheale Intubation vermieden wird (14).

„Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS“ – Domenighetti et al.

veröffentlicht in *Monaldi Archives for Chest Disease*

Im März 2008 veröffentlichten Domenighetti et al. eine Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie zur nicht invasiven Beatmung bei Patient*innen mit ARDS. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit primärem ARDS in einem frühen Stadium. Diese erfüllten die klassischen Kriterien, wie eine schwere Dyspnoe, eine Atemfrequenz mit mehr als 30 Atemzügen pro Minute oder ein ARDS nach den AECC-Kriterien. Zwischen Februar 2002 und Oktober 2004 wurden 29 Patient*innen mit der passenden Diagnose aufgenommen. Davon mussten 17 aufgrund eines veränderten Bewusstseinszustandes, der Unfähigkeit zur Sekretionsbewältigung, einer hämodynamischen Instabilität, eines Traumas oder eines Organversagens (akutes oder verschlimmertes Nierenversagen, Herz-Kreislauf-Insuffizienz, veränderte Gerinnung, Leberversagen und Störung des zentralen Nervensystems) intubiert werden. Die Kriterien zur Anwendung der nicht invasiven druckunterstützenden Beatmung (non invasive pressure support ventilation, NIPSV) waren eine hämodynamische Stabilität (Blutdruck ≥ 90 mmHg, mittlerer systemischer Druck ≥ 65 mmHg) ohne Vasopressoren, keine schweren ventrikulären Arrhythmien oder Myokardischämie, eine gute Kooperation (Glasgow Coma Scale ≥ 12), keine anamnestische Klaustrophobie, selbstständiges Sekretionsmanagement, keine signifikante metabolische und/oder respiratorische Azidose (pHa $\geq 7,30$), Immunkompetenz und keine extrapulmonale Organdysfunktion (15).

Dadurch erhielten zwölf Patient*innen eine NIPSV im „flow-cycle“ im Druckunterstützungsmodus mittels adjustierter, luftgepolsterter Mund-Nasen-Maske. Asynchronitäten der Expiration wurden durch einen individuell eingestellten Trigger vermindert. Zusätzlich wurde eine Back-up-Funktion im Fall der Apnoe eingestellt (15).

Hauptkriterien für das Versagen der NIPSV und die Indikation zur endotrachealen Intubation waren ein Atemstillstand, Atempausen mit Bewusstseinsverlust oder Luftschnappen, psychomotorische Unruhe, die eine Pflege unmöglich machte und eine Sedierung erforderte, eine Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute mit Verlust des Bewusstseins und hämodynamische Instabilität mit einem systolischen arteriellen Blutdruck unter 70 mmHg. Nebenkriterien des Versagens waren klinische Zeichen der Erschöpfung, eine höhere Atemfrequenz nach zwei Stunden NIPSV als bei der Aufnahme, Versagen der Aufrechterhaltung eines $SpO_2 \geq 88\%$, eine signifikante metabolische und/oder respiratorische Azidose ($pHa \leq 7,30$) und Veränderung des Bewusstseins im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der Atmung. Eine Maskenunverträglichkeit rechtfertigte nicht die Umstellung von NIPSV auf eine endotracheale Intubation. Das Auftreten eines Hauptkriteriums zeigte die Notwendigkeit der endotrachealen Intubation und maschinellen Beatmung. Die Erfüllung von zwei Nebenkriterien nach zwei Stunden NIPSV gab den Hinweis auf die Notwendigkeit der frühzeitigen Intubation (15). Bei Besserung des klinischen Zustands und der Beatmungsparameter (Atemfrequenz, SpO_2 , Gasaustauschwerte) wurde die NIPSV weiter für 24 Stunden kontinuierlich fortgeführt und ab einem FiO_2 -Wert unter 0,5 wurde der Beatmungsdruck kontinuierlich reduziert. Der Erfolg der NIPSV bestätigte sich mit deren Beendigung und der Aufrechterhaltung eines pH-Wertes $\geq 7,35$ und eines $SpO_2 \geq 90\%$ mit Sauerstoff über eine Atemmaske mit einem FiO_2 -Wert von höchstens 0,4 (15).

Die Kontrollgruppe bestand aus zwölf immunkompetenten und hämodynamisch stabilen Patient*innen, die in den vorangegangenen zwei Jahren auf derselben Intensivstation aufgrund eines pulmonalen ARDS behandelt und in den ersten sechs Stunden nach der Aufnahme auf der Station endotracheal intubiert und maschinell beatmet wurden. Von der Kontrollgruppe wurden Patient*innen ausgeschlossen, die zuvor einen NIPSV-Versuch erhielten, an extrapulmonalem ARDS erkrankt waren und vor der Verlegung auf die Intensivstation intubiert wurden. Von den zwölf eingeschlossenen Patient*innen litten neun an einer diffusen Pneumonie und drei an einem toxisch ausgelösten ARDS. Die Beatmung erfolgte gemäß der lungenprotektiven Strategien der Kriterien des ARDS-Netzwerks (15).

Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen Unterschied in Bezug auf das Geschlechterverhältnis, der Häufigkeit der angenommenen Pneumonie als Ursache des ARDS, chronische Begleiterkrankungen, Atemfrequenz, Herzfrequenz und Blutdruck, sowie PaO₂, PaCO₂ oder pH-Wert vor Einleitung der Beatmung.

Ein Erfolg der NIPSV lag bei acht von zwölf Patient*innen (66%) vor. Vier der Patient*innen mit NIPSV (33%) mussten aufgrund einer Gasaustauschverschlechterung und Tachypnoe intubiert und maschinell beatmet werden. Davon zeigten zwei zusätzlich eine hämodynamische Instabilität. Diese vier intubierten Patient*innen waren tendenziell älter, wiesen bei der Aufnahme im Vergleich zur NIPSV-Gruppe einen höheren SAPS-II-Score auf (intubierte Patient*innen: 51 ± 14 gegenüber 38 ± 14 ; $p = 0,15$) und wurden nach durchschnittlich sechs Stunden (1-39 Stunden) NIPSV intubiert. Zusätzlich traten bei ihnen extrapulmonales Organversagen und positive Blutkulturen auf. Die nicht intubierten Patient*innen hatten keine Bakteriämie ($p = 0,07$). Zum Zeitpunkt der Einleitung der Beatmungen der Untergruppen gab es keinen signifikanten Unterschied bei Atemfrequenz, PaO₂, pH, PaCO₂ und PaO₂/F_iO₂. Bei der Verweildauer auf der Intensivstation gab es allerdings einen signifikanten Unterschied zwischen den NIPSV-Erfolgspatient*innen und der intubierten Kontrollgruppe (NIPSV 106 ± 60 Stunden, Kontrollgruppe 404 ± 253 Stunden, $p = 0,004$) (15).

Die Gesamtmortalität betrug 42% in der NIPSV-Gruppe und 25% in der intubierten Kontrollgruppe, $p = 0,69$. In der NIPSV-Gruppe traten zwei Todesfälle nach der Besserung des Gasaustausches auf, die nicht mit der Lungenschädigung in Zusammenhang standen (ein hämorrhagischer Schlaganfall und ein Myokardinfarkt). Bei den zwölf NIPSV-Patient*innen war die kumulative Dauer der Beatmung signifikant kürzer als bei der intubierten Kontrollgruppe (74 ± 68 vs. 330 ± 243 Stunden, $p = 0,001$). Bei der NIPSV-Gruppe besserte sich die arterielle Hypoxie, die anhand des PaO₂/F_iO₂-Verhältnis gemessen wurde, gegenüber dem Ausgangswert bereits nach 60 Minuten (104 ± 42 vs. 146 ± 52 mmHg, $p = 0,03$). Im Gegensatz dazu kam es zu einer nicht signifikanten Veränderung in der intubierten Kontrollgruppe (96 ± 42 vs. 109 ± 34 mmHg; $p = 0,39$). Im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine Unterschiede von PaCO₂ und pH zwischen den beiden Gruppen. Die Maskenunverträglichkeitsrate in der Studie war gering (15).

Zu den Todesursachen bei drei der intubierten NIPSV-Patient*innen gehörten eine schwere Sepsis und ein multiples Organversagen. Drei Patient*innen der intubierten Kontrollgruppe starben an einem multiplen Organversagen. Schwerwiegende Komplikationen traten tendenziell häufiger in der intubierten Kontrollgruppe auf ($p = 0,7$). Zu diesen zählten schwere Arrhythmien, Ventilator assoziierte Pneumonien (VAP), Critical-Illness-Polyneuropathie (critically ill polyneuromyopathy, CIP), eine schwere Sepsis und eine Nasenrückenverletzung. Dabei gab es bei der Häufigkeit der Komplikationen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die VAP und die CIP traten nur bei der intubierten Kontrollgruppe und die Nasenrückenverletzung nur bei der NIPSV-Gruppe auf (15).

Zusammengefasst zeigte die NIPSV-Gruppe im Vergleich zu einer ähnlich konventionell invasiv beatmeten Gruppe beim ARDS keine höhere Ausfallrate (15).

„Acute Respiratory Distress Syndrome: Predictors of Non Invasive Ventilation failure and Intensive Care Unit mortality in clinical practice“ – Chawla et al.

veröffentlicht in *Journal of Critical Care*

Die Studie von Chawla et al. beschäftigt sich mit der Behandlung von ARDS mit nicht invasiver Beatmung und wurde im Jahr 2016 veröffentlicht. Dabei handelt es sich um eine prospektiv beobachtete Kohortenstudie (18).

Eingeschlossen wurden alle Patient*innen über 18 Jahre, die zwischen Juni 2012 und Mai 2015 mit der Diagnose eines ARDS gemäß der Berlin Definition auf der Intensivstation aufgenommen wurden. Patient*innen, die vor der Aufnahme im Krankenhaus intubiert wurden oder eine „Do not intubate“ Anweisung besaßen, wurden ausgeschlossen.

Zusätzlich wurden die Daten von Patient*innen mit ARDS ohne vorheriger NIV, die direkt intubiert worden sind, gesammelt. Die Kriterien des NIV-Versagens und die damit verbundene Notwendigkeit zur invasiven maschinellen Beatmung waren ein Bewusstseinsverlust, drohende Gefahr der Verlegung der Atemwege, eine Verschlimmerung der Atemnot oder anhaltende Tachypnoe mit mehr als 40 Atemzügen pro Minute, ein trotz 100% FiO₂ niedriger SpO₂-Wert unter 90% oder eine rasche

Entsättigung unter 70% SpO₂ trotz High-Flow-Sauerstofftherapie mit einer Maske ohne Rückatmung nach Abnahme der NIV-Maske, die länger als 30 Sekunden anhielt. Von 179 aufgenommenen Patient*innen mit ARDS wurden 170 eingeschlossen und neun aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen. Die Ursache des ARDS war bei 100 Patient*innen pulmonal, bei 56 extrapulmonal und bei 14 beides. Die pulmonalen Ursachen setzten sich aus 94 Lungenentzündungen, vier Aspirationen, einer Alveolarblutung und einer Lungenquetschung zusammen. 47-mal löste eine extrapulmonale Sepsis, siebenmal eine schwere akute Pankreatitis, einmal ein schweres Trauma und einmal eine multiple Bluttransfusion als extrapulmonale Ursache ein ARDS aus (18).

Von den 96 Patient*innen, die mit NIV behandelt wurden, mussten 42 (43,8%) intubiert und maschinell beatmet werden. Die Rate der Intubationen war bei mittelschwerem (27/37, 73%) und schwerem ARDS (5/6, 83,3%) deutlich höher als bei leichtem ARDS (10/53, 18,9%). Bei den NIV-Versuchen variierte die Sterblichkeitsrate bei NIV-Versagen mit 7/10 (70%) Todesfällen bei leichtem, mit 18/27 (66,7%) Todesfällen bei moderatem und 4/5 (80%) Todesfällen bei schwerem ARDS. Die Dauer des stationären Aufenthaltes auf der Intensivstation war bei den Patient*innen mit NIV signifikant länger als bei den Patient*innen mit maschineller Beatmung ($12,5 \pm 10,4$ vs. $9,4 \pm 6,3$ Tage, $p = 0,022$). Die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war in der NIV-Gruppe länger als in der maschinell beatmeten Gruppe ($17,6 \pm 14$ vs. $12,6 \pm 8,1$ Tage, $p = 0,004$). Nicht signifikant höher war die Sterblichkeit der direkt intubierten und maschinell beatmeten Patient*innen (54/74, 45,9%) im Vergleich zu den NIV-Patient*innen (63/170, 37,1%) ($p = 0,052$) (18).

Zusammengefasst zeigten Chawla et al. das NIV in ausgewählten Patient*innen mit leichtem ARDS funktionieren kann. Allerdings sollte es bei Patient*innen mit moderatem und schwerem ARDS nur mit großer Vorsicht eingesetzt werden. In diesen Patient*innengruppen ist das Risiko des Versagens hoch und mit einer hohen Mortalität verbunden (18).

„Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study“ – Bellani et al.

veröffentlicht in *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*

2016 veröffentlichten Bellani et al. eine prospektive, beobachtende, international multizentrische Kohortenstudie bezüglich der nicht invasiven Beatmung bei ARDS (17).

Vier Wochen lang wurden Patient*innen, die auf den teilnehmenden Intensivstationen mit invasiver maschineller Beatmung und NIV behandelt worden sind, eingeschlossen. Die Patient*innen wurden täglich auf ein akutes hypoxämisches respiratorisches Versagen (acute hypoxemic respiratory failure, AHFR), das durch ein $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis kleiner oder gleich 300mmHg bei gleichzeitiger invasiver maschineller oder nicht invasiver Beatmung mit einem endexpiratorischen Druck größer oder gleich 5cm H_2O und neu aufgetretenen radiologischen pulmonalen Parenchymanomalien definiert wurde, untersucht. Des Weiteren wurden die Patient*innen, die die AHFR-Kriterien erfüllten, auf ein ARDS nach der Berlin-Definition gescreent. Ausschlusskriterien waren ein Alter jünger als 16 Jahre und die Unfähigkeit der Zustimmung der Teilnahme (17).

In die NIV-Gruppe wurden Patient*innen eingeschlossen, die am ersten oder zweiten Tag nach Auftreten eines ARDS eine NIV erhielten. Dabei wurde nicht zwischen den Patient*innen-Interfaces und den Beatmungsmodi unterschieden. Bei 28,2% der Patient*innen der NIV-Gruppe wurde ein kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP) und bei den restlichen ein zyklischer Druckmodus angewandt. Die Dauer der NIV wurde nicht berücksichtigt. Patient*innen wurden der invasiven maschinellen Beatmungskohorte zugeteilt, wenn diese am ersten oder zweiten Tag des ARDS invasiv maschinell beatmet wurden (17).

Insgesamt wurden 459 Intensivstationen in die Studie aufgenommen. Davon behandelten 422 Stationen Patient*innen mit ARDS und an 207 (49,1%) wurde am ersten oder zweiten Tag des ARDS an mindestens einem*einer Patienten*Patientin eine NIV angewandt. Von 2813 Patient*innen, die innerhalb von zwei Tagen nach Beginn eines akuten hypoxämischen Lungenversagens (acute hypoxaemic respiratory failure, AHRF) ein ARDS entwickelten, wurden 507 (18%) am ersten Tag und davon 436 (15,5) am ersten

und zweiten Tag mit NIV behandelt. 75 Patienten*innen wurden am ersten Tag mit NIV und ab dem zweiten Tag invasiv beatmet. Diese wurden der invasiv maschinell beatmeten Gruppe zugeteilt, da diese NIV-Sitzungen möglicherweise zu kurz waren, um relevant zu sein (17).

Ein höherer Schweregrad des ARDS, eingeteilt nach der Berlin-Definition in leicht, moderat und schwer, war mit einer wahrscheinlicheren klinischen Erkennung des ARDS, einem schlechteren Outcome mit einer längeren Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, einer höheren Sterblichkeit auf der Intensivstation und einer nicht signifikant höheren Sterblichkeit im Krankenhaus assoziiert. Zusätzlich war ein höherer ARDS-Schweregrad mit einem signifikanten Anstieg des NIV-Versagens verbunden. (leicht: 22,2%; moderat: 42,3%; schwer: 47,1%; $p = 0,008$). Dabei variierte der Einsatz der NIV nicht signifikant zwischen den Schweregraden. (leicht: 14,3%; moderat: 17,3%; schwer: 13,2%) (17).

Die Patient*innen in der NIV-Gruppe waren älter und hatten niedrigere nicht-pulmonale SOFA-Scores, wiesen eine höhere Prävalenz von chronischem Nierenversagen, Herzinsuffizienz und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung als die Patient*innen der invasiv maschinell beatmeten Gruppe auf. Die klinische Erkennung des ARDS durch das Klinikpersonal war bei den Patient*innen mit NIV signifikant geringer (Odds Ratio, 0,585; 95% KI, 0,45-0,76) als bei den invasiv beatmeten Patient*innen. Es gab keinen Unterschied des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses zu Beginn des ARDS zwischen den beiden Gruppen. Die $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisse verbesserten sich bei den invasiv maschinell beatmeten Patient*innen schneller. Die Patient*innen der NIV-Gruppe hatten im Vergleich zur invasiv maschinell beatmeten Gruppe einen signifikant niedrigeren PEEP und eine höhere Atemfrequenz. Zusätzlich waren bei der NIV-Behandlung die gemessenen Tidalvolumina und die Minutenventilation größer (17).

Der Ausgangswert des PaCO_2 unterschied sich nicht zwischen der NIV- und der invasiv maschinell beatmeten Gruppe. Allerdings war der Ausgangs- PaCO_2 -Wert bei leichtem ARDS in der NIV-Gruppe höher als in der invasiv maschinell beatmeten Gruppe (48 ± 18 vs. 41 ± 10 mmHg; $p = 0,002$). Im Gegensatz dazu war der PaCO_2 -Wert bei schwerem ARDS in der NIV-Gruppe niedriger (43 ± 14 vs. 52 ± 18 mmHg; $p = 0,001$). Während bei den invasiv maschinell beatmeten Patient*innen der PaCO_2 -Wert mit dem Schweregrad

des ARDS anstieg, blieb dieser in der NIV-Gruppe gleich ($p = 0,134$). Von den 436 Patient*innen, die mit NIV behandelt wurden, erhielten 349 keine Einschränkung der Behandlung (limitation of care, LCO) und bei 131 (37,5%) davon versagte die NIV-Behandlung (17).

Die Sterblichkeitsraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen den NIV- und invasiv maschinell beatmeten Patient*innen, weder auf der Intensivstation noch im Krankenhaus. Bei NIV-Versagen waren die Patient*innen schwerer erkrankt und hatten eine höhere signifikante Sterblichkeitsrate auf der Intensivstation (42,7 % vs. 10,6 %; $p = 0,001$) und im Krankenhaus im Vergleich zu Patient*innen mit erfolgreicher NIV (17).

In einem multivariaten Cox-Regressionsmodell, das um die Kovariaten, die signifikant mit dem Ergebnis assoziiert waren, adjustiert wurde, war die Anwendung von NIV unabhängig mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate auf der Intensivstation (aber nicht im Krankenhaus) vergesellschaftet (Hazard Ratio, 1,446 [95 % KI, 1,159-1,805]). 353 Patient*innen pro Gruppe wurden bezüglich deren demografischer Charakteristika, Komorbiditäten und deren Schweregrad des Organversagens gematcht. Dabei unterschieden sich die Sterblichkeitsraten auf den Intensivstationen und im Krankenhaus nicht. Es gab auch keine signifikanten Unterschiede in den Kaplan-Meier-Überlebensschätzungen für die invasiv beatmeten und NIV-Patient*innen der gematchten Gruppen (17).

In den Untergruppen der gematchten Patient*innen mit einem $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis unter 150mmHg war die Sterblichkeit auf der Intensivstation bei den NIV-Patient*innen höher als bei den invasiv maschinell beatmeten Patient*innen (36,2% vs. 24,7%, $p = 0,033$) (17).

Die verstorbenen Patient*innen waren älter, wiesen eine höhere Prävalenz an neoplastischen Erkrankungen oder eine Immunsuppression auf und besaßen einen höheren nicht-pulmonalen SOFA-Score. Zusätzlich hatten diese ein niedrigeres $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis und eine höhere Atemfrequenz als die Überlebenden (17).

Zusammengefasst trat ein Versagen der NIV bei mehr als einem Drittel der Patient*innen mit einem ARDS und bei fast der Hälfte der Patient*innen mit einem mittelschweren und schweren ARDS auf. Patient*innen, bei denen die NIV versagte, wiesen eine hohe Sterblichkeitsrate auf. Besonders hoch war die korrigierte Sterblichkeit auf der

Intensivstation von Patient*innen mit einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis von weniger als 150mmHg im Vergleich zu Patient*innen, die invasiv maschinell beatmet wurden (17).

„Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study“ – Belenguer-Muncharaz et al.

veröffentlicht in *Minerva Pneumologica*

Im März 2017 veröffentlichten Belenguer-Muncharaz et al. eine prospektiv kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit der NIV mit einer invasiven mechanischen Beatmung (IMB) bei hypoxämischen Patient*innen mit akutem respiratorischen Versagen vergleicht (13).

Um der NIV keinen Vorteil einzuräumen, wurden Patient*innen mit COPD und einem kardial bedingten Lungenödem ausgeschlossen (13).

Das primäre Outcome war die Verringerung der Sterblichkeit auf der Intensivstation bei der Anwendung von NIV im Vergleich zur IMB. Zum sekundären Outcome zählten die Rate der endotrachealen Intubationen, die Verbesserung der Oxygenierung, die hämodynamischen Veränderungen in Abhängigkeit der Beatmung, die Dauer der mechanischen Beatmung, die Verweildauer auf der Intensivstation im Krankenhaus, die Sterblichkeit im Krankenhaus und die 90 Tage Mortalität nach der Aufnahme auf der Intensivstation, die Komplikationsraten und die mit der Sterblichkeit auf der Intensivstation verbundenen Faktoren (13).

In die Studie wurden internistische und chirurgische Patient*innen, die zwischen Juni 2001 und Juli 2006 mit einem akuten respiratorischen Versagen auf der Intensivstation aufgenommen wurden und älter als 18 Jahre waren, eingeschlossen. Akutes respiratorisches Versagen wurde mit einer Dyspnoe in Ruhe und einer Atemfrequenz über 35 Atemzüge pro Minute, einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) unter 65mmHg oder einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis unter 250mmHg bei einer FiO_2 unter 0,5 definiert. Die Ursachen des akuten respiratorischen Versagens waren ambulant erworbene Lungenentzündungen, diagnostiziert durch neue Lungeninfiltraten auf dem

Thoraxröntgenbild bei der Aufnahme mit der Kombination von Symptomen und Zeichen einer Infektion der unteren Atemwege, ARDS, nach den AECC-Kriterien, Thoraxtraumata und das postoperative respiratorische Versagen.

Patient*innen mit einem Atem- und/oder Herzstillstand, gastrointestinalen Blutungen, hämodynamischer Instabilität, Gesichtsoperationen oder -traumata, Obstruktion der oberen Atemwege, mangelnder Kooperationsbereitschaft, der Erfordernis einer Atemwegssicherung oder Sekretausscheidung mit hohem Aspirationsrisiko wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren COPD-Exazerbationen, kardial pulmonale Ödeme, ein verminderter Bewusstseinszustand (GCS < 10), akute hämatologische Erkrankungen, DNI-Anordnungen und ein „End-of-life“ Stadium des*der Patienten*Patientin (13).

Bei der Aufnahme auf der Intensivstation wurde jede*r Patient*in zu Überwachungszwecken und Probengewinnung für eine BGA mit einem arteriellen und zentralen Venenkatheter ausgestattet. Gesammelt wurden demografische Daten, Komorbiditäten, die Ursache des akuten respiratorischen Versagens, SAPS-II-Score, SOFA-Score, Atem-, Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck und die Werte der BGA (pH, PaCO₂, PaO₂, Bikarbonat, Laktat und das PaO₂/F_iO₂-Verhältnis). Zuerst erhielten alle Patient*innen Sauerstoff über eine Maske mit einem Flow von 25 - 30 Liter pro Minute für 30 Minuten. Ein Versagen der Sauerstofftherapie lag vor, wenn die klinischen Symptome (Atemfrequenz > 35, Verwendung der Atemhilfsmuskulatur, PaO₂/F_iO₂ < 250mmHg) anhielten und der*die behandelnde Arzt*Ärztin auf eine Beatmungsunterstützung (NIV oder IMB) wechselte (13).

Zusätzlich erhielt jede*r Patient*in eine spezifische Therapie angepasst an die Ursache deren akuten respiratorischen Versagens. Die Zuteilung zu den Beatmungsunterstützungen erfolgte mittels eines versiegelten Briefes und zufälliger Auswahl durch einen Computer. Die NIV erfolgte über eine BiPAP-Unterstützung, die mit einer oronasalen Maske verabreicht wurde. Dabei wurde der Inspirationsdruck auf 10 – 15 cmH₂O und der Expirationsdruck auf 5 – 6 cmH₂O eingestellt und schrittweise erhöht bis ein Tidalvolumen von 10 – 15 ml/kg und eine Atemfrequenz von 25 – 28 Atemzüge pro Minute erreicht wurden. Der FiO₂ wurde so eingestellt, dass eine transkutane Sauerstoffsättigung zwischen 94% und 96% erreicht wurde (13).

Bei einer klinischen Besserung oder einer Verbesserung der BGA wurde der*die Patient*in von der NIV langsam entwöhnt. Ein NIV-Versagen war mit einer Unverträglichkeit der NIV, Agitation, der Notwendigkeit der Intubation zum Schutz der Atemwege, das Ausbleiben der klinischen Verbesserung (Atemfrequenz > 40 Atemzüge/min, Abnahme des Bewusstseins), eine ausbleibende Verbesserung der Oxygenierung (Abnahme von PaO₂ oder PaO₂/F_iO₂), einer hämodynamischen Instabilität (Dopamin > 15 µg/kg/min oder Noradrenalin > 0,4 µg/kg/min), einem Anstieg von PaCO₂ oder einem Absinken des pH-Wertes definiert. Patient*innen mit einem NIV-Versagen wurden intubiert und mechanisch beatmet. Ein NIV-Erfolg war die Vermeidung der Intubation, die klinische Besserung und die Verbesserung der Blutgase (13).

Die Änderung der Beatmungsparameter und die endgültige Entscheidung zur Intubation des*der Patienten*Patientin lag im Ermessen des*der behandelnden Arztes*Ärztin.

In der IMB-Gruppe wurden die Patient*innen vor der Intubation mit Midazolam oder Propofol und Morphin sediert. Die initialen Beatmungseinstellungen der IMB-Gruppe waren eine assistierte kontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen von 8 - 10 ml/kg, einer Atemfrequenz von 12-14 Atemzügen pro Minute, einem Plateaudruck <35 cmH₂O, einem FiO₂ mit einem Zielwert zwischen 94% und 96% Sauerstoffsättigung und einem Mindest-PEEP von 5 cmH₂O. Bei dem Verdacht auf ein ARDS wurden die Beatmungsparameter angepasst. Das Tidalvolumen wurde auf 6 - 7 ml/kg, der Plateaudruck auf <30 cmH₂O verringert und der PEEP erhöht. Die Entwöhnung und die anschließende Extubation wurden auf der Grundlage eines Spontanatemversuchs durchgeführt. Änderungen der Beatmungsparameter und die Einstellungen der Entwöhnungsparameter unterlagen dem*der behandelnden Arzt*Ärztin (13).

In dem Zeitraum der Studie wurden 534 Patient*innen mit akutem respiratorischen Versagen auf der Intensivstation aufgenommen. Von den 534 Patient*innen wurden 65 in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 34 der NIV-Gruppe und 31 der IMB-Gruppe zugeteilt (13).

Der Vergleich der demografischen Variablen, dem „prognostic severity scores“, SOFA, der Aufnahmediagnose und der physiologischen Variablen ergab keinen signifikanten Unterschied (13).

Bei den Komorbiditäten zeigte sich bei der COPD ein signifikanter Unterschied in beiden

Gruppen (6% in der NIV-Gruppe vs. 26% in der IMB-Gruppe, $p = 0,03$). Mit Ausnahme eines niedrigen pH-Wertes in der IMB-Gruppe ($7,37 \pm 0,109$ in der NIV-Gruppe vs. $7,31 \pm 0,119$ in der IMB-Gruppe, $p = 0,04$) wiesen die hämodynamischen, respiratorischen, gasometrischen und analytischen Variablen zum Zeitpunkt der Aufnahme keine signifikanten Unterschiede auf (13).

Es gab keinen statistischen Unterschied bei der Sterblichkeit auf der Intensivstation, im Krankenhaus und der 90 Tage Mortalität zwischen den beiden Gruppen (13).

Es kam in beiden Gruppen zu einer signifikanten Besserung des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses in den ersten 24 Stunden der Beatmungsintervention, ohne dass es Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Ähnlich dazu sanken der systolische und diastolische Blutdruck in der IMB-Gruppe im Vergleich zur NIV-Gruppe signifikant. Die Herzfrequenz verbesserte sich im Zeitverlauf in beiden Gruppen (13).

Bei 19 Patient*innen (56%) trat ein Versagen der NIV auf, woraufhin sie intubiert und invasiv mechanisch beatmet wurden. In der NIV-Gruppe starben 14 Patient*innen.

In der IMB-Gruppe trat häufiger eine VAP auf (15% in der NIV-Gruppe vs. 74 % in der IMB-Gruppe, $p < 0,001$). Zusätzlich kam es in der IMB-Gruppe häufiger zu hauptsächlich kardiovaskulärem Organversagen (18% in der NIV-Gruppe vs. 83% in der IMB-Gruppe, $p < 0,001$). Die Dauer der mechanischen Beatmung war in der IMB-Gruppe länger, sowohl in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Extubation oder dem Absetzen der NIV [3 (2-8) Tage in der NIV-Gruppe vs. 12 (8-16) Tage in der IMB-Gruppe, $p = 0,001$] bzw. [4 (2-8) Tage in der NIV-Gruppe vs. 14 (9-20) Tage in der IMB-Gruppe, $P < 0,001$] als auch deren Beendigung. In der NIV-Gruppe war der Aufenthalt auf der Intensivstation signifikant kürzer [6 (3-12) Tage in der NIV-Gruppe vs. 20 (12-25) Tage in der IMB-Gruppe, $p = 0,001$] (13).

Belenguer-Muncharaz et al. kommen zusammengefasst zu dem Ergebnis, dass nach einem Abwägen der Vor- und Nachteile der NIV, die NIV eine sinnvolle Option für hypoxämische Patient*innen mit akutem respiratorischem Versagen sein könnte (13).

Zusätzlich sollte die Frage nach der Einleitung eines NIV-Verfahrens gestellt werden, wie lange man warten sollte, bis eine Indikation zur Intubation besteht und welche Parameter für eine Therapieeskalation sprechen würden (13).

„The application of non-invasive and invasive mechanical ventilation in the first episode of acute respiratory failure“ – Huang et al.

veröffentlicht in *Internal and Emergency Medicine*

Huang et al. veröffentlichten im März 2020 eine retrospektive Studie über die mechanische Beatmung, umfassend die NIV und die invasive mechanische Beatmung (IMB) bei respiratorischem Versagen (171).

Die Daten stammen aus der nationalen taiwanesischen Krankenversicherungsbehörde. Diese beinhaltet fast die gesamte taiwanesische Bevölkerung. Davon wurden eine Millionen versicherte Bürger*innen für die Studie im Zeitraum von 2000 bis 2012 überprüft. Für die Kodierung der einzelnen Krankheiten wurden ICD-9-CM-Codes verwendet. Das Datum des ersten akuten respiratorischen Versagens wurde als Indexdatum definiert. Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit der Diagnose des respiratorischen Versagens oder der Anwendung einer mechanischen Beatmung vor dem Indexdatum, wenn diese keine Anwendung einer mechanischen Beatmung bei der ersten Episode eines akuten respiratorischen Versagens erhielten und Patient*innen mit einer überlappenden Anwendung von NIV und IMB für die erste Episode eines akuten respiratorischen Versagens. Die eingeschlossenen Patient*innen wurden je nach Beatmung in die NIV- oder die IMB-Gruppe eingeteilt (171).

Die untersuchten Variablen der Studie waren das Alter, Geschlecht, die Versorgungsebene, Komorbiditäten und der Charlson-Komorbiditätsindex (CCI). Zu den Komorbiditäten zählten Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, periphere Gefäßerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hemiplegie und Paraplegie, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen, Magengeschwüre, Nierenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen, Krebs und Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus und das erworbene Immunschwächesyndrom (HIV/AIDS). Zusätzlich wurden die Entlassungsdiagnosen der NIV-Benutzer*innen analysiert, mit denen der*die Patient*in nach dem Krankenhausaufenthalt aufgrund eines respiratorischen Versagens entlassen wurde (171).

Das untersuchte Outcome der Studie waren die Mortalität zum Entlassungszeitpunkt und die 90 Tage Mortalität (171).

Die Odds Ratios (OR) und die 95%-Konfidenzintervalle (KI) für NIV und NIV-assoziierte Faktoren wurden mittels logistischer Regression geschätzt. Zusätzlich wurde die Verteilung der häufigsten Entlassungsdiagnosen der NIV-Gruppe mit denen der IMB-Gruppe mittels logistischer Regression verglichen. Poisson-Regression wurde genutzt, um die Rate Ratios und die 95% KI der Entlassungs- und 90 Tage Mortalität zu vergleichen (171).

Von einer Million versicherter Einwohner*innen Taiwans erlitten 37 479 Personen ein akutes respiratorisches Versagen im Zeitraum von 2000 bis 2012. Davon wurden 17 273 Patient*innen in die Studie aufgenommen. 1 201 Patient*innen (7,0%) erhielten eine NIV und 16 972 Patient*innen (93,0%) wurden invasiv mechanisch beatmet. Die Gesamtanzahl an mechanischen Beatmungen nahm zwischen dem Jahr 2000 (N = 989) und 2012 (N = 1391) um 40,6% zu. Die Zahl der NIV-Nutzer*in nahm in dem Zeitraum signifikant um 733% (im Jahr 2000 N = 27; im Jahr 2012 N = 225) zu, während die IMB-Nutzung um 21,2% (im Jahr 2000 N = 962; im Jahr 2012 N = 1166) zunahm. Das Verhältnis an NIV-Anwendungen stieg signifikant von 2,7% (27/989) im Jahr 2000 auf 16,2% (225/1391) im Jahr 2012 (171).

Im Vergleich zur IMB-Gruppe bestand die NIV-Gruppe aus Patient*innen mit einem höheren Alter (84,6% vs. 69,0%; Patient*innen \geq 65 Jahre), einem höheren Frauenanteil (45,5 % vs. 36,9 %), einer höheren Anzahl an Patient*innen, die in einem medizinischen Zentrum oder einem regionalen Krankenhaus aufgenommen wurden (84,9% vs. 78,2%), einer größeren Anzahl von Patient*innen mit einem höheren CCI (65,2% vs. 53,9% bei CCI \geq 2) und einer größeren Anzahl von Patient*innen erkrankt an chronischen Lungenerkrankungen (43,1% vs. 24,8%), Krebs (25,8% vs. 14,0%), Herzinsuffizienz (20,7% vs. 14,2%) und Demenz (7,74% vs. 6,17%). Bei Patient*innen in der IMB-Gruppe waren Nierenerkrankungen (12,7% vs. 8,91%), Diabetes mellitus (9,87% vs. 7,49%), Lebererkrankungen (8,89% vs. 5,25%) und periphere Gefäßerkrankungen (3,30% vs. 2,25%) häufiger als in der NIV-Gruppe (171).

Bei den Entlassungsdiagnosen waren Lungenentzündungen (adjusted Odds Ratio [aOR] = 1,44; 95% KI 1,27-1,62), Krebs (aOR = 2,40; 95% KI 2,08-2,77), chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (aOR = 2,73; 95% KI 2,34-3,19), Herzinsuffizienz (aOR = 1,25; 95% KI 1,05-1,50), hypertensive Herzerkrankungen (aOR = 1,36; 95% CI 1,13-1,64), Störungen im Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt (aOR = 1,66; 95% KI 1,35-2,04), Rippenfellentzündungen (aOR = 1,66; 95% KI 1,30-2,11), Asthma (aOR = 2,72; 95% KI 2,08-3,58) und Bronchiektasen (aOR = 5,75; 95% KI 3,76-8,80) mit einer signifikant hohen NIV-Wahl verbunden.

Dagegen waren Septikämie (aOR = 0,76; 95% KI 0,66-0,87), Schock (aOR = 0,56; 95% KI 0,47-0,66), akutes Nierenversagen (aOR = 0,73; 95% KI 0,58-0,91), Herzrhythmusstörungen (aOR = 0,75; 95% KI 0,58-0,97), Pneumonien durch feste und flüssige Stoffe (aOR = 0,62; 95% KI 0,47-0,82), gastrointestinale Blutungen (aOR = 0,71; 95% KI 0,52-0,96), chronische Nierenerkrankungen (aOR = 0,64; 95% KI 0,46-0,87) und akute Myokardinfarkte (aOR = 0,40; 95% KI 0,27-0,60) mit einer signifikant niedrigen NIV-Wahl verbunden.

Die Patient*innen der NIV-Gruppe zeigten bei der Entlassung (57,8% vs. 47,9%) und innerhalb der 90 Tage (69,0% vs. 59,5%) eine höhere Gesamtmortalität als die Patient*innen der IMB-Gruppe. Dabei betrug das adjustierte relative Risiko 1,15 (95% KI 1,07-1,25) bzw. 1,11 (95% KI 1,04-1,20) (171).

Bei Vorliegen einer Krebserkrankungen ergab eine stratifizierte Analyse eine höhere Mortalität bei der Entlassung (77,4% vs. 62,6%) und eine höhere 90 Tage Mortalität (89,7% vs. 76,2%) in der NIV-Gruppe. Es wurde kein Unterschied der Sterblichkeitsrate von Patient*innen ohne Krebserkrankung festgestellt, die eine NIV- oder IMB-Behandlung erhielten (171).

Huang et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von NIV in den letzten Jahren zugenommen hat. Eine NIV wurde häufig bei Patient*innen im fortgeschrittenen Alter, Frauen, bei Patient*innen mit mehreren Komorbiditäten und in spezialisierten Krankenhäusern eingesetzt. Eine signifikante Nutzung von NIV gab es bei chronischen Lungenerkrankungen, Krebs und bei Herzinsuffizienzen (171).

„Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19“ – Windisch et al.

veröffentlicht in *Deutsches Ärzteblatt International*

Im Juni 2020 veröffentlichten Windisch et al. ein Review von verschiedenen Studien, um mit aufbauenden Algorithmen Handlungsempfehlungen auszusprechen. Die Arbeit basiert auf Artikeln, die bis zum 12. Juni 2020 veröffentlicht und mittels selektiver Literaturrecherche zu den Themen invasive und nicht invasive Beatmung bei respiratorischem Versagen durch Covid-19 gefunden wurden. Zusätzlich wurden Leitlinienempfehlungen und Studiendaten von Patient*innen mit Atemversagen in anderen Settings als Covid-19 berücksichtigt. Windisch et al. fanden keine Studie, die die zwei Behandlungsoptionen bei Covid-19 verglichen hat (11).

Die Autoren behaupten, dass NIV und die invasive Beatmung nicht konkurrierend, sondern als sich ergänzende Maßnahmen gesehen werden sollten. Dadurch ist die NIV weder besser, noch schlechter als die invasive Beatmung und sollte immer als primäre, zusätzliche Maßnahme in einem frühen Stadium des Krankheitsprozesses, an einem Zeitpunkt, an dem nicht alle Kriterien für eine Intubation erfüllt sind und im Rahmen eines schrittweisen Vorgehens in Betracht gezogen werden. Somit hat die NIV das Potenzial, die Notwendigkeit einer Intubation zu verzögern oder sogar zu verhindern (11).

Als Limitation zur Anwendung der NIV bei akuter Hypoxämie erwähnten Windisch et al. die P-SILI und übernahmen aus der Studie *Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study* von Bellani et al., dass NIV bei einem PaO₂/F_iO₂-Verhältnis von 150mmHg mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Zusätzlich stimmten Windisch et al. mit früheren Studien überein, dass eine verzögerte Intubation prognostisch ungünstig ist (11).

Die Ergebnisse der Studie sind, dass eine zu frühe, aber auch eine zu späte Intubation mit Risiken für den*die Patienten*Patientin verbunden sind. Eine verlängerte Spontanatmung, mit oder ohne nicht invasiver Unterstützung, steigert das Risiko von Schäden. Eine erhöhte Atemarbeit kann das Atemversagen ernsthaft verschlimmern. Die Autoren erwähnen auch klar, dass es inakzeptabel wäre, Patient*innen früher zu intubieren, um das

Krankenhauspersonal vor einer möglichen Ansteckung von Covid-19, durch eine invasive Beatmung des*der Patienten*Patientin, zu schützen (11).

Zusammengefasst kamen Windisch et al. zur Schlussfolgerung, dass nasale High-Flow-Sauerstofftherapie, die nicht invasive Beatmung und die invasive Beatmung mit Intubation in einer schrittweisen Behandlungsstrategie angewandt werden sollten (11).

„Noninvasive ventilation for COVID-19-associated acute hypoxaemic respiratory failure: experience from a single centre“ – Sivaloganathan et al.

veröffentlicht in *British Journal of Anaesthesia*

Im Juli 2020 evaluierten Sivaloganathan et al. den Einsatz von Beatmungsunterstützungen in einem einzigen akademischen medizinischen Zentrum während der Frühphase der Covid-19 Pandemie im Vereinigten Königreich (21).

Patient*innen, die an einem schweren AHRF litten und bei denen Covid-19 mittels RT-PCR diagnostiziert wurde, wurden auf die Eignung für eine nicht invasive oder invasive mechanische Beatmung untersucht (21).

Die Indikationen zur Eskalation der Behandlung auf eine nicht invasive oder invasive mechanische Beatmung basierten auf der Atemnot, dem Gasaustausch, anderen Organdysfunktionen und der Geschwindigkeit der Änderung des klinischen Zustandes des*der Patienten*Patientin (21).

In Kohorte 1 wurden Patient*innen auf die allgemeine Intensivstation aufgenommen, bei denen die Möglichkeit der Notwendigkeit einer Eskalation der Therapie bis zur invasiven mechanischen Beatmung bestand. Patient*innen mit einer NIV als Höchstgrenze der Beatmung wurden zur Kohorte 2 zugeteilt. Während des Zeitraumes wurden 586 Patient*innen mit bestätigter Covid-19 Infektion im Krankenhaus vorstellig. Davon erhielten 103 Patient*innen (17,6%) eine nicht invasive oder invasiv mechanische Atemunterstützung. 79 davon wurden auf der Intensivstation der Kohorte 1 und 24 der Kohorte 2 zugeteilt. In Kohorte 1 wurde bei 58/79 Patient*innen (73%) ein erster Versuch mit NIV durchgeführt, während 21/79 (27%) sofort intubiert wurden (Gruppe invasive

mechanische Beatmung allein). Nach dem ersten Versuch der NIV wurden 27/58 Patient*innen invasiv beatmet (NIV + invasive mechanische Beatmung) und 31/58 Patient*innen benötigten keine invasive Beatmung (NIV-allein). 29/31 Patient*innen (94%) der NIV-allein Gruppe wurden lebend aus dem Krankenhaus entlassen (die restlichen 2 waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung auf der Intensivstation stationär). Aus der Kohorte 2 haben 4/24 Patient*innen (17%) das Krankenhaus lebendig verlassen und 20/24 (83%) sind verstorben (21).

In der Kohorte 2 waren die Patient*innen älter (mittleres Alter 67 Jahre), gebrechlicher (mittlere Wert auf der Rockwood-Skala für klinische Gebrechlichkeit 6), sechs Patient*innen wiesen mehr Komorbiditäten auf und waren hypoxischer zum Beginn der NIV. In der NIV-allein Gruppe betrug das mediane Alter 50 Jahre und in der Gruppe mit NIV + invasive mechanische Beatmung 57 Jahre. Die einzige Variable assoziiert mit einem erhöhten Intubationsrisiko war der SOFA-Score bei der Aufnahme (21).

Zusammengefasst kommen Sivaloganathan et al. zu dem Entschluss, dass die nicht invasive Beatmung eine sichere, praktikable und nützliche Beatmungsstrategie ist, mit der die Komplikationen einer trachealen Intubation und Beatmung bei ausgewählten Patient*innen mit Covid-19 assoziiertem Atemversagen vermieden werden können (21).

„Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients With COVID-19“ – Dobler et al.

veröffentlicht in *Mayo Clinic Proceedings*

Im Dezember 2020 recherchierten Dobler et al. Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von nicht invasiver positiver Druckbeatmung (noninvasive positive pressure ventilation, NIPPV) bei Patient*innen mit AHRF oder ARDS aufgrund von Covid-19. Diese verglichen die Autoren mit dem Einsatz einer frühzeitigen Intubation. In der Recherche wurden der CPAP und der BiPAP zu NIPPV zusammengefasst (117).

Dobler et al. fanden folgende Empfehlungen (zumindest unter bestimmten Umständen) für den Einsatz von NIPPV (117).

Die *Society of Critical Care Medicine / European Society of Intensive Care Medicine*

gaben in deren *Surviving Sepsis Campaign* eine schwache Empfehlung zum Versuch der Anwendung von NIPPV unter engem Monitoring bei Erwachsenen mit Covid-19 und AHRF, wenn eine High-Flow-Sauerstofftherapie nicht verfügbar ist und keine dringliche Indikation zur endotrachealen Intubation besteht (117,172).

Der *National Health Service (NHS)* des Vereinigten Königreich beschrieb den CPAP als die bevorzugte Form der nicht invasiven Beatmungsunterstützungen bei der Behandlung von hypoxämischen Covid-19 Patient*innen. Es ersetzt nicht die invasive mechanische Beatmung, aber könnte bei frühzeitiger Anwendung eine Überbrückung bis zu dieser sein. BiPAP sollte bei Patient*innen mit hyperkapnischem akutem auf chronischem Atemversagen angewandt werden (117,173).

Die *Italian Thoracic Society* und die *Italian Respiratory Society* beschrieben die Möglichkeit der Verwendung von NIV bei Covid-19 positiven Patient*innen während deren Isolation. Zusätzlich können vor allem Patient*innen mit respiratorischen Vorerkrankungen von einer NIV profitieren. Eine NIV kann einer Verschlimmerung des Zustandes von hyperkapnischen COPD-Patient*innen, bei denen kein Risiko für ein Lungenödem besteht, die keine vorbestehende Lungenentzündung, kein Multiorganversagen und keine refraktäre Hypoxämie aufweisen, vorbeugen. Weiters kann eine NIV/CPAP in der Phase nach der Extubation bei ARDS oder bei leicht erkrankten Patient*innen in einem gesicherten Umfeld eingesetzt werden. Hingegen sprachen sich die Societies gegen die Verwendung von NIV in der Notaufnahme bei bestätigten Covid-19 Patient*innen aus (117,174).

Das Gremium des *National Institutes of Health* gibt eine moderate Empfehlung aus einer Expert*innenmeinung für den Versuch einer NIPPV unter engmaschiger Überwachung bei Erwachsenen mit Covid-19 und akutem hypoxämischen Atemversagen bei fehlender Indikation der endotrachealen Intubation, wenn keine High-Flow-Sauerstofftherapie verfügbar ist (117,175).

Die *World Health Organization (WHO)* gibt die Möglichkeit zum Versuch der Anwendung von NIV, CPAP oder BiPAP bei ausgewählten Covid-19 Patient*innen mit mildem ARDS wieder (117,176).

Die *Australian and New Zealand Intensive Care Society* spricht sich gegen die Routineanwendung von NIV aus. Diese schreibt, dass eine NIV bei Covid-19 bedingtem

hypoxämischem respiratorischem Versagen mit einer hohen Versagensrate, verspäteter Intubation und mit einer möglichen Aerosolbildung bei einer schlechtsitzenden Maske assoziiert ist. Eine frühzeitige endotracheale Intubation und invasive mechanische Beatmung sollten bei sich verschlechternden Patient*innen in Betracht gezogen werden. Wenn aufgrund einer anderen klinischen Präsentation durch zum Beispiel eine COPD oder ein akutes Lungenödem bei Covid-19 eine NIV indiziert ist, sollte diese unter ähnlichen Vorsichtsmaßnahmen wie eine High-Flow-Sauerstofftherapie durchgeführt werden (117,177).

Neben den Empfehlungen der NIPPV und dem Abraten dessen fassten Dobler et al. die Vorteile und Nachteile der NIPPV (CPAP oder BiPAP) und einer frühzeitigen Intubation zusammen (117).

Die Vorteile der NIPPV sind, dass diese weniger invasiv als eine Intubation (ein Teil der Patient*innen überlebt, ohne dass eine Intubation erforderlich ist) ist. Zusätzlich werden eine Sedierung, ein potenzielles Delir und eine posttraumatische Belastungsstörung, welche mit einer Intubation einhergehen, vermieden und die Kommunikationsfähigkeit bleibt erhalten. Ein weiterer Vorteil ist, dass eine NIV auch außerhalb einer Intensivstation eingesetzt werden kann und für Patient*innen mit einer „Do not intubate“ Anordnung eine zusätzliche Behandlungsoption bietet (117).

Ein Nachteil einer NIPPV im Vergleich zu einer Intubation (mit Sedierung) ist, dass Patient*innen mit NIPPV größere Tidalvolumina einatmen können, wodurch ein erhöhtes Risiko für einen nachfolgenden Lungenschaden gegeben ist. Ein weiteres Problem tritt auf, wenn eine NIPPV versagt, eine Intubation erforderlich ist und dadurch die verzögerte Intubation mit einem höheren Komplikationsrisiko verbunden ist. Zusätzlich kann eine NIPPV im Vergleich zu einer invasiven mechanischen Beatmung (abgesehen von dem Risiko während der Intubation) mehr Aerosole erzeugen. Dieses Risiko kann allerdings durch Virenfilter am Expirationskreislauf und die automatische Messung und Quantifizierung einer Leckage und die sofortige Beseitigung verringert werden. Ein weiterer Nachteil der NIPPV ist, dass enganliegende Masken unangenehm für den*die Patienten*Patientin sein können, vor allem wenn diese über einen längeren Zeitraum

kontinuierlich verwendet werden. Weiters kann eine NIPPV die mukoziliäre Clearance beeinträchtigen (117).

Der Vorteil einer frühzeitigen Intubation ist die bessere Kontrolle von Hypoxie, Hyperkapnie und der Atemarbeit im Vergleich zu einer NIPPV. Weiter wird das Risiko für Komplikationen, die nach einem gescheiterten NIPPV Versuch, durch eine verspätete Intubation auftreten, reduziert. Bei der Anwendung von geschlossenen Beatmungskreisläufen nach der Intubation vermindert sich das Risiko der Aerosolbildung im Vergleich zur NIPPV. Zudem ist die Intubation das Mittel der Wahl, wenn der*die Patient*in nicht mehr in der Lage ist, seinen*ihren Atemweg zu schützen. Ein weiterer Vorteil kann sein, dass gewisse Behandlungen, Prozeduren (z.B. eine Computertomographie) und ein Transport (z.B. in eine andere medizinische Einrichtung) mit einem*einer sedierten intubierten Patienten*Patientin einfacher sein könnten (117).

Ein Nachteil der frühzeitigen Intubation ist die aufwendigere Betreuung auf Intensivstationen (Arzt*Ärztin, Pflegepersonal und Atemtherapeut*in). Zusätzlich fordert eine Intubation eine Sedierung, wodurch der*die Patient*in unfähig ist zu kommunizieren und das Risiko eines Delirs und einer posttraumatischen Belastungsstörung erhöht ist. Frühzeitig intubierte Patient*innen könnten im Vergleich zu Patient*innen, bei denen eine Intubation durch eine NIPPV vermieden wurde, einen längeren Krankenhausaufenthalt und eine höhere Sterblichkeit aufweisen. Bei der frühzeitigen Intubation bestehen alle Risiken, wie einer Stimmbandverletzung, einer verfahrensbedingten Hypotonie und anderen unerwünschten Wirkungen, die mit der Platzierung eines Endotrachealtubus verbunden sind. Der positive endexpiratorische Druck steht mit möglichen Lungenschäden in Verbindung. Während der Intubation (Verminderung durch Techniken der apnoischen Oxygenierung und der Rapid-Sequence-Intubation mit Paralyse) und Prozeduren, die eine Öffnung des Beatmungskreislauf erfordern (z.B. eine Bronchoskopie oder ein Absaugen), besteht ein hohes Risiko für Virusübertragungen. Verglichen mit einer NIPPV ist es unklar, ob eine frühzeitige Intubation mit einem besseren Outcome verbunden ist (117).

Ein weiteres, von Dobler et al. erwähntes Ergebnis aus einem systematischen Review aus dem Jahr 2012 ist, dass die tracheale Intubation ein signifikant höheres Risiko der

Übertragung von Atemwegsinfektionen auf medizinisches Personal im Vergleich zur NIPPV aufweist (117,128).

„Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support“ – Daniel et al.

veröffentlicht in *American Journal of Emergency Medicine*

Im Januar 2021 veröffentlichten Daniel et al. eine retrospektive Studie, die den Einsatz von NIV und endotrachealer Intubation bei Patient*innen mit Covid-19 und Atemversagen verglich (20).

In der Studie wurden Patient*innen ab einem Alter von 18 Jahren, bei denen zwischen dem 12. März und 13. April 2020 mittels Echtzeit-PCR eine Covid-19-Infektion nachgewiesen wurde, untersucht. Die Patient*innen wurden bis zum 12. Mai 2020, sofern sie noch im Krankenhaus waren, nachbeobachtet. Eingeschlossen wurden Patient*innen, die aufgrund eines Atemversagens eine Atmenunterstützung in Form einer Intubation oder NIV brauchten. Dabei wurden das Atemversagen und die Notwendigkeit der Atemunterstützung durch den*die behandelnde*n Arzt*Ärztin festgelegt. Zur NIV zählte die Anwendung von CPAP oder BIPAP (20).

Die Studie wurde im *SUNY - Downstate*, einem medizinischen Zentrum in Zentral Brooklyn, das überwiegend die unter- oder nicht versicherte Bevölkerung von Afro- oder Karibik-Amerikaner*innen behandelt und von staatlichen Behörden als reines Covid-Zentrum definiert wurde, durchgeführt (20).

In der Studie wurden die direkt intubierten Patient*innen (Intubation-First), die Patient*innen, die anfänglich eine NIV erhielten und dann intubiert werden mussten (NIV-Intubation) und diejenigen, die nur eine NIV erhielten und nicht intubiert werden mussten (NIV-Only) in diese drei Gruppen eingeteilt. Bei Patient*innen, die eine NIV und eine Intubation am selben Tag angeordnet bekamen, wurde angenommen, dass die NIV zuerst umgesetzt wurde (20).

Ziele der Studie waren die Ermittlung der Gesamtmortalität im Krankenhaus oder die 30-Tage-Mortalität (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Daten stammten aus der elektronischen Krankenakte der Einrichtung (20).

Die eingeschlossenen Covid-19 erkrankten Patient*innen wiesen Komorbiditäten, wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, chronische Lungen- und Nierenerkrankung, Immunschwäche (durch HIV oder anderen Gründen), Krebs und Fettleibigkeit (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 30) häufiger als die Durchschnittsbevölkerung auf. Covid-19 Patient*innen mit Komorbiditäten, wie Fettleibigkeit, Hypertonie, Diabetes mellitus und einer koronaren Herzkrankheit besaßen eine erhöhte Sterblichkeit und Wahrscheinlichkeit einer Intubation (20).

Von 574 Covid-19 positiv getesteten Patient*innen erfüllten 222 die Einschlusskriterien. Davon konnte allen bis auf einer Person, bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums der Status lebend oder verstorben beigefügt werden. Die Gesamtmortalität betrug 77,5% (95% KI 72-83%). Die Sterblichkeiten lagen in der Gruppe Intubation-First bei 82% (95% KI 73-89%; 75/91), in der Gruppe NIV-Intubation bei 84% (95% KI 70-92%; 37/44) und in der Gruppe NIV-Only bei 69% (95% KI 59-78%; 60/87).

Von 140 Patient*innen wurde das PaO₂/F_iO₂-Verhältnis erfasst und betrug im Median 138mmHg (IQR = Interquartillenabstand 74-241), dies würde einem moderaten ARDS entsprechen (20).

In einem multivariablen angepassten logistischen Regressionsmodell zeigte sich eine 70% geringere Sterblichkeitsrate bei Covid-19 Patient*innen, die nur mit NIV behandelt wurden (OR 0,30; 95% KI 0,13-0,69) im Vergleich zu Patient*innen, die ohne NIV intubiert wurden. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Patient*innen, die nach der Erstbehandlung mit NIV intubiert wurden und den Patient*innen, die direkt intubiert wurden (20).

Von 131 Patient*innen, die eine NIV erhielten, mussten 44 (33,6%) intubiert werden, nachdem die NIV versagte. Eine sekundäre Analyse ergab keinen Unterschied in der Rohmortalität bei Patient*innen, die direkt intubiert wurden im Vergleich zu Patient*innen, die eine NIV als Erstbehandlung erhielten.

Im sekundären, multivariablen, adjustiert logistischen Regressionsmodell zeigte sich, dass

Covid-19 Patient*innen, die Initial eine NIV erhielten, eine um 66% geringere Sterblichkeitsrate (OR 0,44; KI 0,21-0,95) im Vergleich zu Patient*innen, die direkt intubiert wurden, aufwiesen (20).

Zusammengefasst kamen Daniel et al. zu dem Ergebnis, dass die Anwendung der NIV als Initialtherapie bei Patient*innen mit Covid-19, die eine Atemunterstützung benötigen, mit einem signifikanten Überlebensvorteil verbunden ist. Bei NIV-Versagen ist die Sterblichkeitsrate der Patient*innen nicht höher als bei Patient*innen, die zuerst intubiert wurden (20).

„Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19“ – Forrest et al.

veröffentlicht in *Infection*

Im Februar 2021 veröffentlichten Forrest et al. eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie bezüglich Beatmungsinterventionen (NIV oder mechanische Beatmung) bei hypoxämischen Patient*innen mit Covid-19 (16).

Aus der elektronischen Krankenakte der Patient*innen wurden die Daten, wie demografische Daten, Krankheitsdiagnosen, Vitalparameter, Komorbiditäten, Prozeduren, der Status auf der Intensivstation und das klinische Outcome (Tod, Symptome und Krankenhausentlassung) entnommen (16).

Es wurden Daten von Patient*innen, die älter als 18 Jahre waren, mit einer im Labor bestätigten SARS-CoV-2 Infektion und die zwischen dem 1. März 2020 und dem 30. April 2020 in fünf New York City Krankenhäusern aufgenommen wurden, für die Studie herangezogen. Das positive Laborergebnis der Covid-19 Infektion lag innerhalb der ersten 48 Stunden der Aufnahme vor. Von den Covid-19 positiven Patient*innen wurden die hypoxämischen Patient*innen mit einem $SpO_2 \leq 93\%$ zu Beginn der Beatmung, bei denen eine Wahrscheinlichkeit zur Notwendigkeit einer Atemunterstützung (hauptsächlich einer mechanischen Beatmung) bestand und eher von einer therapeutischen Beatmung profitieren würden, im Vergleich zu Patient*innen mit normalen Sauerstoffwerten

eingeschlossen.

Patient*innen ohne aufgezeichnete SpO₂-Messung oder Beatmungsintervention wurden ausgeschlossen. Keine*r der eingeschlossenen Patient*innen hatte mehrere respiratorische Interventionen oder eine Erlaubnis des natürlichen Todes (Do-not-resuscitate, DNR) (16).

Eine begrenzte Anzahl an Respiratoren, eine begrenzte Kapazität auf der Intensivstation und die begrenzte Anzahl an Pflegefachkräften für die Intensivpflege, führte dazu, dass viele Patient*innen eine NIV erhielten. Diese konnte auf der Intensivstation und außerhalb davon, in der Notaufnahme durchgeführt werden (16).

Das primäre Outcome war die Sterblichkeit je nach der Beatmungsintervention (NIV oder mechanische Beatmung). Zeitliche Daten zu Todesfällen und sekundären Endpunkten während der Beatmungsintervention wurden erfasst und auf den Beginn der Intervention (Zeitpunkt = 0) bezogen. Ein Teil der sekundären Endpunkte waren die Komplikationen der schweren Covid-19 Infektion, die anhand der ICD-9-CM- und ICD-10-CM-Codes für ARDS, Schock, Arrhythmien, Herzstillstand, akute Nierenschäden, Atemversagen und multiplen Organdysfunktionen ermittelt wurden.

Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus und der SpO₂-Wert am Ende der Intervention. Die SpO₂-Werte zu Beginn der Beatmungsintervention wurden als Kovariate in die multivariable Regression einbezogen und in der Subgruppenanalyse verwendet. Mit den ICD-9-CM- und ICD-10-CM-Codes wurden Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, Asthma, koronare Herzerkrankung, Krebs, chronische Nierenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Lebererkrankung und Schlaganfall recherchiert und aufgezeichnet (16).

Neben der Beatmungstherapie erhielten die Patient*innen in der Studie Covid-19 Medikamente, wie Azithromycin, Hydroxychloroquin, Kortikosteroide (Prednison, Dexamethason) und antivirale Wirkstoffe (Lopinavir, Ritonavir, Favipiravir). Am häufigsten wurden Azithromycin und Hydroxychloroquin eingesetzt (16).

In die fünf Krankenhäuser wurden 2381 Patient*innen mit einer im Labor bestätigten SARS-CoV-2 Infektion eingeliefert. Davon erfüllten 688 hypoxämische Patient*innen die Einschlusskriterien. 534 Patient*innen (78%) erhielten eine NIV und 154 Patient*innen

(22%) wurden mechanisch beatmet. Die demografischen Daten und Komorbiditäten ähnelten sich in den beiden Gruppen. Die Gruppe der mechanisch beatmeten Patient*innen besaß einen höheren Männeranteil (72 versus 61%) und die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit war höher (15 versus 7%).

Der mittlere SpO₂-Wert zu Beginn der mechanischen Beatmung lag bei 88% (SD = 4,8). Dabei wiesen 113 Patient*innen (73%) der Gruppe mit der mechanischen Beatmung ein anfängliches SpO₂ ≤ 90% auf. 22 der Patient*innen (54%) mit einem initialen SpO₂ > 90% hatten eine Tachypnoe, Atemnot und andere Symptome einer schweren Lungenentzündung (16).

Von den 688 Studienteilnehmer*innen starben 299 (43%) im Verlauf der Intervention. In der Gruppe der mechanischen Beatmung starben 128/154 Patient*innen (83%), während in der NIV-Gruppe 171/534 Patient*innen (32%) starben (unbereinigte OR = 10; 95% KI 6,7-17) (16).

In der primären Analyse war die adjustierte Sterblichkeit bei Patient*innen mit mechanischer Beatmung höher als bei Patienten mit NIV (OR = 30; 95% KI 16-60). Die mittlere Überlebenszeit betrug in der NIV-Gruppe 16 Tage und in der Gruppe mit der mechanischen Beatmung 6 Tage. Die verstorbenen Patient*innen waren in der Regel älter und wiesen eine höhere Prävalenz von koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus und Hypertonie auf (16).

Die mechanische Beatmung war im Vergleich zur Verwendung der NIV in einer logistischen Regressionsanalyse von gematchten Teilnehmer*innen mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (OR = 8,0; 95% KI 5,0-15). In der Subgruppenanalyse nach Intensivstation und Hypoxämiestatus hatten Patient*innen, die eine mechanische Beatmung erhielten, unter den folgenden Umständen, eine höhere Sterblichkeit, als Patient*innen die eine NIV erhielten: Patient*innen auf der Intensivstation (OR = 15; 95% KI 3,6-85), Patient*innen, die nicht auf der Intensivstation lagen (OR = 199; 95% KI 22-3764), mäßig hypoxämische Patient*innen mit einem initialen SpO₂ > 84% zu Beginn der Intervention (OR = 37; 95% KI 18-82) und stark hypoxämische Patient*innen mit einem initialen SpO₂ ≤ 84% zu Beginn der Intervention (OR = 15; 95% KI 1,9-122) (16).

Die Überlebenstendenzen in Zusammenhang mit der Verwendung von mechanischer Beatmung und NIV unterschieden sich, wenn sie nach dem initialen SpO₂ zu Beginn der Beatmungsintervention stratifiziert wurden. Bei einem initialen SpO₂ von 90-93% und 87-90% war die Überlebensrate in der NIV-Gruppe höher als in der Gruppe mit den mechanisch beatmeten Patient*innen (mittlere Überlebensrate 19 versus 7 Tage bzw. 14 versus 4 Tage). Eine nicht statistisch signifikant höhere Überlebensrate zeigten NIV-Patient*innen im Vergleich zu mechanisch beatmeten Patient*innen bei einem initialen SpO₂-Wert von 84-87% (mittlere Überlebensrate 15 versus 8 Tage). Kein Unterschied im Überleben zwischen den beiden Gruppen hatten Patient*innen mit einem initialen SpO₂ von 81-84% und unter 81% (mittlere Überlebenszeit NIV 5 Tage versus mechanische Beatmung 5 Tage bzw. NIV 3 Tage versus mechanische Beatmung 6 Tage) (16).

Bei den sekundären Ergebnissen zeigte sich eine höhere Inzidenz schwerer Covid-19-bedingter Symptome bei Patient*innen, die eine mechanische Beatmung erhielten [55/154 (36%)], als bei Patient*innen, die eine NIV erhielten [66/534 (12%), OR = 4,3; 95% KI 2,7-6,8]. Patient*innen mit mechanischer Beatmung waren länger stationär [Mittelwert = 17 Tage, Standardabweichung (SD) = 5,0 Tage] als die Patient*innen in der NIV-Gruppe (Mittelwert = 7,1 Tage, SD = 4,3 Tage) (β = 8,7 Tage, SE = 0,91 Tage). Schlussendlich war der SpO₂-Wert am Ende der Beatmungsintervention bei den Patient*innen, die eine mechanische Beatmung (Mittelwert = 92 %, SD = 6,0 %) erhielten, niedriger als bei Patient*innen, die eine NIV (Mittelwert = 94 %, SD = 3,8 %) (β = - 1,6 %, SE = 0,42 %) erhielten (16).

Zusammengefasst kamen Forrest et al. zu dem Ergebnis, dass die NIV im Vergleich zur mechanischen Beatmung mit einer geringeren Sterblichkeit, einer geringeren Anzahl an schweren Covid-19 bedingten Symptomen, einer kürzeren Zeit bis zur Entlassung und einer geringeren Verschlechterung des SpO₂-Wertes auf der Intensivstation, außerhalb der Intensivstation und mit einem unterschiedlichen Schweregrad der Hypoxämie verbunden war. Die Überlebenstendenzen unterschieden sich je nach Schweregrad der Hypoxie und standen im Zusammenhang mit der Anwendung von einer NIV oder mechanischen Beatmung. Dabei besserten sich die Überlebenschancen bei der Anwendung der NIV bei Patient*innen mit einer leichteren Hypoxämie (initialer SpO₂ > 84%). Allerdings bestand

kein Unterschied im Überleben zwischen NIV und mechanischer Beatmung bei Patient*innen mit einer schwereren Hypoxämie ($\text{SpO}_2 \leq 84\%$) (16).

„Cardiorespiratory changes and outcome during noninvasive and invasive mechanical ventilation in ARDS: a comparative study“ – Awadallah et al.

veröffentlicht in *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care*

Im März 2021 veröffentlichten Awadallah et al. eine Studie, die den Einsatz von NIV und invasiver mechanischer Beatmung vergleicht (12).

Eingeschlossen in die Studie wurden Patient*innen mit einem schweren oder moderaten ARDS nach der Berlin-Definition ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 \leq 200\text{mmHg}$) (12).

Ausschlusskriterien waren Pleuraergüsse, ein Lobär- oder Lungenkollaps, pulmonale Knötchen, eine Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, eine erforderliche Notfallintubation im Rahmen einer kardiopulmonalen Wiederbelebung, Atemstillstand oder Enzephalopathie, eine schwere hämodynamische Instabilität, ein Atemversagen aufgrund von Herzversagen, Flüssigkeitsüberlastung, neurologische Erkrankungen oder ein Status asthmaticus, Gesichtsdeformitäten, Traumata, kürzlich zuvor durchgeführte orale, ösophageale, gastrische oder gesichtschirurgische Eingriffe, die Unfähigkeit zur Kooperation und ein Glasgow-Koma-Score unter 10 (12).

Bei jedem*jeder Patienten*Patientin wurde eine vollständige Anamnese durchgeführt. Zusätzlich erhielt jede*r eine komplette Allgemein- und Thoraxuntersuchung, eine Blutgasanalyse (pH, PaO_2 , PaCO_2 , HCO_3 und O_2 -Sättigung), eine Laboruntersuchung (vollständiges Blutbild, Nierenfunktions- und Leberfunktionsparameter und Blutzucker), eine Röntgenaufnahme des Thorax vor der Anwendung der mechanischen Beatmung und dann tägliche Aufnahmen, eine Kontrolle der Serum-Elektrolyte, Pan-Kulturen (Blut, Urin und Sputum), ein EKG und eine Echokardiographie (12).

Jede*r Patient*in wurde mit einer spezifischen, medizinischen Therapie, angepasst an die zugrundeliegende Pathologie des ARDS behandelt. Alle Patient*innen erhielten 30 Minuten lang Sauerstoff über eine Gesichtsmaske (25-30 l/min). Ein Versagen der

Sauerstofftherapie lag vor, wenn sich der Zustand des*der Patienten*Patientin nicht besserte (Atemfrequenz > 35 Atemzüge/min, Verwendung der Atemhilfsmuskulatur, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250\text{mmHg}$). Dies wurde von einem*einer unabhängigen Arzt*Ärztin kontrolliert, der*die bei einem Versagen die Indikation zur Atemunterstützung (NIV oder invasive mechanische Beatmung) stellen konnte (12).

Die NIV erfolgte mittels BiPAP über eine Gesichtsmaske.

Bei der Anwendung der NIV wurde dem*der Patienten*Patientin eine richtig dimensionierte, gut sitzende Maske angepasst und behutsam angelegt, bis sich der*die Patient*Patientin wohl fühlte und die Synchronität mit dem Respirator hergestellt war. Anfangs wurde der inspiratorische Atemwegsdruck auf 10-15 cmH_2O und der endexpiratorische Atemwegsdruck auf 5-6 cmH_2O eingestellt. Diese wurden allmählich erhöht bis ein Tidalvolumen (V_t) von 8-10ml/kg und eine Atemfrequenz von 25-28 Atemzüge/min erreicht war. Der FiO_2 wurde für eine Zielsauerstoffsättigung zwischen 92 und 96% angepasst. Der Inspirationsfluss wurde zwischen 60 und 90 l/min gehalten. 30 Minuten nachdem ein stabiles Verhältnis erreicht wurde, erfolgte die Durchführung einer arteriellen Blutgasanalyse. Von allen Patient*innen wurden kontinuierlich die Vitalparameter, der mentale Status, die Kooperationsbereitschaft, das körperliche Erscheinungsbild, die O_2 -Sättigung und die Anzeichen einer Luftleckage überwacht (12).

Folgende Kriterien zeigten ein NIV-Versagen an und indizierten den Wechsel zu einer invasiven Beatmung, was zum Ausschluss der Patient*innen aus der Studie führte: fehlende klinische Besserung (Atemmuster und -frequenz), keine Besserung der Oxygenierung (Abnahme des PaO_2 oder $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), persistierende abnorme Blutgase, Enzephalopathie, fehlende Toleranz der NIV, Notwendigkeit zur Sicherung der Atemwege und hämodynamische Instabilität (12).

Ein NIV-Erfolg lag vor, wenn keine Intubation erforderlich war und der*die Patient*Patientin von der Intensivstation entlassen werden konnte (12).

In der invasiv maschinell beatmeten Gruppe wurden die Patient*innen vor der Intubation mit Propofol oder Midazolam und Fentanyl sediert. Für die invasive Beatmung wurde eine lungenprotektive Beatmungsstrategie gewählt. Die Einstellungen waren ein Tidalvolumen unter 6-7ml/kg, eine hohe Frequenz, ein PEEP von 5-15 cmH_2O , ein angepasster FiO_2 mit

Sauerstoffsättigungszielwerten zwischen 94 und 96%, ein Plateaudruck unter 30 cmH₂O und eine permissive Hyperkapnie (12).

Das primäre Outcome der Studie waren die kardiorespiratorischen Veränderungen anhand der Beatmungsinterventionen. Zum sekundären Outcome zählten aufgetretene Komplikationen, die Entwöhnung und Dauer der mechanischen Beatmung, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Sterblichkeitsrate (12).

Es wurden 52 Patient*innen mit ARDS unterschiedlicher Ätiologie zwischen März 2015 und September 2017 aufgenommen und in die Studie eingeschlossen. Diese wurden randomisiert zu zwei Gruppen mit je 26 Patient*innen aufgeteilt: Eine Gruppe erhielt eine NIV und die andere eine invasiv mechanische Beatmung. Ohne statistisch signifikantem Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde bei 31 Patient*innen (59,6%) eine thorakale und bei 21 Patient*innen (40,4%) eine extrathorakale Ursache des ARDS festgestellt (12).

Bezüglich der systematischen Vorerkrankungen, waren 23,1% Patient*innen an Diabetes, 28,8% an Hypertonie, 14,6% an Nierenerkrankungen und 26,7% an Lebererkrankungen erkrankt (12).

Bei den kardiovaskulären Veränderungen gab es zu keinem Zeitpunkt (0, 12, 24, 72 und 168 Stunden) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei dem Vergleich der Herzfrequenz, des mittleren arteriellen Drucks oder des zentralen Venendrucks. Es zeigten sich statisch nicht signifikante Unterschiede bei dem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser, dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser, dem Vorhofdurchmesser und der Ejektionsfraktion zwischen den beiden Gruppen zu Beginn der Beatmung oder nach sieben Tagen (12).

Bei den respiratorischen Veränderungen gab es keinen signifikanten Unterschied im Säuren-Basen-Haushalt aller Patient*innen der beiden Gruppen in Bezug auf Natrium, Kalium, Phosphor und Magnesium (12).

In der Gruppe der mechanisch beatmeten Patient*innen kam es zu einem statistisch signifikanten Rückgang der Atemfrequenz nach 0, 12, 24 und 72 Stunden. Nach einer Woche war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Bei den mechanisch beatmeten Patient*innen gab es eine statistisch signifikante Abnahme der Lungencompliance nach 0

und 12 Stunden, die danach nicht mehr signifikant war (12).

Beim Atemwegswiderstand gab es keinen statistischen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach 0, 12, 24, 72 und 168 Stunden (12).

Bezüglich des pH-Wertes zeigte sich ein statistisch signifikanter Rückgang des pH-Wertes in der Gruppe mit der mechanischen Beatmung im Vergleich zur NIV-Gruppe nach 12, 24, 72 und 168 Stunden, während der Unterschied bei der Ausgangslage statistisch nicht signifikant war. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied des $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnisses zwischen den untersuchten Gruppen nach 0, 1, 6, 12, 18 und 24 Stunden (12).

In den Thoraxröntgen zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine statistischen signifikanten Unterschiede zu Beginn der Beatmung und nach 7 Tagen (12).

Bezüglich der Komplikationen traten bei 16 Patient*innen (30,8%) keine Komplikationen auf. Bei 26,9% wurden Halsschmerzen, bei 13,5% eine Magenüberblähung, bei 9,6% eine Luftleckage, bei 3,8% eine gastrointestinale Blutung, bei 9,6% eine Aspiration und bei 9,6% eine pulmonale Infektion registriert. Bei dem Auftreten dieser Komplikationen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Statistisch signifikant häufiger kam es zu Hautabschürfungen im Gesicht und zu Augenreizungen in der NIV-Gruppe, während Pneumothoraxes und eine erschwerte Entwöhnung der Beatmung in der mechanisch beatmeten Gruppe auftraten (12).

Die Dauer der Beatmungsinterventionen reichte von 1 bis 13 Tage (Mittelwert $5,54 \pm 3,438$). Die Dauer der mechanischen Beatmung (8,33 Tage) war statistisch signifikant länger als die der NIV (2,52 Tage). Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation reichte von 3 bis 18 Tagen (Mittelwert $9,02 \pm 3,776$ Tage). Dabei gab es eine statistisch signifikante Zunahme der Aufenthaltsdauer in der mechanisch beatmeten Gruppe ($10,59 \pm 1,6$ Tage) im Vergleich zur NIV-Gruppe ($7,32 \pm 4,64$ Tage) (12).

Die Entwöhnung gelang in 63,5% aller eingeschlossenen Fälle. Dabei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Erfolgsrate der Entwöhnung zwischen der NIV-Gruppe (65,4%) und der mechanisch beatmeten Gruppe (61,5%) festgestellt (12).

Die Sterblichkeitsrate war in der invasiv mechanisch beatmeten Gruppe (42,3%, 11

Patient*innen) statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur NIV-Gruppe (15,4%, 4 Patient*innen) (12).

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie zeigten, dass die Verbesserung der Oxygenierung und der hämodynamischen Stabilität in der NIV-Gruppe und in der Gruppe mit invasiv mechanischer Beatmung ähnlich waren. In der NIV-Gruppe traten weniger schwerwiegende Komplikationen auf und die Mortalität war geringer. Eine kürzere Dauer der Beatmung, des Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus wurden ebenfalls in der NIV-Gruppe festgestellt (12).

“Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis” – Sakuraya et al.

veröffentlicht in *Critical Care*

Im November 2021 veröffentlichten Sakuraya et al. ein systematisches Review mit einer Meta-Analyse über die Effektivität des nicht invasiven und invasiven Beatmungsmanagement bei Erwachsenen (Alter ≥ 18 Jahre) mit AHRF (19).

AHRF war durch neu aufgetretene (<7 Tage) klinische Anzeichen (z.B. Tachypnoe, erhöhte Atemarbeit), radiologische Anzeichen (ein- oder beidseitige Trübungen im Thoraxröntgen) und Hypoxämie definiert. Eine Hypoxämie lag bei einem $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ -Verhältnis unter $300 \text{ cmH}_2\text{O}$, einer arteriellen oder perkutanen Sauerstoffsättigung unter 94% bei Raumluft oder einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck unter 60 mmHg bei Raumluft oder unter 80 mmHg mit Sauerstoff vor (19).

In die Meta-Analyse wurden alle randomisierten kontrollierten Studien, die nach ihrem Veröffentlichungsstatus (veröffentlicht, unveröffentlicht und akademische Abstracts) gemeldet wurden, eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden randomisierte Crossover-, randomisierte Cluster- und quasi-experimentelle Studien. Weiters wurden Studien ausgeschlossen, bei denen mehr als die Hälfte der Patient*innen ein kardiopulmonales Ödem, eine akute Exazerbation einer COPD oder eines Asthmas, eine Hyperkapnie ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$), ein Atemversagen nach einer Extubation, einen postoperativen

Zustand, ein Trauma oder ein DNR hatten, oder nur begrenzte Interventionen in der Notaufnahme oder Präklinik erhielten (19).

Die relevanten Interventionen der Meta-Analyse waren die CPAP-Therapie (ohne Einschränkung in der Anwendung, des Interfaces, der Dauer der Beatmung und der Methoden der Entwöhnung), die PSV-Applikation (mit zweistufigem positivem Atemwegsdruck oder spontan/zeitgesteuerter Beatmung, nicht invasiv, keine Limitation des Interfaces, der Dauer der Beatmung und der Entwöhnung) und die mechanische Beatmung nach endotrachealer Intubation (ohne Tracheostomie, mit oder ohne lungenprotektiver Strategie) (19).

Das primäre Outcome der Studie waren die Kurzzeitmortalität, gemessen am längsten gemeldeten Zeitpunkt des Nachbeobachtungszeitraums (< 100 Tage), die Entlassung aus der Intensivstation und des Krankenhauses (19).

Das Ergebnis der Analyse beinhaltete drei Studien, die eine invasive mit einer nicht invasiven Beatmung vergleichen (19). All diese Studien werden zuvor in der Arbeit erwähnt. Dabei handelte es sich um die Studien *A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure* von Antonelli et al., *Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19* von Forrest et al. und *Cardiorespiratory changes and outcome during noninvasive and invasive mechanical ventilation in ARDS: a comparative study* von Awadallah et al. (12,14,16,19).

Im Vergleich mit invasiver mechanischer Beatmung waren CPAP (Risk Ratio [RR] 0,51 [95 % KI 0,22 - 1,15]; RD - 0,15 [95 % KI - 0,23 bis 0,05]; sehr geringe Aussagekraft) und PSV (RR 0,75 [95 % KI 0,43 - 1,30]; RD - 0,08 [95 % KI - 0,17 bis 0,09]; sehr geringe Aussagekraft) nicht mit einem statistisch signifikant niedrigeren Mortalitätsrisiko, bei sehr geringer Evidenz verbunden. Obwohl CPAP mit einem geringeren Sterberisiko verbunden war, gab es keine signifikanten Unterschiede zu anderen nicht invasiven Beatmungsstrategien (Standard-, High-Flow-Sauerstofftherapie oder PSV). Die Assoziation zwischen CPAP und einem verminderten Sterblichkeitsrisiko blieb signifikant, wenn Studien berücksichtigt wurden, die nur Patient*innen mit einer leichter hypoxämischer Insuffizienz ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 > 150$ mmHg) und immungeschwächte

Patient*innen eingeschlossen und Studien mit einem hohen Risiko an Bias ausgeschlossen wurden (19).

Sakuraya et al. fanden keine andere Meta-Analyse, die nicht invasive Beatmungsstrategien mit einer invasiven mechanischen Beatmung vergleicht (19).

Zusammengefasst zeigte die Meta-Analyse, dass CPAP bei Patient*innen mit AHRF die wirksamste Strategie zur Atemwegsbehandlung sein kann. Wenn zusätzlich eine Druckunterstützung erforderlich ist, sollte diese mit Vorsicht angewandt werden, da diese zu einem übermäßigen Tidalvolumen und einer Lungenschädigung führen kann. Eine endotracheale Intubation mit lungenprotektiver Beatmung sollte bei Patient*innen mit schwerer Hypoxämie in Betracht gezogen werden und wenn eine Lungenschädigung nicht vermieden werden kann (19).

„Outcomes of COVID-19 Patients with Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure: Non-Invasive Ventilation vs. Straight Intubation—A Propensity Score-Matched Multicenter Cohort Study“ – Pasin et al.

veröffentlicht in *Journal of Clinical Medicines*

Pasin et al. veröffentlichten im Oktober 2022 eine multizentrische retrospektive Studie, die die Unterschiede bezüglich der Sterblichkeit von Patient*innen, die entweder einen Versuch einer nicht invasiven Atemunterstützung (CPAP oder BiPAP) vor der Intubation oder eine direkte endotracheale Intubation ohne vorherigem NIV-Versuch erhielten, untersuchte. Es wurde analysiert, ob Patient*innen mit einem NIV-Versagen ein schlechteres Outcome als Patient*innen, die direkt intubiert wurden, hatten (23).

Patient*innen mit Covid-19-bedingtem akutem hypoxämischem Lungenversagen der 25 teilnehmenden Intensivstationen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: die NIV-Gruppe und die Gruppe „direkte Intubation“. Für das Beatmungsmanagement standen regionale Leitlinien zur Verfügung. Diese beinhalteten allerdings keine Indikationen für die Intubation, wodurch diese von dem*der behandelten Arzt*Ärztin gestellt wurde. Es wurden im Zeitraum zwischen Februar und April 2020 alle Patient*innen mit bestätigter

Covid-19 Infektion nach der Aufnahme auf der Intensivstation auf deren Eignung untersucht. Ausschlusskriterien waren eine Begrenzung der Behandlung (z.B. DNI), eine Intubation vor der Aufnahme auf der Intensivstation und fehlende Daten (23).

Prospektiv wurden Daten zur Demografie (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index [BMI], Beginn der Symptome), die Patient*innengeschichte (chronische Erkrankungen, Charlson Komorbiditätsindex [CCI]), den SOFA- Score bei der Aufnahme auf die Intensivstation, die Beatmungsparameter vor der endotrachealen Intubation (FiO_2 , PaO_2 , PaCO_2 und die Atemfrequenz), das Vorhandensein von Dyspnoe, die Laborbefunde bei der Aufnahme auf die Intensivstation, die Anzahl der Tage der invasiven mechanischen Beatmung, eine Reintubation, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Krankenhaussterblichkeit gesammelt (23).

Das primäre Outcome der Studie war die Sterblichkeit im Krankenhaus. Die Dauer der invasiven mechanischen Beatmung, die Reintubationsrate und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes waren das sekundäre Outcome (23).

Während des Zeitraums wurden 704 Patient*innen mit einer bestätigten Covid-19 Infektion aufgenommen und davon wurden 543 Patient*innen eingeschlossen. 313 Patient*innen (57,8%) wurden ohne vorherigen NIV-Versuch intubiert und 229 (42,2%) erhielten zumindest eine NIV vor der Intubation, die im Median 2 (1-5) Tage dauerte. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beim SOFA-Score bei der Aufnahme auf die Intensivstation (5,00 [4,00-8,00] vs. 4,00 [3,00-6,00]) in der Gruppe der „direkten“ Intubation und der NIV-Gruppe. Mittels Propensity Score Matching wurden 141 Patient*innen in die Gruppe der „direkten Intubation“ und 141 Patient*innen in die NIV-Gruppe gematcht. Dabei wurden Alter, Geschlecht, CCI, BMI, der SOFA-Score bei der Aufnahme auf die Intensivstation und alle Variablen, die zu einem Ungleichgewicht der Gruppen führen ($p < 0,05$ in der univariaten Analyse) abgeglichen. Außer den gewichteten Variablen gab es keinen signifikanten Unterschied in den demografischen und klinischen Merkmalen sowie den Beatmungsparametern bei der Aufnahme auf die Intensivstation, mit Ausnahme eines höheren PaCO_2 in der „direkt“ intubierten Gruppe im Vergleich zur NIV-Gruppe (38,00 [34,00-45,00] vs. 36,00 [32,00-41,00] mmHg, $p = 0,04$).

Die Krankenhaussterblichkeit war in der Gruppe mit der „direkten“ Intubation signifikant höher als in der NIV-Gruppe (36,2% vs. 22,0%, $p = 0,01$). Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der Dauer der invasiven mechanischen Beatmung, der Reintubationsrate und der Dauer des Krankenhausaufenthalts. Es zeigte sich kein Unterschied im klinischen Outcome zwischen Patient*innen, die eine „direkte“ Intubation erhielten und Patient*innen, die aufgrund eines NIV-Versuchs verzögert intubiert wurden (23).

Zusammengefasst kamen Pasin et al. zu dem Ergebnis, dass ein Versuch von NIV bei Covid-19 Patient*innen mit akutem hypoxämischem Lungenversagen auf der Intensivstation von Nutzen sein könnte und mit keinem erhöhten Risiko für ein schlechteres Outcome verbunden ist (23).

„A Retrospective Analysis of Ventilatory Strategy Comparing Non-invasive Ventilation (NIV) With Invasive Ventilation in Patients Admitted With Severe COVID-19 Pneumonia“ – Srinivasaiah et al.

veröffentlicht in *Cureus*

Im Januar 2023 veröffentlichten Srinivasaiah et al. eine retrospektive Kohortenstudie, welche die Anwendung von nicht invasiven Beatmungsstrategien und der invasiven mechanischen Beatmung bei Covid-19 induziertem akutem hypoxämischem Lungenversagen vergleicht (22).

In die Studie wurden alle Patient*innen über 18 Jahre einbezogen, die mit Covid-19 (SARS-CoV-2), bestätigt durch eine RT-PCR oder einen CT-Scan, zwischen März 2021 und August 2021 auf die untersuchte Intensivstation aufgenommen wurden.

Demografische Daten, Dauer der Symptome, Komorbiditäten, die Ausgangssauerstoffsättigung und das SpO_2/FiO_2 -Verhältnis wurden in der Notaufnahme erfasst. Die Entscheidung der angewandten Beatmungsintervention (NIV oder IPPV) wurde vom*n dem*der behandelnden Kliniker*in getroffen. Die Patient*innen wurden in vier Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 (IPPV) wurden Patient*innen, die innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme intubiert wurden eingeteilt, in Gruppe 2 (NIV) wurden Patient*innen, die während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation eine NIV und keine

IPPV erhielten, in Gruppe 3 (NIV + IPPV) wurden Patient*innen, die zunächst eine NIV erhielten und 24 Stunden nach deren Aufnahme intubiert wurden und in Gruppe 4 (Sauerstoffmaske mit Reservoir) wurden Patient*innen, die nur Sauerstoff über eine konventionelle Sauerstoffmaske bekamen, eingeteilt (22).

Die Sterbewahrscheinlichkeit wurde mittels multivariabler logistischer Regression, erstellt durch den Charlson-Komorbiditätsindex, den ROX-Index und dem Verhältnis von $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis zur Atemfrequenz, bestimmt (22).

Das primäre Outcome der Studie waren, je nachdem, was zuerst eintrat, die Krankenhaus- oder die 30-Tage-Mortalität. Das sekundäre Outcome war die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus und die Inzidenz von Pneumothoraxes (22).

Während der zweiten Welle wurden 499 Patient*innen mit der Diagnose einer Covid-19 Infektion in das untersuchende Krankenhaus eingeliefert. 158 davon wurden auf der Intensivstation zur Beatmungsintervention und Überwachung aufgenommen. Schlussendlich wurden 135 Patient*innen in der Analyse berücksichtigt (22).

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 in der Post-hoc-Analyse, wobei die Gruppe 3 mit einem Durchschnittsalter von $49,34 \pm 14,73$ Jahren jünger war. Zwischen den Gruppen unterschieden sich signifikant der während der Aufnahme gemessene SpO_2 -Wert (IPPV am niedrigsten), der ROX-Index und das $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis (IPPV am niedrigsten). Die Gruppen 1, 2, und 3 zeigten laut einer Post-hoc-Analyse einen ähnlichen ROX-Index und ein ähnliches $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ -Verhältnis. In dem untersuchten Spital lag die Gesamtmortalität der aufgenommenen Patient*innen bei 15% und der auf der Intensivstation behandelten Patient*innen bei 54,07%. Von den Patient*innen, die eine Atemunterstützung brauchten, hatten Patient*innen die direkt intubiert wurden oder einen Versuch mit einer NIV erhielten und dann intubiert werden mussten, eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate von 90,47% und 93,75% im Vergleich zu 51,28% bei Patient*innen, die nur eine NIV erhielten. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus zwischen den Gruppen und eine Post-hoc-Analyse ergab einen signifikanten Unterschied in den Gruppen 1 und 2 ($p = 0,007$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Post-hoc-Analyse bezüglich der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation mit einem signifikanten Unterschied zwischen

Gruppe 1 und 2 ($p = 0,009$). Die Gesamtinzidenz an Pneumothoraxes war 10,37% mit einer signifikant höheren Inzidenz bei den intubierten Patient*innen (22,64%). Die häufigste Indikation für eine Intubation war eine refraktäre Hypoxämie, gefolgt von dem Nicht-Tolerieren der NIV-Maske (22).

Zusammengefasst kamen Srinivasaiah et al. zu dem Ergebnis, dass in einem ressourcenbeschränkten Umfeld, mit überfüllten Intensivstationen während der damaligen Pandemie, die nicht invasive Beatmung mit einer höheren Überlebensrate bei Patienten mit Covid-19 verbunden war. Die Prognose von Patient*innen, die frühzeitig intubiert wurden, ist die gleiche wie nach dem Versuch einer NIV und ist mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate verbunden (22).

Diskussion

Derzeit zeigen die Leitlinien *S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz* und *S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz* der AWMF den Ist-Zustand in der Behandlung des ARDS (41,46). Dabei handelt es sich bei der *S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz* lediglich um eine konsensbasierte Leitlinie, wodurch sie frei von Evidenz- und Empfehlungsgraden ist (46).

Die Datenlage bezüglich eines direkten Vergleiches zwischen invasiver und nicht invasiver Beatmung ist gering, nur wenige Studien behandeln diese konkrete Fragestellung und schließen auch Covid-19 ein. Meist wird die invasive Beatmung als Therapieeskalation der nicht invasiven Beatmung bei Versagen dessen oder fortgeschrittenem ARDS angewandt (11,169).

Der Vorteil der ältesten eingeschlossenen Studie von Antonelli et al. *A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure* ist, dass es sich um eine prospektive, randomisierte Studie handelt, welche zwei gleichgroße, demographisch vergleichbare Gruppen ohne signifikante Unterschiede bildete. Es gab klare Vorgaben für die Beatmungs- und NIV-Einstellungen und die Entwöhnung. Eine Limitation der Studie ist, dass nur wenig verschiedene Ätiologien (Pneumonie, Trauma, kardiogenes Lungenödem und postoperatives Atemversagen) des akuten respiratorischen Versagens angeführt wurden und diese in relativ kleine Gruppen eingeteilt wurden. Weiter wird die „aggressive medizinische Behandlung“ als Einschlusskriterium nicht erklärt und die definierten Ausschlusskriterien wurden weder in der Studie noch in der darauf bezogenen Quelle angeführt (14).

In der Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie *Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS* von Domenghetti et al. wurden die Fall- und Kontrollgruppe gut gematcht. Die gleich großen Gruppen zeigten eine über 90%ige Übereinstimmung in ihrem Alter, SAPS II, P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis und bei dem Blut-pH. In

ihren Vitalwerten und der Geschlechterverteilung fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Die Kriterien der Indikation der NIPSV, deren Versagen und der dadurch notwendigen Intubation waren eindeutig. Als eigene Limitation der Studie wurde deren kleine Gruppengrößen genannt. Eine weitere Limitation ist, dass nur das pulmonale ARDS, verursacht durch eine Pneumonie oder toxisch ausgelöst, berücksichtigt wurde (15).

In den zwei zuvor genannten Studien wurde noch die alte Definition des ARDS, die AECC-Kriterien angeführt, und nicht die seit 2012 geltenden Berlin-Kriterien (11,15,67).

Chawla et al. konzentrierten sich in deren prospektiven beobachteten Kohortenstudie *Acute Respiratory Distress Syndrome: Predictors of Non Invasive Ventilation failure and Intensive Care Unit mortality in clinical practice* darauf, ob eine Therapie mittels NIV eine Besserung des ARDS bringen würde. Dabei wurden die Gruppen nicht nach ihrer Intervention (NIV oder invasive Beatmung), sondern nach den Kategorien „Verstorben“ und „Überlebend“, „NIV-Besserung“ und „NIV-Versagen“ sowie nach dem Schweregrad des ARDS eingeteilt. Die Patient*innen, die direkt intubiert worden sind, waren kränker, da in ihrer Gruppe der Anteil an Erkrankten mit schwerem ARDS höher war. Zu den Stärken der Studie zählen die Anwendung der aktuell gültigen Berlin-Definition des ARDS und die große Kohorte der NIV-Gruppe. Die erwähnten Einschränkungen der Studie sind, dass die Studie an nur einem Zentrum durchgeführt wurde und die Daten der Patient*innen nur am Anfang der Intervention gesammelt worden sind (18).

Die Studie *Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study* von Bellani et al. hat die Stärke, dass sie die größte vergleichende Gruppe ist. Dabei wurden die Patient*innen zuerst nach den drei Schweregraden (mild, moderat und schwer) des ARDS nach der Berlin-Definition stratifiziert und anschließend in Subgruppen nach ihrer Intervention (NIV oder IMB) eingeteilt. Die Gruppen mit der IMB waren etwa fünfmal so groß wie die NIV-Gruppen. Ein weiterer positiver Aspekt ist, dass es sich um eine multizentrische Studie handelt. Schwächen der Studie sind, dass bei der NIV nicht zwischen deren Interface unterschieden und die Dauer der NIV-Behandlung berücksichtigt wurde. Eine weitere erwähnte Limitation ist, dass trotz vorgegebener Kriterien für den Wechsel von einer NIV auf eine IMB nicht 100 prozentig ausgeschlossen werden konnte, dass Ärzte*Ärztinnen bei

Patient*innen mit höherem Sterberisiko nicht doch gezögert haben. Weiter wurden nur die Subgruppen der gleichen Intervention mittels Signifikanzwert verglichen (17).

Belenguer-Mucharaz et al. beschäftigten sich in ihrer Studie *Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study* mit hypoxischem akutem respiratorischem Versagen und ARDS. Die Studie verwendete die AECC-Kriterien zur ARDS-Definition. Die Stärke der Arbeit liegt darin, dass es sich um eine randomisierte Studie handelt und die Gruppen gut bezüglich Geschlecht, Alter, SOFA- und SAPS II-Scores gematcht wurden. Jedoch zeigte sich ein Unterschied bei den Komorbiditäten. Ein weiter positiver Aspekt ist, dass jeder*jede Patient*in eine spezifische Therapie, angepasst an die Ursache des ARDS, erhielt und die Beatmungsparameter genau definiert waren. Zu den Limitationen der Studie zählt, dass es keine eindeutigen Indikationen für den Wechsel auf die IMB gab. Diese wurde von den behandelnden Ärzt*innen gestellt, wodurch die NIV vielleicht unnötig länger angewandt worden ist. Als weitere Einschränkungen wurden die kleine Stichprobe, die nicht die geplante Teilnehmer*innenanzahl erreichte, sowie die Tatsachen, dass die Studie an nur einem Zentrum durchgeführt und nicht verblindet wurde, thematisiert. Verwunderlich war, dass am Beginn der Studie erwähnt wird, dass Patient*innen mit COPD ausgeschlossen wurden, um der NIV keinen Vorteil einzuräumen, aber in der Tabelle zur Beschreibung der Gruppen, Patient*innen mit COPD angeführt wurden (13).

In der retrospektive Studie *The application of non-invasive and invasive mechanical ventilation in the first episode of acute respiratory failure* von Huang et al. wurden die Patient*innen einer NIV- oder invasiv beatmeten Gruppe zugeordnet. Die Stärke der Studie ist die Größe der Teilnehmern*innenanzahl. Allerdings wurde nur die taiwanische Bevölkerung berücksichtigt. Eine weitere Einschränkung der Studie ist, dass die Gruppen signifikante Unterschiede in deren Altersverteilung, deren Geschlechterverteilung, deren Komorbiditäten und dem CCI aufwiesen und in verschiedenen ausgestatteten Spitälern behandelt wurden. Weitere Limitationen sind, dass weder die Schwere, noch die Ursache des respiratorischen Versagens erhebbbar waren und Patient*innen, die öfter an respiratorischem Versagen erkrankt sind oder beide Interventionen erhielten

ausgeschlossen wurden. Dadurch wurden Patient*innen, die zuerst eine NIV erhielten und dann maschinell beatmet werden mussten, sowie Patient*innen die eventuell eine Entwöhnung der maschinellen Beatmung mittels NIV erhielten, nicht mit einbezogen. Ergänzend muss bedacht werden, dass die NIV immer öfters im palliativen Setting eingesetzt wurde, wodurch sich die höhere Sterblichkeit bei Krebspatient*innen erklären lassen könnte, da keine Daten zu DNR-Anweisungen oder über das palliative Vorgehen vorliegen (171).

Windisch et al. berufen sich in deren Studie *Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19* auf andere Studien und geben Handlungsempfehlungen für die Behandlung von Patient*innen mit Covid-19. Dabei beruhen diese auf der *Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study* von Bellani et al. für den schrittweisen Therapieansatz und der *S3 Leitlinien: Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz* aus dem Jahr 2015, die besagt, dass eine verzögerte Intubation ein P-SILI verstärkt (11).

Die Studie *Noninvasive ventilation for COVID-19-associated acute hypoxaemic respiratory failure: experience from a single centre* von Sivaloganathan et al. bietet keine genaue Erklärung, wie die Patient*innen den Kohorten zugeteilt wurden. Dadurch wird der direkte Vergleich der Gruppen eingeschränkt. Diese wurden lediglich auf die Eignung der Verfahren überprüft, ohne die Kriterien zu nennen. Die Studie ist nicht randomisiert, es wurde jedes Covid-19 bedingte AHRF berücksichtigt, ohne genauer auf das ARDS einzugehen. Außerdem wurde die Studie an nur einem Zentrum durchgeführt. Eine mögliche Ursache dafür, dass die Kohorte 2 schlechter abschnitt war, dass die Patient*innen älter waren und keine maschinelle Beatmung mehr erhielten (21).

Dobler et al. fassen in deren Studie *Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients With COVID-19* die Empfehlungen zur Behandlung von AHRF und ARDS bei Covid-19 verschiedener Organisationen zusammen. Weiter werden die Vor- und Nachteile der NIPPV (CPAP oder BiPAP) und einer frühzeitigen Intubation aufgezählt. Allerdings wurde die Recherche Ende 2020, nach ca. einem Jahr Pandemie veröffentlicht und viele Empfehlungen wurden erst später angepasst oder ausgesprochen. Hinzu kommt, dass laut dem Autor die Aussage über das höhere Risiko der Übertragung von Atemwegsinfektionen

auf medizinisches Personal bei der Intubation im Vergleich zur NIPPV mit Vorsicht zu genießen ist, da die Daten aus dem Jahr 2012 von SARS-CoV stammen (117).

In der Studie *Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support* von Daniel et al. wurden die Anwendung von CPAP oder BIPAP nicht differenziert. Zudem handelt es sich um eine Studie, die in nur einem Zentrum durchgeführt wurde und eine kleine homogene Studienpopulation beinhaltet. Die Gruppen bestanden hauptsächlich aus Afro- und Karibik-Amerikaner*innen mit einem höheren Durchschnittsalter und einer höheren Prävalenz an Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Adipositas und Asthma. Eine Schwäche dieser retrospektiven Studie ist, dass das Atemversagen, die Notwendigkeit und die Art der Atemunterstützung durch den*die behandelnde*n Arzt*Ärztin definiert und entschieden wurde. Dadurch waren die Teilnehmer*innen der intubierten Gruppe signifikant jünger, hatten einen signifikant höheren SpO₂-Wert bei der Triage, einen gesteigerten mentalem Zustand, brauchten mehr Vasopressoren und hatten einen höheren BMI. Eine weitere Limitation ist, dass Patient*innen, die entlassen wurden und innerhalb der 30 Tage verstorben sind, nicht berücksichtigt wurden. Nun kann hinterfragt werden, ob dies ein Grund dafür ist, dass die Mortalität der intubierten Gruppe gleich der Patient*innen mit einem NIV-Versagen ist. Der Schweregrad des Atemversagens wurde nicht angeführt und lediglich im Durchschnitt mit einem moderatem ARDS beschrieben (20).

Da die erfassten Daten der Studie *Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19* von Forrest et al. während der Covid-19 Pandemie gesammelt wurden, muss bedacht werden, dass die verfügbaren Ressourcen zu dem Zeitpunkt begrenzt waren. Dies und der klinische Zustand des*der Patienten*Patientin waren entscheidend für die Zuteilung in die mechanisch beatmete oder NIV-Gruppe, wodurch keine randomisierte Zuordnung erfolgte. Dennoch waren sich die Gruppen bezüglich ihrer demographischen Daten und Komorbiditäten ähnlich und unterschieden sich lediglich im Männeranteil und der Prävalenz an koronaren Herzerkrankungen. Diese Anteile waren in der mechanisch beatmeten Gruppe größer. Die Gruppen wurden zusätzlich noch gematcht und die Daten in einem Subgruppen-Modell ausgewertet.

Außerdem bestand die Möglichkeit, dass es aufgrund der begrenzten Ressourcen zu einer Verzögerung des Starts der Interventionen kam, die nicht berücksichtigt wurde. Hinzukommt, dass die Sauerstoffsättigung nur peripher mittels Pulsoxymetrie und nicht mithilfe einer arteriellen BGA gemessen wurde. Allerdings ist die pulsoxymetrische Messung weniger invasiv, weiterverbreitet und leichter durchführbar. Trotzdem muss beachtet werden, dass die Pulsoxymetrie, wie sie in Forrest et al. Studie erwähnt wird, eine Schwankungsbreite von $\pm 4\%$ besitzt. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, muss berücksichtigt werden, dass das initiale SpO₂ vor der Anwendung einer Atemunterstützung aufgezeichnet wurde. Es wurden keine einfließenden Faktoren, wie eine Sauerstoffgabe oder ähnliches berücksichtigt, wodurch dieser Wert und das resultierende Ergebnis mit einem Cut-Off-Wert von 84% mit Vorsicht zu genießen sind. Eine Stärke der Studie ist, dass die Daten multizentrisch gesammelt wurden (16).

Die Studie *Cardiorespiratory changes and outcome during noninvasive and invasive mechanical ventilation in ARDS: a comparative study* von Awadallah et al. randomisierte die Teilnehmer*innen mit moderatem oder schwerem ARDS nach der Berlin-Definition in zwei gleich große Gruppen, die keine signifikanten Unterschiede bei Alter, Geschlecht und Ätiologie des ARDS (pulmonal oder extrapulmonal) aufwiesen. Allerdings beinhaltet diese Studie kein durch SARS-CoV-2 ausgelöstes ARDS. Laut dem Text wurden die Teilnehmer*innen in zwei gleich große Gruppen mit je 26 Patient*innen pro Gruppe eingeteilt. Jedoch werden in der Tabelle mit den demographischen Daten die Gruppen mit 25 Teilnehmer*innen in der NIV-Gruppe und 27 Teilnehmer*innen in der invasiv beatmeten Gruppe angeführt. Weiter bekamen alle Patient*innen eine angepasste Therapie des ARDS nach deren Klinik-Leitfäden, die nicht genauer erwähnt wurden. In der Studie wurden nur ein Interface, sowie nur ein Beatmungsmodus der NIV berücksichtigt. Eine Stärke der Studie ist, dass eine umfangreiche Datenerhebung durchgeführt worden ist und viele Variablen, wie Vital- und Laborwerte berücksichtigt wurden. Darüber hinaus wäre der Vergleich von NIV-Versagen zur invasiv beatmeten Gruppe von Interesse gewesen, um darzustellen, ob ein NIV-Versuch einen negativen Impact gehabt hätte (12).

Das einzig gefundene Review mit Meta-Analyse *Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory*

failure: a systematic review and network meta-analysis von Sakuraya et al. beinhaltetete selbst nur drei passende Studien, die zuvor erwähnt wurden und die invasive mit der nicht invasiven Beatmung verglichen. Dabei wurden Studien mit einem AHRF berücksichtigt. Dies zeigt, wie eingeschränkt die Datenlage zu dem Thema ist. Jedoch kam diese Studie zu demselben Ergebnis wie die Studie *Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study* von Bellani et al. Erwähnte Limitationen der Studie sind die Sprachbarriere bei der Studiena Auswahl und der Ausschluss von Studien, bei denen mehr als 50% der Patient*innen mit einer COPD oder einem Lungenödem angeführt wurden. Dadurch hätte es zu einem Vorteil der NIV kommen können. Des Weiteren werden in der Publikation einige andere, nicht invasive Behandlungsansätze verglichen, die nicht zu der Aufgabenstellung der Arbeit passen. Am Ende wird die Frage gestellt, ob eine Vermeidung der invasiven Beatmung durch CPAP besser als eine lungenprotektive Beatmung ist und in diese Richtung noch weiter geforscht werden muss (19).

Die von Pasin et al. veröffentlichte Studie *Outcomes of COVID-19 Patients with Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure: Non-Invasive Ventilation vs. Straight Intubation—A Propensity Score-Matched Multicenter Cohort Study* vergleicht den Versuch einer NIV mit anschließender Intubation mit der direkten Intubation bei Covid-19 bedingtem AHRF (23). Eine Schwäche der Studie ist, dass es trotz der verwendeten regional gültigen Guidelines keine klaren Indikationen für die Intubation gab. Diese Leitlinien empfahlen eine schrittweise Herangehensweise bei der Behandlung. Diese startet mit einer „low-dose“ Sauerstofftherapie bei einem $SpO_2 \leq 92\%$. Eine fehlende klinische Besserung indizierte die Steigerung zu einer High-Flow-Sauerstofftherapie. Bei anhaltender Atemnot mit einer $SpO_2 \leq 92\%$ und einer Atemfrequenz höher als 28 Atemzüge pro Minute konnte auf eine CPAP-Therapie oder NIV mit einem Helm gewechselt werden. Blieb die periphere Sättigung weiter unter 92% gab es die Empfehlung der endotrachealen Intubation. Eine direkte Intubation wurde in den Guidelines nicht erwähnt (23,178). Die klinischen Zeichen der Atemnot waren nicht genau definiert und es wurden keine Daten dazu, wie die Rekrutierung der akzessorischen Atemmuskeln, eine Diaphorese, Tachykardie oder Hypertonie, eine hämodynamische Instabilität oder das Laktat, die ein Verständnis für die Entscheidung zur direkten Intubation bringen könnten, gesammelt. Nun könnte hinterfragt

werden, ob dadurch die kränker scheinenden Patient*innen eher direkt intubiert wurden. Eine Bestätigung dafür zeigt sich bei dem Vergleich der Gruppen durch den signifikant höheren SOFA-Score in der direkt intubierten Gruppe. Ansonsten gab es weder bei den demographischen Daten, wie dem Alter, der Geschlechteraufteilung, dem BMI, dem CCI, dem Symptombeginn, noch bei den Komorbiditäten, den respiratorischen Werten, bei der Dauermedikation oder im Labor signifikante Unterschiede zwischen den beiden nicht gematchten Gruppen. Weiter wird angemerkt, ob die Studie genügend Teilnehmer*innen einschloss und auf ein Setting außerhalb der Pandemie überhaupt anwendbar ist (23).

In der retrospektiven Studie *A Retrospective Analysis of Ventilatory Strategy Comparing Non-invasive Ventilation (NIV) With Invasive Ventilation in Patients Admitted With Severe COVID-19 Pneumonia* von Srinivasaiah et al. wurden nur Patient*innen mit einer nachgewiesenen Covid-19 Pneumonie eingeschlossen (22). Dabei muss bedacht werden, dass sich das durch Covid-19 verursachte ARDS hinsichtlich der Lungencompliance und des Shuntvolumens von anderen Ätiologien unterscheidet (22,179). Die Entscheidung über die angewandte Beatmungsintervention traf der*die behandelnde Kliniker*in. Definierte Kriterien werden nicht genannt. Es wird lediglich erwähnt, dass der klinische Zustand des*der Patienten*Patientin, die Tolerierbarkeit der NIV, die Verfügbarkeit von Ventilatoren und das Urteilsvermögen des*der Klinikers*Klinikerin einen Einfluss auf den Entschluss hatten. Vielleicht hätte mit der Anwendung von Helmen anstatt der verwendeten Maske bei der NIV die Toleranz erhöht werden können. Vitalwerte und Daten zur Beatmung wurden nicht aufgezeichnet. Die Patient*innen in der intubierten Gruppe waren signifikant älter und hatten ein signifikant geringeres SpO₂ als die Patient*innen in den anderen Gruppen. Weiter wurde von den Autoren die kleine Teilnehmer*innenanzahl bekräftelt. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation waren in der intubierten Gruppe signifikant länger. Nun stellt sich die Frage, wie zum Beispiel die verstorbenen Patient*innen in dieser Gruppe berücksichtigt wurden, da 19 von 21 Patient*innen in dieser Gruppe einen Exitus erlitten. Es kann sein, dass diese entweder früh verstorben sind oder gar nicht berücksichtigt wurden. Außerdem ist zu hinterfragen, ob Patient*innen die direkt intubiert wurden, von einer NIV profitiert hätten, da diese die gleiche Prognose hatten, wie Patient*innen, bei denen eine NIV versagte (22).

Tracheotomierte Patient*innen werden nur in einer Studie erwähnt. Dabei wird die Tracheotomie als Komplikation der NIV und der invasiven Beatmung angeführt (13).

Zu den Einschränkungen dieser Literaturrecherche zählt die Sprache, da nur englisch- oder deutschsprachige Quellen und Studien berücksichtigt wurden. Hinzu kommt, dass die Datenlage sehr beschränkt ist und nur Arbeiten mit meist geringen Studienpopulationen eingeschlossen werden konnten. Viele ausgeschlossene Studien führten keinen Vergleich der NIV und invasiven Beatmung durch, sondern schrieben per se über das NIV-Versagen, die Vermeidung einer Intubation durch die Anwendung einer NIV oder den Einsatz eines der Verfahren bei Atemversagen oder ARDS. Durch Covid-19 wurde die Forschung und Veröffentlichung von Publikationen vorangetrieben (180). Allerdings bleibt die Anzahl an Studien zu diesem konkreten Thema überschaubar.

Eine Stärke der Arbeit ist, dass trotz der Limitationen insgesamt viele Quellen durchgesehen wurden und somit einige Aussagen getroffen werden konnten.

Conclusio

Zusammengefasst kommt diese Literaturrecherche zu den folgenden Ergebnissen. Drei der erwähnten Studien publizierten eine kürzere Beatmungsdauer bei der Anwendung einer NIV im Vergleich zu einer invasiven Beatmung (12,13,15). Dadurch ist die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, wie in drei zuvor erwähnten Veröffentlichungen kürzer beschrieben. In zwei davon kam es sogar zu einer signifikanten Verkürzung (12–14). Eine weitere, ebenso wie eine zuvor erwähnte Studie, kamen zu dem Ergebnis einer kürzeren Aufenthaltsdauer im Krankenhaus bei NIV-Behandlungen im Vergleich zur invasiven Beatmung (12,16).

Die zwei ältesten eingeschlossenen Arbeiten zeigten eine ähnliche Wirksamkeit der beiden Verfahren (14,15).

In der Untergruppe, bei Patient*innen mit einem P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis unter 150mmHg hatte die NIV laut einer Studie eine erhöhte Mortalität auf der Intensivstation (17). Ein systematisches Review mit Meta-Analyse berichtet von einer geringeren Sterblichkeit bei

der Anwendung von CPAP bei Patient*innen mit einem P_{aO_2}/F_{iO_2} -Verhältnis größer als 150mmHg (19). Eine weitere Arbeit bestätigt die Aussage, dass eine NIV bei leichtem ARDS einen Vorteil birgt und mit Vorsicht bei moderatem und schwerem ARDS einzusetzen ist (18). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere Arbeit, die der NIV eine höhere Überlebenschance bei einem initialen SpO_2 größer als 84% und eine gleiche Chance im Vergleich zur invasiven Beatmung bei einem niedrigerem SpO_2 zuschreibt (16).

Fünf der eingeschlossenen Publikationen berichten von weniger Komplikationen bei der Anwendung der NIV und drei weitere von einer geringeren Sterblichkeit (12–16,20–22). Keine der gefundenen Arbeiten behauptet explizit, dass die invasive Beatmung besser wäre oder rät von einer NIV ab.

Zwei Veröffentlichungen sprechen sich für einen schrittweisen Therapieansatz aus, bei dem vor einer invasiven Beatmung mit einer NIV begonnen werden sollte (11,17).

Während eine Studie behauptet, dass sich eine verzögerte Intubation bei NIV-Versagen schlecht auf das klinische Outcome auswirkt, kommen drei Studien zu dem Ergebnis, dass die Sterblichkeit bei einem NIV-Versagen und anschließender invasiver Beatmung nicht höher ist als bei Patient*innen, die direkt intubiert wurden (11,20,22,23).

Bezüglich der Anwendung von einer NIV bei Covid-19 sind sich die erwähnten Arbeiten einig. Eine Studie berichtet von der Vermeidung von Komplikationen durch die Anwendung der NIV bei Covid-19 bedingtem AHRF (21). Das Resultat einer anderen Veröffentlichung war ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patient*innen, die aufgrund einer Covid-19 Infektion eine Atemunterstützung brauchten und eine Therapie mit einer NIV erhielten (20). Eine weitere Publikation bestätigte das Ergebnis bei SARS-CoV-2 positiv getesteten hypoxämischen Patient*innen mit einem initialen SpO_2 über 84%. Bei Patient*innen mit einem SpO_2 -Wert kleiner gleich 84% gab es keinen Unterschied bezüglich der Mortalität zwischen der NIV-Gruppe und der invasiv beatmeten Gruppe (16). Zwei Studien kamen zu dem Ergebnis, dass Patient*innen, die direkt intubiert wurden, eine gleiche Prognose hatten, wie Patient*innen, die zuvor einen Versuch einer NIV erhielten und dann invasiv beatmet werden mussten (22,23). Ein Review empfiehlt die schrittweise Therapie von Patient*innen mit einer Covid-19 Infektion, wobei die NIV vor einer Intubation mit invasiver Beatmung eingesetzt werden sollte (11).

Basierend auf der aktuellen Datenlage sollte die Entscheidung der richtigen Beatmungstherapie, ob invasiv oder nicht invasiv anhand des P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis getroffen werden. Eine NIV ist bei einem P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis über 150mmHg zu bevorzugen, andernfalls sollte direkt eine invasive Beatmung durchgeführt werden (17–19). In Situationen mit eingeschränkten Ressourcen, wenn keine Bestimmung des P_aO_2/F_iO_2 -Verhältnis möglich ist, bei fehlender BGA oder Labor, kann mittels Pulsoxymetrie der SpO_2 -Wert bei akutem respiratorischem Versagen durch Covid-19 hergenommen werden. Hierfür könnte pragmatisch die Grenze bei 84% SpO_2 gezogen werden. Bei Werten über 84% sollte eine NIV präferiert werden (16).

Diese Literaturrecherche hat gezeigt, dass viele Fragen zu dem Thema des ARDS und der Anwendung von invasiver und nicht invasiver Beatmung offen sind und die Datenlage beschränkt ist.

In einer Welt, die sich ständig weiterentwickelt, ist eine zielgerichtete Forschung zur Wissensgenerierung und für den Gewinn neuer Erkenntnisse essenziell, um gegebenenfalls für weitere Ausbrüche von Coronaviridae verursachte Erkrankungen oder Pandemien, die ein Atemversagen auslösen können, besser gewappnet zu sein (24).

Literaturverzeichnis

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* August 2020;43(4):328–33.
2. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, u. a. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* August 2020;288(2):192–206.
3. Hao Y, Wang Y, Wang M, Zhou L, Shi J, Cao J, u. a. The origins of COVID-19 pandemic: A brief overview. *Transbound Emerg Dis.* 20. Oktober 2022;10.1111/tbed.14732.
4. Empson S, Rogers AJ, Wilson JG. COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome: One Pathogen, Multiple Phenotypes. *Crit Care Clin.* 1. Juli 2022;38(3):505–19.
5. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, u. a. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 8. Februar 2022;327(6):546–58.
6. Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Glob Health Res Policy.* 2. März 2020;5:6.
7. Borczuk AC, Yantiss RK. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. *J Biomed Sci.* 26. Oktober 2022;29:87.
8. Williams GW, Berg NK, Reskallah A, Yuan X, Eltzschig HK. Acute Respiratory Distress Syndrome: Contemporary Management and Novel Approaches during COVID-19. *Anesthesiology.* 1. Februar 2021;134(2):270–82.
9. Altiok E, Bätge B, Böll B, Brandenburg V. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 6. Auflage. Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, Herausgeber. München: Elsevier; 2018. 1209 S.

10. Larsen R. *Beatmung: Indikationen, Techniken, Krankheitsbilder*. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin: Springer; 2013.
11. Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte T, Karagiannidis C. Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Dtsch Ärztebl Int*. August 2020;117(31–32):528–33.
12. Awadallah M, El-gawad T, Sarhan T. Cardiorespiratory changes and outcome during noninvasive and invasive mechanical ventilation in ARDS: a comparative study. *Res Opin Anesth Intensive Care*. 1. Januar 2021;8:6.
13. Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D, Mateu-Campos L, Vidal-Tegedor B, Madero-Pérez J, u. a. Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study. *Minerva Respir Med [Internet]*. Januar 2017 [zitiert 9. Oktober 2023];56(1). Verfügbar unter: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R16Y2017N01A0001>
14. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, u. a. A Comparison of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation and Conventional Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 13. August 1998;339(7):429–35.
15. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R. Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. März 2008;69(1):5–10.
16. Forrest IS, Jaladanki SK, Paranjpe I, Glicksberg BS, Nadkarni GN, Do R. Non-invasive ventilation versus mechanical ventilation in hypoxemic patients with COVID-19. *Infection*. 2021;49(5):989–97.
17. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, u. a. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Januar 2017;195(1):67–77.

18. Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, u. a. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care*. 1. Februar 2016;31(1):26–30.
19. Sakuraya M, Okano H, Masuyama T, Kimata S, Hokari S. Efficacy of non-invasive and invasive respiratory management strategies in adult patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 29. November 2021;25:414.
20. Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, u. a. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *Am J Emerg Med*. Mai 2021;43:103–8.
21. Sivaloganathan AA, Nasim-Mohi M, Brown MM, Abdul N, Jackson A, Fletcher SV, u. a. Noninvasive ventilation for COVID-19-associated acute hypoxaemic respiratory failure: experience from a single centre. *Br J Anaesth*. 1. Oktober 2020;125(4):e368–71.
22. Srinivasaiah M, Krishnappa Gowda Varma MM, M G N, V C, Gulur H, V H. A Retrospective Analysis of Ventilatory Strategy Comparing Non-invasive Ventilation (NIV) With Invasive Ventilation in Patients Admitted With Severe COVID-19 Pneumonia. *Cureus* [Internet]. 26. Januar 2023 [zitiert 17. April 2023]; Verfügbar unter: <https://www.cureus.com/articles/134340-a-retrospective-analysis-of-ventilatory-strategy-comparing-non-invasive-ventilation-niv-with-invasive-ventilation-in-patients-admitted-with-severe-covid-19-pneumonia>
23. Pasin L, Gregori D, Pettenuzzo T, De Cassai A, Boscolo A, Sella N, u. a. Outcomes of COVID-19 Patients with Severe Hypoxemic Acute Respiratory Failure: Non-Invasive Ventilation vs. Straight Intubation—A Propensity Score-Matched Multicenter Cohort Study. *J Clin Med*. 14. Oktober 2022;11(20):6063.

24. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* Dezember 2005;69(4):635–64.
25. Mumtaz H, Ejaz MK, Tayyab M, Vohra LI, Sapkota S, Hasan M, u. a. APACHE scoring as an indicator of mortality rate in ICU patients: a cohort study. *Ann Med Surg.* 24. März 2023;85(3):416–21.
26. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
27. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A, Gay R, Rothenburger A. Taschenatlas Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 472 S.
28. Yu WR, Fehlings MG. Fas/FasL-mediated apoptosis and inflammation are key features of acute human spinal cord injury: implications for translational, clinical application. *Acta Neuropathol (Berl).* 2011;122(6):747–61.
29. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. *The Lancet.* 13. Juli 1974;304(7872):81–4.
30. Andel H. Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 8., überarb. Aufl. Oczenski W, Herausgeber. Stuttgart: Thieme; 2008. 672 S.
31. ICD - ICD-9-CM - International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification [Internet]. 2023 [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>
32. ICD- 10 - CM International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) [Internet]. 2023 [zitiert 8. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd-10-cm.htm>

33. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, u. a. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1–7). *Physiol Rev.* 1. Januar 2018;98(1):505–53.
34. Prendiville T, Leahy A, Quinlan L, Saleh A, Shanahan E, Gabr A, u. a. Rockwood Clinical Frailty Scale as a predictor of adverse outcomes among older adults undergoing aortic valve replacement: a protocol for a systematic review. *BMJ Open.* 11. Januar 2022;12(1):e049216.
35. Hancı P, Uysal A, Yüksel B, İnal V. Rox Index Dynamics According to High Flow Nasal Cannula Success in Intensive Care Unit Patients with COVID-19-Related Acute Respiratory Failure. *Balk Med J.* 8. März 2023;40(2):111–6.
36. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22. Dezember 1993;270(24):2957–63.
37. Moreno R, Rhodes A, Piquilloud L, Hernandez G, Takala J, Gershengorn HB, u. a. The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? *Crit Care.* 13. Januar 2023;27:15.
38. Normalnull. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [zitiert 12. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Normalnull&oldid=240048778>
39. Kopańska M, Barnaś E, Błajda J, Kuduk B, Łagowska A, Banaś-Ząbczyk A. Effects of SARS-CoV-2 Inflammation on Selected Organ Systems of the Human Body. *Int J Mol Sci.* 10. April 2022;23(8):4178.
40. COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [zitiert 5. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
41. Adamzik M, Bauer A, Bein T, Benk C, Bock E, Boeken U, u. a. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

- (AWMF), Herausgeber. S3-Leitlinien [Internet]. 4. Dezember 2017 [zitiert 14. Juli 2022];(1). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0211_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf
42. Der beatmete Patient ein Grundlagen-Lernprogramm für Pflegende in Spezialbereichen. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Graz: KAGes; 2016.
43. Kremeier P, Pulletz S, Woll C, Oczenski W, Böhm S, Reuter DA, u. a. Beatmungs- und Intensivtherapie bei COVID-19: Manual nicht nur für Quereinsteiger - Arbeitsprozesse bei Beatmungspatienten mit kritischen Keimspektren. 2. erweiterte und überarbeitete Auflage. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2021. 138 S.
44. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung: 2020: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2020. 1002 S.
45. Battaglini D, Robba C, Ball L, Silva PL, Cruz FF, Pelosi P, u. a. Noninvasive respiratory support and patient self-inflicted lung injury in COVID-19: a narrative review. *BJA Br J Anaesth*. September 2021;127(3):353–64.
46. Westhoff M, Neumann P, Geiseler J, Bickenbach J, Arzt M, Bachmann M, u. a. S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Herausgeber. S2k-Leitlinie [Internet]. 9. März 2023 [zitiert 21. April 2023];(3.1). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0041_Nichtinvasive-Beatmung-Therapie-akute-respiratorische-Insuffizienz_2023-04.pdf
47. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet Lond Engl*. 2009;374(9685):250–9.
48. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. [zitiert 14. Juli 2022]. Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 3 December

2020. Verfügbar unter: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition>
49. World Health Organization. WHO COVID-19 Case definition [Internet]. 2022 [zitiert 16. September 2022]. Verfügbar unter: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2022.1
50. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. 2023 [zitiert 24. April 2023]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>
51. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 16. April 2020;181(2):281-292.e6.
52. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, u. a. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
53. SARS-CoV. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [zitiert 2. März 2023]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=SARS-CoV&oldid=230673165>
54. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, u. a. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. 11. Februar 2020 [zitiert 2. März 2023];2020.02.07.937862. Verfügbar unter: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>
55. Ravi V, Saxena S, Panda PS. Basic virology of SARS-CoV 2. *Indian J Med Microbiol*. 2022;40(2):182–6.
56. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 15. März 2020;16(10):1686–97.

57. Zapatero Gaviria A, Barba Martin R. What do we know about the origin of COVID-19 three years later? *Rev Clin Esp.* April 2023;223(4):240–3.
58. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, u. a. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 29. Juli 2020;8:383.
59. Sullivan ZP, Zazzeron L, Berra L, Hess DR, Bittner EA, Chang MG. Noninvasive respiratory support for COVID-19 patients: when, for whom, and how? *J Intensive Care.* 15. Januar 2022;10(1):3.
60. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, u. a. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.* 20. Juni 2020;96(1142):753–8.
61. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, u. a. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 16. April 2020;382(16):1564–7.
62. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, u. a. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology J.* 13. November 2020;17:177.
63. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 19. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
64. Ragaller M, Fritzsche K. ALI und ARDS – was ist therapeutisch gesichert? *Kardiologie Up2date.* Juni 2010;6(02):100–5.
65. Angus DC, Seymour CW, Bibbins-Domingo K. Caring for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: Summary of the 2023 ESICM Practice Guidelines. *JAMA* [Internet]. 17. Juni 2023 [zitiert 17. Juni 2023]; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.6812>

66. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*. 14. August 2021;398(10300):622–37.
67. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 20. Juni 2012;307(23):2526–33.
68. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, u. a. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. Oktober 2012;38(10):1573–82.
69. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, u. a. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. März 1994;149(3 Pt 1):818–24.
70. Odenbach J, Dhanoa S, Sebastianski M, Milovanovic L, Robinson A, Mah G, u. a. Acute Respiratory Distress Syndrome and Shunt Detection With Bubble Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Explor*. 7. November 2022;4(11):e0789.
71. Gattinoni L, Marini JJ, Quintel M. Time to Rethink the Approach to Treating Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 20. Februar 2018;319(7):664.
72. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, u. a. Pulmonary Dead-Space Fraction as a Risk Factor for Death in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 25. April 2002;346(17):1281–6.
73. Wilson JG, Calfee CS. ARDS Subphenotypes: Understanding a Heterogeneous Syndrome. *Crit Care*. 24. März 2020;24:102.
74. Silbernagl S, Lang F, Gay R, Rothenburger A. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 5., unveränderte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018. 428 S.

75. Amann-Vesti B. *Klinische Pathophysiologie: 621 Abbildungen, 239 Tabellen*. 9., völlig neu bearbeitete Auflage. Siegenthaler W, Blum HE, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2006. 1178 S.
76. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath W, Bauer T, Geiseler J, u. a. Positionspapier zur praktischen Umsetzung der apparativen Differenzialtherapie der akuten respiratorischen Insuffizienz bei COVID-19. *Pneumol Stuttg Ger*. Juni 2020;74(6):337–57.
77. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, u. a. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 1. Juni 2020;46(6):1099–102.
78. Salazar-Orellana JLI, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Alday-Ramírez SM, Ríos-Argaiz E, Vasquéz-Ortiz Z, u. a. Detection of Pulmonary Shunts by Transcranial Doppler in Hospitalized Non-mechanically Ventilated Coronavirus Disease-19 Patients. *Rev Investig Clínica [Internet]*. 2021 [zitiert 25. April 2023];73(2). Verfügbar unter: https://clinicalandtranslationalinvestigation.com/frame_esp.php?id=354
79. Reynolds AS, Lee AG, Renz J, DeSantis K, Liang J, Powell CA, u. a. Pulmonary Vascular Dilatation Detected by Automated Transcranial Doppler in COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1. Oktober 2020;202(7):1037–9.
80. Masi P, Bagate F, d’Humières T, Al-Assaad L, Abou Chakra L, Derumeaux G, u. a. Is hypoxemia explained by intracardiac or intrapulmonary shunt in COVID-19-related acute respiratory distress syndrome? *Ann Intensive Care*. 6. August 2020;10:108.
81. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 3. März 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
82. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294.

83. Brenner B, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, Fandrey J, u. a. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Klinke R, Gay R, Rothenburger A, Herausgeber. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2019. 1028 S.
84. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, u. a. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 13. Juli 2020;24(1):422.
85. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, u. a. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875–9.
86. Balakumar P, Jagadeesh G. A century old renin–angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology. *Cell Signal*. 1. Oktober 2014;26(10):2147–60.
87. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Goor H van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. Juni 2004;203(2):631.
88. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin–angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. Oktober 2010;128(1):119–28.
89. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, u. a. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–6.
90. Santos RA. Angiotensin-(1–7). *Hypertension*. Juni 2014;63(6):1138–47.
91. Zheng J, Miao J, Guo R, Guo J, Fan Z, Kong X, u. a. Mechanism of COVID-19 Causing ARDS: Exploring the Possibility of Preventing and Treating SARS-CoV-2. *Front Cell Infect Microbiol*. 14. Juni 2022;12:931061.

92. Wu Y, Ma L, Cai S, Zhuang Z, Zhao Z, Jin S, u. a. RNA-induced liquid phase separation of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein facilitates NF- κ B hyper-activation and inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 24. April 2021;6:167.
93. Nilsson-Payant BE, Uhl S, Grimont A, Doane AS, Cohen P, Patel RS, u. a. The NF- κ B Transcriptional Footprint Is Essential for SARS-CoV-2 Replication. *J Virol.* 95(23):e01257-21.
94. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, u. a. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 9. Juli 2020;383(2):120–8.
95. Drechsler M, Morris J. Carbon Dioxide Narcosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 22. Juni 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551620/>
96. Striebel HW. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: für Studium und Ausbildung ; mit 275 Abbildungen und 82 Tabellen. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2017. 650 S.
97. Positive airway pressure. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [zitiert 14. Januar 2024]. Verfügbar unter: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Positive_airway_pressure&oldid=1193187820
98. Beatmungsmodi verschiedener Hersteller im Vergleich – Hamilton Medical [Internet]. [zitiert 12. Mai 2024]. Verfügbar unter: <http://www.hamilton-medical.com/de/Products/Compare/Compare-ventilation-modes.html>
99. Heinen + Löwenstein Austria [Internet]. [zitiert 12. Mai 2024]. Willkommen. Verfügbar unter: <https://loewensteinmedical.at/>
100. Maquet. In: Wikipedia [Internet]. 2024 [zitiert 12. Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Maquet&oldid=1213728842>

101. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P. Noninvasive Mechanical Ventilation in Acute Respiratory Failure: Happy 30-Year Anniversary! *Chest*. 1. Februar 2020;157(2):255–7.
102. Pinto VL, Sharma S. Continuous Positive Airway Pressure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 21. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482178/>
103. Raoof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *CHEST*. 1. November 2020;158(5):1992–2002.
104. Menga LS, Berardi C, Ruggiero E, Grieco DL, Antonelli M. Noninvasive respiratory support for acute respiratory failure due to COVID-19. *Curr Opin Crit Care*. Februar 2022;28(1):25–50.
105. Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, u. a. Association of Noninvasive Ventilation With Nosocomial Infections and Survival in Critically Ill Patients. *JAMA*. 8. November 2000;284(18):2361–7.
106. Garpestad E, Schumaker G, Hill NS. Noninvasive ventilation for acute respiratory distress syndrome: Breaking down the final frontier?*: *Crit Care Med*. Januar 2007;35(1):288–90.
107. Dembinski R. Nichtinvasive Beatmungsformen. *Anästh Intensivmed* [Internet]. 2019; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.19224/ai2019.308>
108. Gong Y, Sankari A. Noninvasive Ventilation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 28. Juni 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578188/>
109. Corrêa TD, Sanches PR, de Moraes LC, Scarin FC, Silva E, Barbas CSV. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med*. 11. November 2015;15:144.

110. Menzella F, Barbieri C, Fontana M, Scelfo C, Castagnetti C, Ghidoni G, u. a. Effectiveness of noninvasive ventilation in COVID-19 related-acute respiratory distress syndrome. *Clin Respir J*. 23. März 2021;15(7):779–87.
111. Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive Ventilation for Patients With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Care*. 1. Oktober 2011;56(10):1583–8.
112. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, u. a. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume*. *Crit Care Med*. Februar 2016;44(2):282–90.
113. Gupta R, Mehra S, Sircar M, Jha OK, Kumar S. Helmet NIV in Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to COVID-19: Change in PaO₂/FiO₂ Ratio a Predictor of Success. *Indian J Crit Care Med*. 21. Juni 2022;25(10):1137–46.
114. Liengswangwong W, Yuksen C, Thepkong T, Nakasint P, Jenpanitpong C. Early detection of non-invasive ventilation failure among acute respiratory failure patients in the emergency department. *BMC Emerg Med*. 7. Oktober 2020;20:80.
115. Suryawanshi PB, Wankhede PP, Kapse US, Bhoyar AP, Khan AZ, Malhotra RV, u. a. Timing of Invasive Mechanical Ventilation and Mortality among Patients with Severe COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 1. Mai 2021;25(5):493–8.
116. Gay PC. Complications of Noninvasive Ventilation in Acute Care. *Respir Care*. 1. Februar 2009;54(2):246–58.
117. Dobler CC, Murad MH, Wilson ME. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. Dezember 2020;95(12):2594–601.
118. Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, u. a. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PLOS ONE*. 14. Januar 2022;17(1):e0262315.

119. Hill NS, Garpestad E. The Bumpy Road for Noninvasive Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. Coming to an End? *Am J Respir Crit Care Med*. Januar 2017;195(1):9–10.
120. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 14. Juni 2016;315(22):2435–41.
121. Ing RJ, Bills C, Merritt G, Ragusa R, Bremner RM, Bellia F. Role of Helmet-Delivered Noninvasive Pressure Support Ventilation in COVID-19 Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. Oktober 2020;34(10):2575–9.
122. Cheung TMT, Yam LYC, So LKY, Lau ACW, Poon E, Kong BMH, u. a. Effectiveness of Noninvasive Positive Pressure Ventilation in the Treatment of Acute Respiratory Failure in Severe Acute Respiratory Syndrome. *Chest*. September 2004;126(3):845–50.
123. Crimi C, Noto A, Princi P, Esquinas A, Nava S. A European survey of noninvasive ventilation practices. *Eur Respir J*. 1. August 2010;36(2):362–9.
124. Ferguson GT, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during BiPAP ventilatory assistance. *Am J Respir Crit Care Med*. April 1995;151(4):1126–35.
125. Samolski D, Calaf N, Güell R, Casan P, Antón A. Carbon dioxide rebreathing in non-invasive ventilation. Analysis of masks, expiratory ports and ventilatory modes. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. September 2008;69(3):114–8.
126. Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):606–18.
127. Carreaux G, Parfait M, Combet M, Haudebourg AF, Tuffet S, Mekontso Dessap A. Patient-Self Inflicted Lung Injury: A Practical Review. *J Clin Med*. 21. Juni 2021;10(12):2738.

128. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 26. April 2012;7(4):e35797.
129. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, u. a. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. S3-Leitlinien [Internet]. 19. September 2022 [zitiert 5. Mai 2023];(8.1). Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG>
130. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, u. a. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *Eur Respir J* [Internet]. 1. November 2020 [zitiert 12. Juni 2023];56(5). Verfügbar unter: <https://erj.ersjournals.com/content/56/5/2002130>
131. Arulkumaran N, Brealey D, Howell D, Singer M. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern? *Lancet Respir Med* [Internet]. 21. April 2020 [zitiert 8. Februar 2023]; Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172691/>
132. Meyer ED, Sandfort M, Bender J, Matysiak-Klose D, Dörre A, Bojara G, u. a. BNT162b2 vaccination reduced infections and transmission in a COVID-19 outbreak in a nursing home in Germany, 2021. *Influenza Other Respir Viruses*. 9. September 2022;17(1):e13051.
133. Richterman A, Meyerowitz EA, Cevik M. Indirect Protection by Reducing Transmission: Ending the Pandemic With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination. *Open Forum Infect Dis*. 19. Mai 2021;9(2):ofab259.
134. Bozio CH, Butterfield KA, Briggs Hagen M, Grannis S, Drawz P, Hartmann E, u. a. Protection From COVID-19 mRNA Vaccination and Prior SARS-CoV-2 Infection Against COVID-19-Associated Encounters in Adults During Delta and Omicron Predominance. *J Infect Dis*. 15. Juni 2023;227(12):1348–63.

135. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, u. a. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2. Juni 2022;ciac443.
136. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clin Proc.* 1. September 2017;92(9):1382–400.
137. Hickey SM, Giwa AO. Mechanical Ventilation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 9. Juli 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539742/>
138. Sinha A, Deshwal H, Vashisht R. Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation Considerations in COVID-19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 17. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572110/>
139. Bernhard M, Mohr S, Weigand MA, Martin E, Walther A. Developing the skill of endotracheal intubation: implication for emergency medicine. *Acta Anaesthesiol Scand.* Februar 2012;56(2):164–71.
140. Vora J, Leslie D, Stacey M. Awake tracheal intubation. *BJA Educ.* August 2022;22(8):298–305.
141. Ramkumar V. Preparation of the patient and the airway for awake intubation. *Indian J Anaesth.* 2011;55(5):442–7.
142. Nathan N, Odin I. Induction of Anaesthesia: A Guide to Drug Choice. *Drugs.* 2007;67(5):701–23.
143. Larsen R. Analgesie, Sedierung, Muskelrelaxierung und Delirbehandlung. *Anästh Intensivmed Für Fachpflege.* 14. Juni 2016;608–17.
144. Beitler JR, Talmor D. Volatile anesthetics for ICU sedation: the future of critical care or niche therapy? *Intensive Care Med.* Oktober 2022;48(10):1413–7.

145. Larsen R. Intravenöse Anästhetika, Opiode, Sedativa, TIVA. *Anästh Intensivmed Für Fachpflege*. 14. Juni 2016;152–69.
146. Tonner PH, Hein L, Herausgeber. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. 439 S.
147. Imani F, Alebouyeh MR, Taghipour Anvari Z, Faiz SHR. Use of Remifentanil and Alfentanil in Endotracheal Intubation: A Comparative Study. *Anesthesiol Pain Med*. 2011;1(2):61–5.
148. Ghatehorde NK, Regunath H. Intubation Endotracheal Tube Medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 25. Februar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459276/>
149. Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E, u. a. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxant: impact on postoperative upper airway discomfort†. *Br J Anaesth*. 1. August 2007;99(2):276–81.
150. Schrader M, Urits I. Tracheal Rapid Sequence Intubation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 4. März 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560592/>
151. Gründling M, Quintel M. Perkutane Dilatationstracheotomie: Indikationen — Techniken — Komplikationen. *Anaesthesist*. September 2005;54(9):929–44.
152. Raimonde AJ, Westhoven N, Winters R. Tracheostomy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 18. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559124/>
153. Klemm E, Nowak A. Tracheotomie wann und wo? In: Klemm E, Nowak A, Herausgeber. *Kompodium Tracheotomie und Atemwege* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [zitiert 18. Januar 2024]. S. 1–3. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-56824-8_1

154. Koscielny S, Guntinas-Lichius O. Update zur perkutanen Dilatationstracheotomie: Indikation, Grenzen und Komplikationsmanagement. HNO. Dezember 2009;57(12):1291–300.
155. Griffiths J, Barber VS, Morgan L, Young JD. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. BMJ. 28. Mai 2005;330(7502):1243.
156. Khammas AH, Dawood MR. Timing of Tracheostomy in Intensive Care Unit Patients. Int Arch Otorhinolaryngol. Oktober 2018;22(4):437–42.
157. Silvester W, Goldsmith D, Uchino S, Bellomo R, Knight S, Seevanayagam S, u. a. Percutaneous versus surgical tracheostomy: A randomized controlled study with long-term follow-up. Crit Care Med. August 2006;34(8):2145–52.
158. Molin N, Myers K, Soliman AMS, Schmalbach CE. COVID-19 Tracheostomy Outcomes. Otolaryngol--Head Neck Surg. Dezember 2022;167(6):923–8.
159. Walter JM, Corbridge TC, Singer BD. Invasive Mechanical Ventilation. South Med J. Dezember 2018;111(12):746–53.
160. Grundlagen der maschinellen Beatmung: Einführung in die Beatmung für Ärzte und Pflegekräfte ; 47 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010.
161. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernández C, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary Gas Exchange Response to Oxygen Breathing in Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. Januar 2000;161(1):26–31.
162. Vetter L, Konrad C, Schüpfer G, Rossi M. Ventilatorassoziierte Pneumonie (VAP). Anaesthesist. 1. Februar 2017;66(2):122–7.
163. Kohbodi GA, Rajasurya V, Noor A. Ventilator-Associated Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 4. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507711/>

164. Ak AK, Anjum F. Ventilator-Induced Lung Injury (VILI). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 5. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563244/>
165. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-Induced Lung Injury. *Clin Chest Med.* Dezember 2016;37(4):633–46.
166. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-Induced Lung Injury. *N Engl J Med.* 28. November 2013;369(22):2126–36.
167. Fadila M, Rajasurya V, Regunath H. Ventilator Weaning. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 24. Januar 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430712/>
168. V A der WMF e. AWMF-Regelwerk Leitlinien. [zitiert 28. Juni 2023]. AWMF-Regelwerk Leitlinien Stufenklassifikationen | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/regelwerk/stufenklassifikationen>
169. Diamond M, Peniston HL, Sanghavi D, Mahapatra S. Acute Respiratory Distress Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [zitiert 2. Mai 2023]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>
170. Azoulay E, Lemiale V, Mourvillier B, Garrouste-Orgeas M, Schwebel C, Ruckly S, u. a. Management and outcomes of acute respiratory distress syndrome patients with and without comorbid conditions. *Intensive Care Med.* 2018;44(7):1050–60.
171. Huang CC, Muo CH, Wu TF, Chi TY, Shen TC, Hsia TC, u. a. The application of non-invasive and invasive mechanical ventilation in the first episode of acute respiratory failure. *Intern Emerg Med.* 2021;16(1):83–91.
172. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, Möller MH, Ostermann M, Prescott HC, u. a. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med.* März 2021;49(3):e219.

173. National Health Service (NHS). Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID19 (confirmed or suspected), 6. April 2020, Version 3 [Internet]. 2020 [zitiert 12. September 2023]. Verfügbar unter: <https://www.artp.org.uk/write/MediaUploads/Standards/COVID19/specialty-guide-NIV-respiratory-support-and-coronavirus-v3.pdf>
174. Italian Thoracic Society (AIPO – ITS) and Italian Respiratory Society (SIP/IRS). Managing the Respiratory care of patients with COVID-19, Version March 08, 2020 [Internet]. 2020 [zitiert 14. September 2023]. Verfügbar unter: <https://ers.app.box.com/s/j09ysr2kdhmkcu1ulm8y8dxnosm6yi0h>
175. National Institutes of Health, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines, Version June 11, 2020 [Internet]. 2020 [zitiert 14. September 2023]. Verfügbar unter: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/archive/covid19treatmentguidelines-06-11-2020.pdf>
176. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13. März 2020;16(1):9–26.
177. Australian and New Zealand Intensive Care Society. (2020) ANZICS COVID-19 Guidelines, Version 2 [Internet]. 2020 [zitiert 14. September 2023]. Verfügbar unter: https://www.anzics.com.au/wp-content/uploads/2020/04/ANZI_3367_Guidelines_V2.pdf
178. Pasin L, Sella N, Correale C, Boscolo A, Rosi P, Saia M, u. a. Regional COVID-19 Network for Coordination of SARS-CoV-2 outbreak in Veneto, Italy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1. September 2020;34(9):2341–5.
179. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15. Mai 2020;201(10):1299–300.

180. Sloane PD, Zimmerman S. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Scientific Publishing. *J Am Med Dir Assoc.* März 2021;22(3):484–8.

Anhang

Es wurden keine Anhänge generiert.