

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Lichtenberg

**Der MELD Score als Prädiktor der Krankenhausmortalität
von COVID-19 Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Freya Sophie Jenkins

2025

(Angaben der Gutachter)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Mansur Duran

Für meine Allerliebsten

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Jenkins, F.S.; Morjan, M.; Minol, J.-P.; Yilmaz, E.; Dalyanoglu, I.; Immohr, M.B.; Korbmacher, B.; Boeken, U.; Lichtenberg, A.; Dalyanoglu, H. Model for End-Stage Liver Disease Including Na, Age, and Sex Is Powerful Predictor of Survival in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Diagnostics* 2024, 14, 1954. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14171954>

Zusammenfassung (deutsch)

COVID-19, verursacht durch SARS-CoV-2, kann schwere respiratorische Insuffizienz und Multiorganversagen hervorrufen. Behandlungsansätze umfassen nicht-invasive Methoden und, bei deren Versagen, invasive mechanische Beatmung. Wenn auch diese nicht ausreicht, kann die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) eingesetzt werden. Der MELD-Score (Model for End-Stage Liver Disease), der die Leber- und Nierenfunktion bewertet, wird zunehmend zur Prognoseeinschätzung bei kardiochirurgischen und ECMO-Patienten verwendet.

In dieser Studie wurden COVID-19-Patienten, die von März 2020 bis Mai 2021 mittels ECMO in der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft verschiedener MELD-Scores für die Krankenhausmortalität analysiert. Die Studie umfasste 66 COVID-19-Patienten unter ECMO, die im Durchschnitt 55,8 Jahre alt, überwiegend männlich (83,3%) und häufig übergewichtig (84,9%) waren. Die Patienten wurden im Durchschnitt 6,2 Tage nach Symptombeginn stationär aufgenommen und 7,3 Tage nach der Aufnahme invasiv beatmet. 34,8% der Patienten konnten von der ECMO entwöhnt werden, während die Krankenhausmortalität bei 74,2% lag.

Die Analyse zeigte, dass höhere MELD-Scores signifikant mit einem höheren Risiko für die Krankenhaussterblichkeit verbunden waren. Zusätzlich prädiktiv waren höheres Alter und männliches Geschlecht. Ein Modell, das den MELD-Score inklusive Natrium (MELD-Na), Alter und Geschlecht kombinierte, zeigte eine hohe Vorhersagegenauigkeit (AUC 0,883, $p < 0,001$). Die Anwendung dieses Modells auf eine Gruppe von Nicht-COVID-19-Patienten mit ECMO ergab eine niedrigere Vorhersagegenauigkeit (AUC 0,562).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Dysfunktion von Leber und Niere bei COVID-19-Patienten an ECMO wichtig für die Prognoseeinschätzung ist, was zu einer gezielteren Indikationsstellung für eine ECMO-Behandlung führen könnte. Bei Nicht-COVID-19-Patienten an ECMO scheinen andere pathophysiologische Faktoren eine Rolle bei der Mortalität zu spielen.

Zusammenfassung (englisch)

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, can lead to severe respiratory and multi-organ failure. Treatment options include non-invasive methods and, if these fail, invasive mechanical ventilation. If adequate gas exchange is still not achieved, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may be used. The MELD score (Model for End-Stage Liver Disease), which assesses liver and kidney function, is increasingly utilized in cardiac surgery and ECMO patients for prognostic evaluation.

This study analyzed the predictive value of various MELD scores for in-hospital mortality among COVID-19 patients treated with ECMO at the University Hospital Düsseldorf from March 2020 to May 2021. The study included 66 COVID-19 patients on ECMO, with an average age of 55.8 years, predominantly male (83.3%), and often overweight (84.9%). Patients were admitted to the hospital an average of 6.2 days after symptom onset and were invasively ventilated an average of 7.3 days after admission. ECMO weaning was successful in 34.8% of patients, while the in-hospital mortality rate was 74.2%.

Higher MELD scores were significantly associated with increased in-hospital mortality risk. Additionally, older age and male gender were predictive of mortality. A model combining MELD-Na, age, and gender demonstrated high predictive accuracy (AUC 0.883, $p < 0.001$). However, applying this COVID-19 model to a group of non-COVID-19 ECMO patients resulted in lower predictive accuracy (AUC 0.562).

The study suggests that liver and kidney dysfunction in COVID-19 patients on ECMO is crucial for prognosis assessment, potentially guiding more targeted ECMO indications. In non-COVID-19 ECMO patients, different pathophysiological factors seem to influence mortality.

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-Converting-Enzym-2
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CESAR	Conventional ventilatory support versus Extracorporeal membrane oxygenation for Severe Adult Respiratory failure
CPAP	Continuous positive airway pressure
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus disease 2019
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EOLIA	ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS
ERS	European Respiratory Society
HIV	Humanes Immunodeficiency Virus
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
MELD	Model for end-stage liver disease
Na	Natrium
PRESERVE	PRedicting dEath for SEvere ARDS on VV-ECMO
PRESET	PREdiction of Survival on ECMO Therapy-Score
RESP	Respiratory ECMO Survival Prediction
ROC	Receiver operating characteristic
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UNOS	United Network for Organ Sharing
VAV	Veno-arteriovenös
VV	Veno-venös
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Akute respiratorische Insuffizienz	1
1.1.1	Pathophysiologie.....	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Therapie	2
1.2	Coronavirus-Krankheit-2019	3
1.2.1	Pathophysiologie.....	3
1.2.2	Epidemiologie	4
1.2.3	Therapie	5
1.3	Extrakorporale Membranoxygenierung	6
1.3.1	Geschichte und Entwicklung	6
1.3.2	Indikationen	6
1.3.3	Outcome-Prädiktoren bei ECMO und ARDS.....	7
1.4	MELD-Score	9
1.4.1	Definition und Geschichte	9
1.4.2	Anwendungsbereiche.....	10
1.5	Ziele der Arbeit	12
2	MATERIAL UND METHODEN	14
2.1	Aktenzeichen des Ethikvotums	14
2.2	Patienten	14
2.3	Studiendesign	14
2.4	Erhobene Patientendaten	15
2.5	Statistische Analyse	16
3	ERGEBNISSE	17
3.1	COVID-19 Patientendaten	17
3.1.1	Charakterisierung der Kohorte bei Aufnahme	17
3.1.2	COVID-19 Symptome und Verlauf.....	20
3.2	ECMO Daten	24
3.3	MELD-Scores	25
3.4	Mortalität	30
3.4.1	Übersicht.....	30

3.4.2	Univariate Prädiktorenanalyse der Krankenhausmortalität	30
3.4.3	Receiver Operating Characteristic Kurven	30
3.4.4	Multiple Regressionsanalyse von Prädiktoren.....	33
3.4.5	Überlebens-Zeit-Analyse	34
3.5	Anwendung der Prädiktoren auf nicht-COVID-19 Gruppe.....	37
3.5.1	Charakteristika	37
3.5.2	Prädiktoren.....	38
4	DISKUSSION.....	42
4.1	Übersicht der Studienergebnisse	42
4.2	Anwendbarkeit des MELD-Bewertungssystems als prädiktiver Faktor. 43	
4.2.1	COVID-19- vs. Nicht-COVID-19-Patienten	44
4.3	Klinische Relevanz	45
4.4	Limitationen der Studie.....	45
4.5	Schlussfolgerung	45
5	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	46

1 Einleitung

1.1 Akute respiratorische Insuffizienz

1.1.1 Pathophysiologie

Die Funktion des Atmungssystems besteht in einem adäquaten Gasaustausch. Der Sauerstoffaustausch erfordert eine ausreichende Kapazität für die Diffusion durch die Alveolarkapillarmembran zum Lungenkapillarbett. Der Austausch von Kohlendioxid hängt in hohem Maße von einer ausreichenden Belüftung des Lungengewebes ab (Campbell, 1965).

Eine respiratorische Insuffizienz ist dadurch gekennzeichnet, dass die Lunge nicht in der Lage ist, einen ausreichenden Gasaustausch aufrechtzuerhalten. Abhängig vom Zeitrahmen der Entwicklung einer Ateminsuffizienz kann diese als akut oder chronisch klassifiziert werden. Typische Ursachen einer akuten respiratorischen Insuffizienz sind infektiöse Lungenerkrankungen durch Bakterien oder Viren sowie eine Lungenembolie. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine der häufigsten Ursachen für chronische Ateminsuffizienz, weitere wichtige Ursachen sind interstitielle Lungenerkrankungen und herzbedingte Lungenödeme (Larsen, 2021).

Ateminsuffizienz wird häufig anhand der Blutgasanalyse in Typ 1 (Hypoxämie ohne Hyperkapnie) und Typ 2 (Hypoxämie mit Hyperkapnie) eingeteilt. Bei der Ateminsuffizienz Typ 1 führt eine unzureichende Sauerstoffübertragung zu einer niedrigen Sauerstoffkonzentration im Blut (Hypoxämie) bei normalem oder niedrigem Kohlendioxidspiegel. Eine Lungenpathologie verhindert eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Blutes aufgrund einer unzureichenden Alveolar-Kapillar-Membran und/oder eines unzureichenden Lungenkapillarbetts. Zu den Ursachen gehören Lungenödem, akutes Atemnotsyndrom, Lungenentzündung und fibrosierende Alveolitis. Bei Ateminsuffizienz Typ 1 ist die alveoläre Ventilation jedoch ausreichend und das verbleibende normale Lungengewebe reicht aus, um Kohlendioxid zu eliminieren. Bei der Ateminsuffizienz Typ 2 (Hypoxämie mit Hyperkapnie), die am häufigsten durch COPD verursacht wird, ist der Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid beeinträchtigt, da die Alveolarventilation nicht ausreicht, um das durch den Stoffwechsel erzeugte Kohlendioxid abzuatmen, was zu einem Ungleichgewicht der Ventilation, Perfusion und einem erhöhten physiologischen Totraum führt (Campbell, 1965). Eine

unzureichende alveoläre Ventilation kann auf eine geringe Beatmungsanstrengung oder auf die Unfähigkeit, einen erhöhten Beatmungswiderstand zu überwinden, zurückzuführen sein.

1.1.2 Epidemiologie

Eine prospektive Studie auf 72 Intensivstationen aus Berlin, Deutschland, schätzte die Inzidenz akuter respiratorischer Insuffizienz auf 88,6 pro 100.000/Jahr, wobei die Gesamtmortalität während des zweimonatigen Studienzeitraums 42,7 % betrug (Lewandowski et al., 1995).

In einer sehr großen Studie mit 6,4 Millionen Krankenhausentlassungen in den USA wurde die Inzidenz der akuten respiratorischen Insuffizienz mit 137,1 Krankenhauseinweisungen pro 100.000 Einwohner im Alter von über 5 Jahren angegeben (Behrendt, 2000). Bis zum Alter von 85 Jahren stieg die Inzidenz nahezu exponentiell an. Die Krankenhaussterblichkeit nach 31 Tagen betrug 31,4 %, wobei insgesamt 35,9 % der Patienten nie aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten. Signifikante Prädiktoren für die Mortalität waren Alter, Multiorgansystemversagen, chronische Lebererkrankung, „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) und Krebs.

1.1.3 Therapie

Die Behandlung der akuten respiratorischen Insuffizienz zielt darauf ab, den Gasaustausch aufrechtzuerhalten und die zugrundeliegende Ursache zu behandeln.

Bei akuter respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (Hypoxämie) wird die Behandlung im Allgemeinen mit niedrig dosiertem Sauerstoff begonnen, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Blutes aufrechtzuerhalten und das Risiko einer Hypoxämie zu vermeiden. Normalerweise wird Sauerstoff über eine Nasenkanüle zugeführt, bei Bedarf kann dies jedoch auf andere nicht-invasive Beatmungsmethoden mit höherem Gasfluss ausgeweitet werden.

Bei der akuten respiratorischen Insuffizienz Typ 2 (Hypoxämie und Hyperkapnie), bei der die pulmonale Ventilation beeinträchtigt ist, benötigen die Patienten im Allgemeinen eine ausgeweitete Beatmungsbehandlung. Abhängig von der Grunderkrankung und dem

Schweregrad der Ateminsuffizienz sind High-Flow-Nasenkanülen-Oxygenierung und nichtinvasive Überdruckbeatmung weit verbreitet (Fujishima, 2023). Die Richtlinien der European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) empfehlen einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP) bei kardiogenem Lungenödem und eine nichtinvasive Überdruckbeatmung im postoperativen Setting und bei frühem Atemversagen bei immunsupprimierten Patienten (Rochweg et al., 2017). Wenn nichtinvasive Beatmungsmethoden nicht ausreichen, um den Gasaustausch aufrechtzuerhalten, wird der Patient intubiert und eine invasive Überdruckbeatmung wird begonnen. Können die Blutgaswerte trotz optimaler invasiver Beatmung nicht zufriedenstellend ausgeglichen werden, kann als weitere Therapieeskalation die Anlage einer extrakorporalen Membranoxygenierung in Betracht gezogen werden (Westhoff et al., 2023).

Die spezifische Behandlung der akuten respiratorischen Insuffizienz hängt von der zugrundeliegenden Ursache ab und umfasst beispielsweise Antibiotika bei bakterieller Lungenentzündung, antivirale Medikamente bei viraler Lungenentzündung, lokale oder systemische Lyse bei Lungenembolie und Diuretika bei kardialen Lungenödemen.

1.2 Coronavirus-Krankheit-2019

Das SARS-CoV-2-Virus wurde erstmals 2019 in Wuhan, China, identifiziert. Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ausbruch des neuartigen Coronavirus (COVID-19) zu einer globalen Pandemie.

1.2.1 Pathophysiologie

COVID-19 betrifft vor allem die Atemwege. Es wird jedoch zunehmend als systemische Infektionskrankheit anerkannt (Mohamed et al., 2021).

Die Infektion mit SARS-CoV-2 erfolgt durch Bindung des viralen Spike-Proteins an den Angiotensin-Converting-Enzyme-2 (ACE2)-Rezeptor, wodurch das Virus in Wirtszellen, einschließlich Nasen-, Bronchialepithelzellen und Pneumozyten, eindringen kann (Y. Zhu et al., 2023).

Die meisten Fälle von COVID-19 verlaufen selbstlimitierend mit grippeähnlichen Symptomen, wobei infizierte Personen in der Lage sind, eine starke und frühe Immunantwort aufzubauen, um die Virusreplikation zu begrenzen und eine Ausbreitung auf die unteren Atemwege zu verhindern (Y. Zhu et al., 2023). Bei einigen Patienten kann die Unfähigkeit, eine solche immunologische Reaktion auszulösen, jedoch zu einer unkontrollierten Virusreplikation führen, die wiederum zu einer schweren akuten Lungenentzündung oder einer längeren systemischen Erkrankung einschließlich Virämie, übermäßiger Entzündung, Versagen mehrerer Organe und sogar zum Tod führt (Y. Zhu et al., 2023).

Eine schwere Infektion der unteren Atemwege mit dem SARS-Cov-2-Virus in Verbindung mit einer gestörten Immunantwort, die zu einer hohen Entzündungsaktivität und Lungenschäden führt, kann zum akuten Atemnotsyndrom (ARDS, acute respiratory distress syndrome) führen (N. Zhu et al., 2020). ARDS ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die mit beidseitigen Lungeninfiltraten und einem unzureichenden Gasaustausch in der Lunge einhergeht. Die Pathophysiologie von ARDS umfasst eine Erhöhung der mikrovaskulären Durchlässigkeit der Lunge mit daraus resultierendem Lungenödem aufgrund von Gewebeerletzungen und Störungen der vaskulären Regulierungsmechanismen. ARDS wurde ursprünglich als Funktionsstörung eines einzelnen Organs beschrieben, wird heute jedoch als Teil eines Syndroms des Versagens mehrerer Organe eingeordnet (Fujishima, 2023).

1.2.2 Epidemiologie

Ohne vorherige Immunität des Wirts konnte sich das SARS-CoV-2-Virus schnell in der Bevölkerung verbreiten. Seit Beginn der COVID-19-Pandemie ist ein erheblicher Teil der Menschen weltweit mit SARS-CoV-2 infiziert. Es sind mehrere Varianten (Alpha, Beta, Gamma, Delta und Omicron) entstanden, von denen viele im Vergleich zum ursprünglichen Stamm eine höhere Infektiosität aufweisen (Thakur & Ratho, 2022).

Die globale COVID-19-Pandemie hat sowohl für die Weltgesundheit als auch für die Weltwirtschaft beispiellose Verwüstungen angerichtet. Bisher wurden mehr als 750 Millionen bestätigte Fälle von COVID-19 gemeldet, mit rund 7 Millionen Todesfällen (Y. Zhu et al., 2023). Die gepoolte Gesamtprävalenz von COVID-19-induziertem ARDS bei COVID-19-Patienten wird auf etwa 32 % geschätzt (Azagew et al., 2023).

Am 5. Mai 2023 erklärte die WHO, dass COVID-19 kein international besorgniserregender Gesundheitsnotstand mehr sei (Sarker et al., 2023). Dennoch bleiben Herausforderungen bestehen, darunter Ungleichheiten bei der Impfstoffverteilung, Bedenken hinsichtlich neuer Varianten und Zurückhaltung bei der Impfung. Kontinuierliche Forschung und globale Zusammenarbeit sind von entscheidender Bedeutung, um die gesundheitlichen und wirtschaftlichen Auswirkungen von COVID-19 weiterhin abzumildern.

1.2.3 Therapie

Die Behandlung von COVID-19 hat sich seit Beginn der Pandemie erheblich weiterentwickelt, da das Wissen über das Virus und die Krankheit zugenommen hat und klinische Studien durchgeführt wurden.

Prävention ist ein zentrales Ziel und die Entwicklung wirksamer Impfstoffe und weltweiter Impfprogramme haben eine Schlüsselrolle bei der Eindämmung der Ausbreitung von COVID-19 gespielt. Mehrere Impfstoffe haben sich nachweislich als wirksam bei der Verringerung der Übertragung und der Vorbeugung schwerer Erkrankungen erwiesen (Polack et al., 2020).

Eine leichte selbstlimitierende Erkrankung wird im Allgemeinen durch Ruhe, ausreichende Flüssigkeitsaufnahme und symptomatische Behandlungen wie Analgetika, Antipyretika und nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente behandelt.

Mittlerweile sind eine Reihe von Immunmodulatoren und antiviralen Mitteln erhältlich, die sowohl in nicht schweren als auch in schweren Fällen eingesetzt werden. Zum Beispiel monoklonale Antikörperkombinationen, die auf die Neutralisierung des Virus abzielen (Casirivimab und Imdevimab; Bamlanivimab und Etesevemab) und antivirale Kombinationen, die auf die Virusreplikation abzielen (Nirmatrelvir und Ritonavir, Molnupiravir und Remdesivir) (Orth et al., 2023).

Für Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung werden Kortikosteroide und Mittel zur Kontrolle der übermäßigen Entzündung im Zusammenhang mit dem Zytokinfreisetzungssyndrom (IL-6R- und JAK-Inhibitoren) empfohlen. Um thromboembolischen Komplikationen vorzubeugen, können auch Antikoagulanzen verabreicht werden. Bei Patienten mit schlechtem Lungengasaustausch ist eine

unterstützende Sauerstofftherapie, bei COVID-19-Patienten mit ARDS sind Intubation und mechanische Beatmung erforderlich. Wenn die mechanische Beatmung zur Einhaltung ausgeglichener Blutgase nicht ausreicht, profitieren einige Patienten von einer extrakorporalen Membranoxygenierung (N. Zhu et al., 2020).

1.3 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) umfasst die kontinuierliche Entnahme von venösem Blut aus dem Körper, die extrakorporale Sauerstoffanreicherung und Entfernung von Kohlendioxid durch eine Membran sowie die Rückführung von sauerstoffhaltigem Blut in den Kreislauf des Patienten (Combes, Schmidt, et al., 2020).

1.3.1 Geschichte und Entwicklung

Erste Experimente zur Sauerstoffanreicherung des Blutes außerhalb des Körpers wurden in den 1950er Jahren durchgeführt. In den frühen 1970er Jahren wurde eine ECMO erstmals beim Menschen eingesetzt. Umfangreiche Untersuchungen eines Pioniers auf diesem Gebiet, Dr. Robert Bartlett, zielten darauf ab, eine Methode zur sicheren Sauerstoffanreicherung von Blut außerhalb des Körpers zu entwickeln, um Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz zu unterstützen, bei denen die mechanische Beatmung nicht ausreichte, um einen adäquaten Gasaustausch zu erreichen (Bartlett et al., 2024). Seitdem wurden ECMO-Anlagen und -Verfahren weiterentwickelt und verfeinert.

1.3.2 Indikationen

Die ECMO ist eine lebenserhaltende Option für Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz, die auf herkömmliche mechanische Beatmung nicht ausreichend ansprechen. Zu den wichtigsten Indikationen für eine ECMO gehören schweres ARDS, unkontrollierte Hyperkapnie, Herzinsuffizienz und postoperative Unterstützung nach kardiopulmonalem Bypass (Combes, Schmidt, et al., 2020). Dabei wird die ECMO je nach Indikation in einer veno-venösen oder einer veno-arteriellen Konfiguration angelegt.

Eine systemische Überprüfung von Studien zu ECMO bei Patienten mit schwerem ARDS (darunter zwei große randomisierte Studien, die CESAR- und EOLIA-Studien) zeigte eine signifikant niedrigere 90-Tage-Mortalität bei den mit ECMO-behandelten Patienten im Vergleich zur konventionellen Behandlung (Combes, Peek, et al., 2020). Der weit verbreitete Einsatz von ECMO kann jedoch dadurch eingeschränkt werden, dass es sich um eine technisch komplexe und ressourcenintensive Behandlung mit potenziellen Risiken wie Blutungen, Infektionen und Kreislaufproblemen handelt (Combes, Schmidt, et al., 2020).

Die ECMO wurde auch erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit ARDS im Zusammenhang mit COVID-19 eingesetzt, mit ähnlichen Ergebnisvorteilen wie bei Patienten mit Nicht-COVID-19-ARDS (Li et al., 2021; Ramanathan et al., 2020; Schmidt et al., 2020). Eine internationale Kohortenstudie berichtete von einer 90-Tages-Überlebensrate von 63 % bei Patienten mit COVID-19, die eine veno-venöse ECMO erhielten (Barbaro et al., 2020). Die ECMO wurde auch erfolgreich bei der Behandlung bestimmter Patientengruppen mit COVID-19-bedingtem ARDS eingesetzt, beispielsweise bei schwangeren Frauen und pädiatrischen Patienten, sowie als Überbrückung zu einer Lungentransplantation bei Patienten mit anhaltendem und irreversiblen Atemversagen (Alessandri et al., 2023).

1.3.3 Outcome-Prädiktoren bei ECMO und ARDS

mehrere Bewertungssysteme wurden erarbeitet, um das Überleben von Patienten vorherzusagen, die wegen ARDS eine ECMO erhalten, beispielsweise der ECMOnet-Score (Pappalardo et al., 2013), der PRESERVE Score (Schmidt et al., 2013), der RESP Score (Schmidt et al., 2014), der Roch-Score (Roch et al., 2014), und der PRESET Score (Hilder et al., 2017).

Zu den für den ECMOnet-Score identifizierten Parametern gehören die Dauer des Krankenhausaufenthalts vor ECMO, Bilirubin, Kreatinin, Hämatokritwerte und der mittlere arterielle Druck. Der ECMOnet-Score wurde speziell für Patienten mit Influenza A (H1N1)-assoziiertem ARDS entwickelt und zeigt tatsächlich Berichten zufolge einen besseren Vorhersagewert bei H1N1-Patienten (AUC 0,79, $p=0,045$) als bei ARDS-Patienten insgesamt (AUC 0,69, $p=0,001$) (Hilder et al., 2017).

Der PRESERVE-Score umfasst acht prä-ECMO-Parameter: Alter, Body-Mass-Index, immungeschwächter Status, Durchführung einer Bauchlage, Tage der maschinellen Beatmung, Sepsis-bedingte Organversagensbewertung, Plateaudruck und positiver endexpiratorischer Druck. Beim Vergleich der Bewertungssysteme bei ARDS-Patienten unter ECMO erwies sich der PRESERVE-Score jedoch nicht als signifikanter Diskriminator für das Outcome (Hilder et al., 2017).

Der RESP-Score umfasst ein ähnlich breites Spektrum an prä-ECMO-Faktoren wie PRESERVE, einschließlich Alter, immungeschwächter Status, Dauer der maschinellen Beatmung vor ECMO, Diagnose, Funktionsstörung des Zentralnervensystems (ZNS), akute extrapulmonale Infektion, neuromuskuläre Blockade oder Stickstoff Anwendung, Bikarbonat-Infusion, Herzstillstand, PaCO₂ und inspiratorischer Spitzendruck. Im Vergleich der Bewertungssysteme war RESP ein signifikanter Score, aber mit einer AUC von nur 0,64 kann die klinische Relevanz in Frage gestellt werden (Hilder et al., 2017).

Der Roch-Score umfasst das Alter, den SOFA-Score für die Organfunktion und die Diagnose einer Influenza-Pneumonie. Der Roch-Score konnte in der Studie zum Vergleich von Scoring-Systemen (Hilder et al., 2017) auch keine signifikante Diskriminierung für die Mortalität nachweisen, und der SOFA wurde aufgrund von Fortschritten in der intensivmedizinischen Überwachung und Behandlung als veraltet angefochten (Moreno et al., 2023).

Der PRESET-Score basiert auf dem mittleren arteriellen Druck, der Laktatkonzentration, dem pH-Wert, der Thrombozytenkonzentration und den Krankenhaustagen vor ECMO, und zeigt eine mäßige Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden bei ARDS-Patienten, die ECMO erhalten (AUC 0,7, p=0,008) (Hilder et al., 2017).

Die Bewertungssysteme, die reproduzierbar gezeigt haben, dass sie die Mortalität bei ARDS-Patienten unter ECMO unterscheiden, konzentrieren sich nicht auf die Nieren- oder Leberfunktion, häufige Manifestationen von Multiorganversagen im Zusammenhang mit ARDS, insbesondere bei COVID-19-assoziiertem ARDS. Es scheint auch, dass die Unterscheidungskraft oder ein Bewertungssystem möglicherweise nicht über die zugrunde liegende Pathologie hinweg verallgemeinert werden kann, beispielsweise beim ECMOnet-Score und beim H1N1-bezogenen ARDS, und im Fall des RESP-Scores, der nachweislich das Überleben bei Nicht-COVID-19 Patienten, aber nicht bei COVID-19-ARDS voraussagt (Pratt et al., 2023). Daher besteht die Notwendigkeit,

Scoring-Systeme speziell bei COVID-19-Patienten mit ARDS und ECMO zu evaluieren, die das bei dieser Krankheit häufig beobachtete Multiorganversagen berücksichtigen.

1.4 MELD-Score

1.4.1 Definition und Geschichte

Der Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-Score wurde in den frühen 2000er Jahren entwickelt, um das Überleben von Patienten mit Leberzirrhose vorherzusagen, die sich einem transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt unterziehen (Trivedi, 2022). Aufgrund seiner Vorhersagekraft im Vergleich zu anderen Bewertungssystemen seiner Zeit wurde es 2002 vom United Network for Organ Sharing (UNOS) für die Priorisierung von Patienten auf der Warteliste für Lebertransplantationen zugelassen (Brown et al., 2002).

Der ursprüngliche MELD-Score umfasste drei Komponenten: Bilirubin, International Normalized Ratio (INR) und Kreatinin, um sowohl Nieren- als auch Leberfunktionsstörungen zu berücksichtigen (Kamath et al., 2001). Als nachgewiesen wurde, dass Serumnatrium (Na) ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei Zirrhose ist, wurde Serumnatrium zum ursprünglichen MELD-Score-Modell hinzugefügt, was zu MELD Na führte (Biggins et al., 2006) mit verbesserter Aussagekraft als Mortalitätsvorhersage gegenüber dem Originalmodell (Kim et al., 2008). Anschließend wurde eine Version ohne den INR (MELD XI) für Patienten unter Antikoagulationstherapie entwickelt (Heuman et al., 2007). (Tabelle 1).

Tabelle 1. Übersicht unterschiedlicher MELD Scores

Variable	MELD (Kamath et al., 2001)	MELD Na (Biggins et al., 2006)	MELD XI (Heuman et al., 2007)
Bilirubin	x	x	x
INR	x	x	
Kreatinin	x	x	x
Natrium		x	

Legende: INR = International normalized ratio. MELD = Model for end-stage liver disease. Na = Natrium.

Die letzte Version des MELD-Scores (MELD 3.0) stammt aus dem Jahr 2021 und wurde entwickelt, um die Geschlechterungleichheit des MELD Na für die Warteliste für Transplantationen zu beseitigen. Variablen für weibliches Geschlecht und Serumalbumin wurden hinzugefügt, mit dem Ergebnis, dass 8,8 % der Patienten neu klassifiziert wurden, was ihre Chancen auf eine Transplantation verbesserte, insbesondere Frauen (Kim et al., 2021).

1.4.2 Anwendungsbereiche

Im Jahr 2013 wurde erstmals berichtet, dass der MELD-Score ein guter Vorhersagefaktor für die 30-Tage-Mortalität bei Patienten ist, die sich einer Herzoperation unterziehen, sowohl mit als auch ohne vorbestehender Lebererkrankung (Tripathi et al., 2013).

Der MELD-Score wird derzeit zur Risikostratifizierung, vor einer Herzoperation empfohlen. Eine aktuelle Studie zeigt eine postoperative Mortalität bei Patienten mit MELD < 10 von 4,6 % gegenüber 17,5 % für einen MELD-Score von 10–19 und 31,2 % für ≥ 20 (Pathare et al., 2023).

Mehrere weitere Studien unterstrichen die positive Vorhersagekraft des MELD-Bewertungssystems nach Herzoperationen und bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation sowie bei Patienten unter veno-arterieller ECMO wegen schwerer akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (Ayers et al., 2020; Chen et al., 2018; Critsinelis et al., 2018; Sandrio et al., 2023; Sern Lim, 2016; Wernly et al., 2017).

Eine im Jahr 2021 veröffentlichte Studie zeigte, dass MELD bei Patienten mit ARDS, die sich einer veno-venösen ECMO unterziehen, einen prognostischen Wert hat, wobei ein höherer MELD-Score signifikant mit einer erhöhten postoperativen Mortalität verbunden ist (HR 1,35, 95 %-KI 1,07–2,75) (Watanabe et al., 2021).

Der MELD-Score hängt von Variablen ab, die in der klinischen Standardpraxis leicht verfügbar sind, und stellt einen leicht zu berechnenden Score von prognostischer Relevanz bei kritisch kranken Patienten mit ARDS und ECMO dar. Über die Anwendbarkeit des MELD-Scores als prädiktiver Faktor für das Ergebnis bei COVID-19-bedingtem ARDS bei ECMO wurde bisher nicht berichtet.

1.5 Ziele der Arbeit

Die sorgfältige Auswahl von Patienten vor Beginn einer ECMO-Therapie ist aus einer Vielzahl von Perspektiven von entscheidender Bedeutung. Die ECMO-Therapie stellt eine hochkomplexe, invasive Behandlungsmethode dar, die erhebliche finanzielle Kosten und den Einsatz erheblicher medizinischer Ressourcen erfordert. Angesichts dieser Herausforderungen ist es essenziell, eine gründliche Abwägung zwischen den potenziellen Risiken und Nebenwirkungen der Therapie sowie dem erwarteten Nutzen und der Verbesserung der klinischen Ergebnisse für den Patienten vorzunehmen. Ein zentraler Aspekt dieser Entscheidung ist der Wille des Patienten, der jedoch in akuten Situationen, wie etwa bei einer raschen Verschlechterung der Atemfunktion, nicht immer verlässlich ermittelt werden kann. Dies stellt eine besondere Herausforderung dar, da der Patientenwille in der medizinischen Ethik und Praxis eine maßgebliche Rolle spielt.

Die Betreuung von Patienten, die sich einer ECMO-Therapie unterziehen, kann zudem für das medizinische und pflegerische Personal eine erhebliche Belastung darstellen. Diese Belastung resultiert nicht nur aus der Komplexität der Behandlung, sondern auch aus den emotionalen und psychischen Anforderungen, die mit der Betreuung schwerkranker Patienten einhergehen. Auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive ist es sinnvoll, die ECMO-Therapie gezielt bei den Patienten einzusetzen, bei denen eine signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes erwartet werden kann. Dieser gesundheitsökonomische Aspekt gewinnt vor dem Hintergrund eines zunehmenden Kostendrucks und einer wachsenden Knappheit an qualifiziertem Personal im Gesundheitswesen immer mehr an Bedeutung.

Obwohl die ECMO-Therapie in bestimmten Situationen lebensrettend sein kann, fehlen nach wie vor weitgehend klare und objektive Kriterien zur genauen Abschätzung der Erfolgsaussichten dieser Behandlung. In der klinischen Praxis beruht die Entscheidung, eine ECMO-Therapie einzuleiten, häufig auf einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen verschiedenen medizinischen Fachrichtungen. Diese Kooperation ermöglicht es, die Expertise und Perspektiven mehrerer Disziplinen zu bündeln und so fundierte Entscheidungen zu treffen. In diesem interdisziplinären Rahmen können klinische Scores eine wertvolle Unterstützung bieten, insbesondere bei schwierigen therapeutischen Entscheidungen. Ihre Objektivität und wissenschaftliche Grundlage machen sie zu einem

potenziellen Instrument, das dabei helfen kann, die Entscheidungsfindung zu objektivieren und zu verbessern.

Allerdings ist es unerlässlich, dass vor der breiten Anwendung dieser klinischen Scores in der Praxis ausreichende Evidenz vorliegt, um ihre Wirksamkeit und Zuverlässigkeit zu bestätigen. Nur so kann sichergestellt werden, dass diese Instrumente in der Lage sind, valide und nützliche Prognosen zu liefern, die die klinische Praxis bereichern.

In diesem Kontext verfolgt die vorliegende Arbeit folgende Ziele:

1. Es soll untersucht werden, welche Vorhersagekraft die verschiedenen MELD-Scores in Bezug auf die Krankenhausmortalität bei Patienten mit COVID-19, die eine ECMO-Therapie erhalten, aufweisen. Dies ist von besonderem Interesse, da die COVID-19-Pandemie neue Herausforderungen für die intensivmedizinische Versorgung aufgeworfen hat.
2. Es wird analysiert, ob zusätzliche Patientenmerkmale identifiziert werden können, die die Vorhersagekraft eines auf MELD basierenden Prognosemodells bei COVID-19-Patienten unter ECMO-Therapie verbessern könnten. Dies könnte dazu beitragen, die Präzision und Aussagekraft der Prognosen weiter zu steigern.
3. Schließlich wird geprüft, ob ein MELD-basiertes Prognosemodell auch bei Patienten ohne COVID-19, die einer ECMO-Therapie unterzogen werden, anwendbar ist. Diese Fragestellung ist relevant, um zu klären, ob die Erkenntnisse und Modelle, die im Zusammenhang mit COVID-19 gewonnen wurden, auf andere Patientengruppen übertragbar sind.

2 Material und Methoden

2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums

Diese Arbeit erhielt am 26.08.2021 ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studien-Nr.: 2021-1630_1). Am 18.08.2023 wurde ein Amendment bezüglich einer Kontrollgruppe mit ECMO-pflichtigen COVID-19-negativen Patienten von der Ethikkommission angenommen.

2.2 Patienten

Eine Gruppe von COVID-19-Patienten, welche in unserer Klinik von März 2020 bis Mai 2021 eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erhielten, wurden in die Studie einbezogen. Zusätzlich dazu wurde eine Gruppe von Nicht-COVID-19-Patienten mit ARDS unter ECMO analysiert, um die breitere Anwendbarkeit der Ergebnisse zu bewerten. Die Nicht-COVID-19 Patienten wurden nicht mit den COVID-19-Patienten abgeglichen, um eine typische Darstellung von ARDS einer anderen Ursache als COVID-19 sicherzustellen, die in unserer Klinik eine veno-venöse ECMO erfordert.

2.3 Studiendesign

Die Single-Center-Studie war retrospektiv angelegt. Die notwendigen Patientendaten stammen aus der Klinik der kardiovaskulären Chirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf. Alle Daten waren vor Beginn der Studie verfügbar und abrufbar und wurden zur Analyse anonymisiert und in numerischer Reihenfolge geordnet.

Als Datengrundlage für das Statistik-Programm, wurde eine Excel-Tabelle genutzt. Diese wurde bei der Datenerhebung in der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der UKD erstellt.

Die Excel-Tabelle wurde mit Daten gefüllt, darunter Patientenmerkmale wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Anamnese, Beatmungsparameter, Bauchlagerung, ECMO, Laborergebnisse für die MELD-Scores, und Outcome-Daten wie Tod oder Datum der Entlassung aus dem Krankenhaus.

Die MELD-Scores wurden anhand von Laborwerten berechnet, die vor Beginn der ECMO aufgezeichnet wurden. Zur Berechnung der Scores wurden etablierte und validierte Formeln verwendet. (Tabelle 2).

Tabelle 2. Formel zur Berechnung der MELD-Scores

Score	Formel
MELD (Kamath 2001)	$3,78 \times \log_e(\text{Bilirubin in mg/dL}) + 11,20 \times \log_e(\text{INR}) + 9,57 \times \log_e(\text{Kreatinin in mg/dL}) + 6,43$ (konstant)
MELD Na (Biggins 2006)	MELD Score + 1,59 (135 - Na)
MELD XI (Heuman 2007)	$5,11 \times \log_e(\text{Bilirubin in mg/dL}) + 11,76 \times \log_e(\text{Kreatinin in mg/dL}) + 9,44$ (konstant)

Legende: INR = International normalized ratio. MELD = Model for end-stage liver disease. Na = Natrium. Kommentar: Wenn eine Variable <1,0 ist, wird der Wert 1,0 zugewiesen, um negative Bewertungen zu vermeiden; Kreatininwert = 4, wenn Kreatinin > 4,0 mg/dl oder > 2 Dialysebehandlungen innerhalb der letzten 7 Tage oder 24 Stunden kontinuierlicher Hämodialyse innerhalb der letzten 7 Tage.

2.4 Erhobene Patientendaten

Die erhobenen Patientendaten vor der ECMO-Anlage umfassten Alter, Geschlecht, BMI, Anamnese, Datum des ersten Auftretens von COVID-19-Symptomen, Datum der stationären Aufnahme im Krankenhaus, Datum des Beginns der nicht-invasiven Beatmung und des Beginns der invasiven Beatmung und die Durchführung einer Bauchlagerung. Die Zeitdauer unterschiedlicher Variablen, zum Beispiel die Dauer der invasiven Beatmung, wurden anhand der Daten berechnet. Die erhobenen ECMO-bezogenen Daten umfassten das Datum der Anlage, die Konfiguration der ECMO-Kanülen, das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer zusätzlichen arteriellen Kanüle und das Datum einer allfälligen Entwöhnung von der ECMO.

Für die MELD-Scores wurden die prä-ECMO Laborparameter erhoben, welche im Rahmen der Blutentnahme bei der stationären Aufnahme verfügbar waren.

2.5 Statistische Analyse

Deskriptive Statistiken für normalverteilte quantitative Variablen werden als Mittelwerte mit Standardabweichung zusammengefasst. Bei verzerrten Daten wird der Median gezeigt. Kategorische Daten werden mit Proportionen dargestellt. Die Rangkorrelation nach Spearman wurde verwendet, um die Beziehung zwischen nicht normalverteilten quantitativen Variablen zu analysieren. Die Auswirkung klinischer Variablen auf die Krankenhaussterblichkeit wurde anhand eines schrittweisen Ansatzes bewertet. In der ersten Analyse wurden der Chi-Quadrat-Test, der Mann-Whitney-U-Test und der Student-t-Test verwendet, um grobe Unterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden zu bewerten. Für statistisch signifikante quantitative Variablen wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) für die Unterscheidungskraft verwendet, wobei die entsprechende Fläche unter der Kurve (AUC) mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert und die optimalen Grenzwerte mithilfe des Youden-Index ermittelt wurden.

Statistisch signifikante Variablen wurden zur weiteren Analyse in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell für COVID-19-Patienten zusammengefasst. Die Modellgenauigkeit wurde durch den Vergleich des vorhergesagten Ergebnisses mit dem tatsächlichen Ergebnis bewertet. Das Modell wurde auf eine Kontrollgruppe angewendet, um die Anwendbarkeit auf Nicht-COVID-19-Patienten unter ECMO zu bewerten. Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ ermittelt. Die Analyse und Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistiksoftware R, Version 4.3.2 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

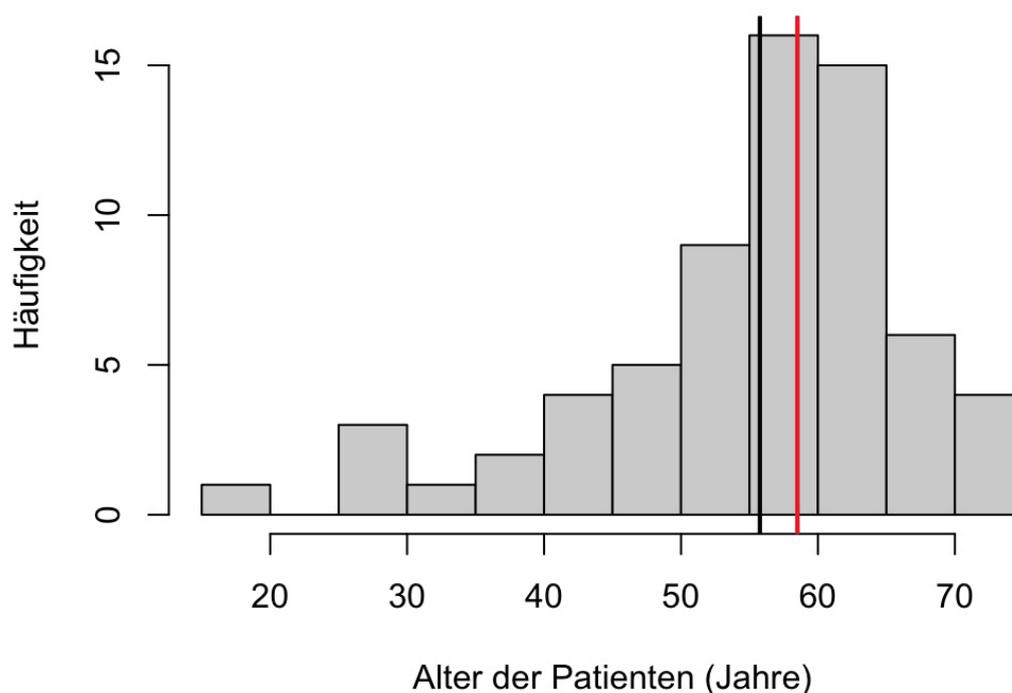
3 Ergebnisse

3.1 COVID-19 Patientendaten

3.1.1 Charakterisierung der Kohorte bei Aufnahme

Insgesamt wurden 66 Patienten mit COVID-19 unter ECMO in die Analyse einbezogen. Die Altersspanne der Patienten reichte von 19 bis 74 Jahre. Das Alter zeigte eine linksschiefe Verteilung (Schiefe = -1,08) mit einem Median von 58,5 Jahren und einem Durchschnitt von 55,8 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 11,6$ Jahren (Abbildung 1). Die Abwesenheit einer Normalverteilung des Alters wurde auch mit dem Shapiro-Wilk Test bestätigt ($p < 0,001$).

Abbildung 1. Histogramm des Patientenalters

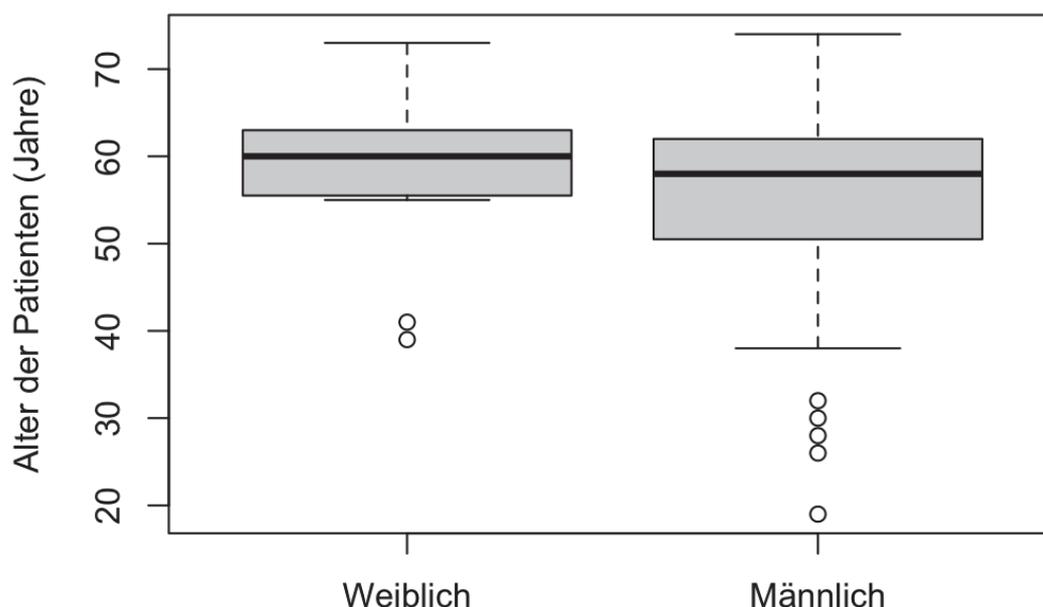


Legende: Schwarze Linie = Durchschnitt. Rote Linie = Median.

Von den 66 Patienten waren 55 (83,3 %) männlich und 11 (16,7 %) weiblich. Das Alter zeigte bei den weiblichen Patienten eine Normalverteilung (Schiefe = -0,61; Shapiro-Wilk Test $p = 0,24$) und bei den männlichen Patienten eine linksschiefe Verteilung (Schiefe = -1,09; Shapiro-Wilk Test $p < 0,001$). Das Alter unterschied sich nicht

signifikant zwischen den Geschlechtern ($p = 0,52$ im nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test) (Abbildung 2).

Abbildung 2. Box-Plot des Alters nach Geschlecht

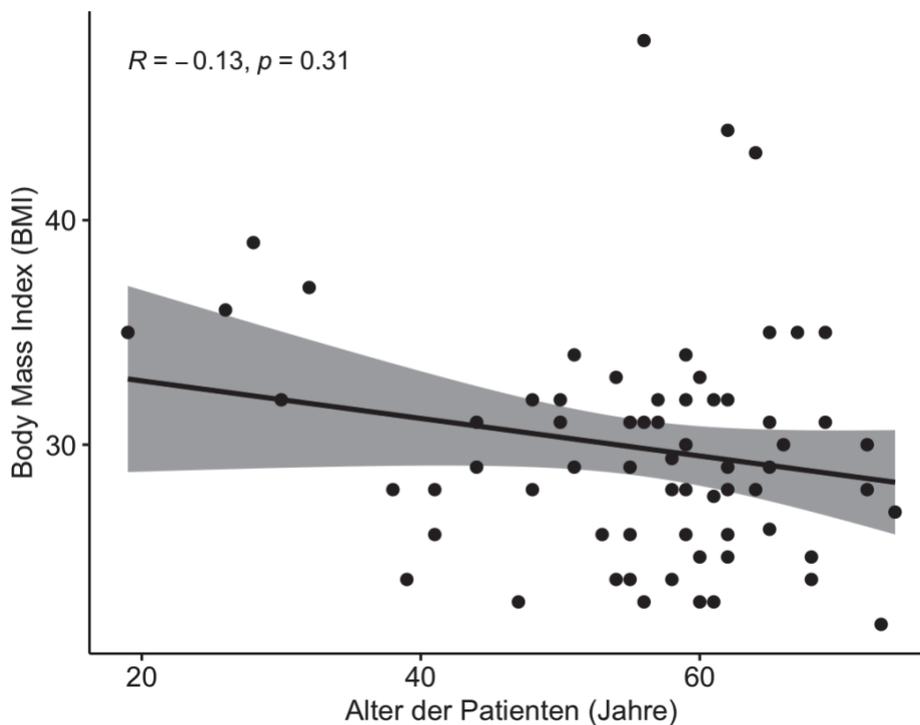


Legende: Graue Box = Bereich, in welchem 50 % der Werte liegen, jeweils nach oben und unten begrenzt durch das obere und untere Quartil. Antennen = Werte bis zum 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. Kreise = Ausreißer. Schwarze dicke Linie = Median.

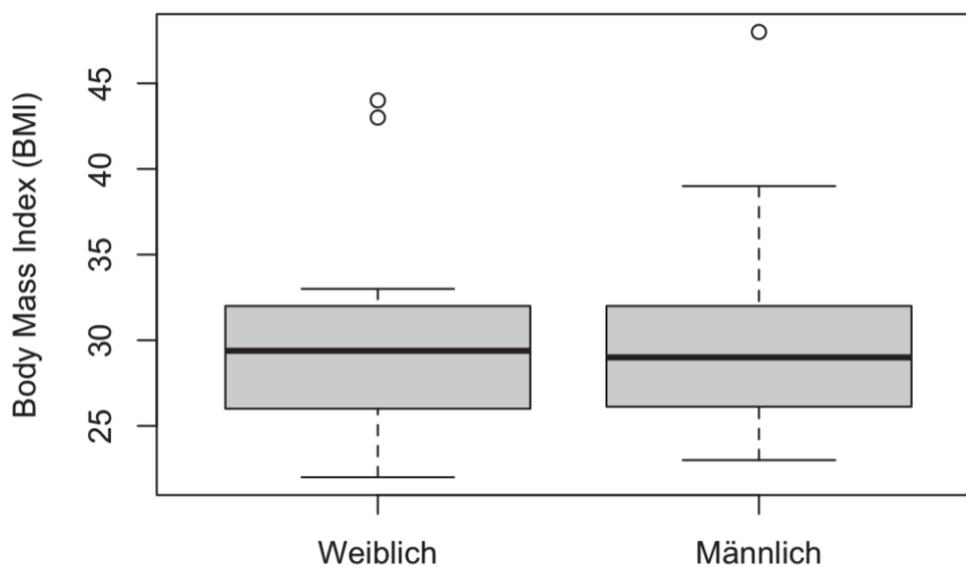
Mit einem BMI von 25 oder mehr waren 84,9 % der Patienten übergewichtig. Dabei zeigte der BMI in der gesamten Kohorte eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 1,10; Shapiro-Wilk Test $p < 0,001$) mit einem Maximalwert von 48. Es gab in der Kohorte keine untergewichtigen Patienten und der Mindestwert war 22. Der BMI und das Alter zeigten keine gegenseitige Abhängigkeit (Korrelationskoeffizient nach Spearman = -0,13 mit $p = 0,31$) (Abbildung 3). Der BMI war zwischen den männlichen und weiblichen Patienten nicht unterschiedlich (

Abbildung 4).

Bei den Komorbiditäten war die arterielle Hypertonie mit einer Prävalenz von 45,5 % in der Kohorte am häufigsten. Unter einem Diabetes mellitus litten 18,2 % der Patienten. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung war bei 10,6 % der Patienten diagnostisch vorbekannt und ein kleiner Anteil der Patienten von 4,5 % hatte eine positive Raucheranamnese mit aktivem Nikotinkonsum. Unverzüglich vor ECMO-Anlage zeigten 16,7 % eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit (Tabelle 3).

Abbildung 3. Streudiagramm der Variablen Body-Mass-Index und Patientenalter

Legende: Schwarze Linie = Korrelationslinie. Schwarze Punkte = Patienten. Grauer Bereich = 95 %-Konfidenzintervall der Korrelationslinie. R = Koeffizient nach Spearman für nicht normalverteilte Werte.

Abbildung 4. Box-Plot des BMI nach Geschlecht

Legende: Graue Box = Bereich, in welchem 50 % der Werte liegen, jeweils nach oben und unten begrenzt durch das obere und untere Quartil. Antennen = Werte bis zum 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. Kreise = Ausreißer. Schwarze dicke Linie = Median.

Tabelle 3. Anamnestische Daten der Patientenkohorte

Anamnese bei Aufnahme	Alle Patienten (n = 66)
Arterielle Hypertonie (%)	45,5
Diabetes mellitus (%)	18,2
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz (%)	16,7
COPD (%)	10,6
Nikotinabusus (%)	4,5
Hyperlipidämie (%)	4,5
Koronare Herzkrankheit (%)	4,5
Zustand nach Reanimation (%)	3,0
Zustand nach Myokardinfarkt (%)	1,5

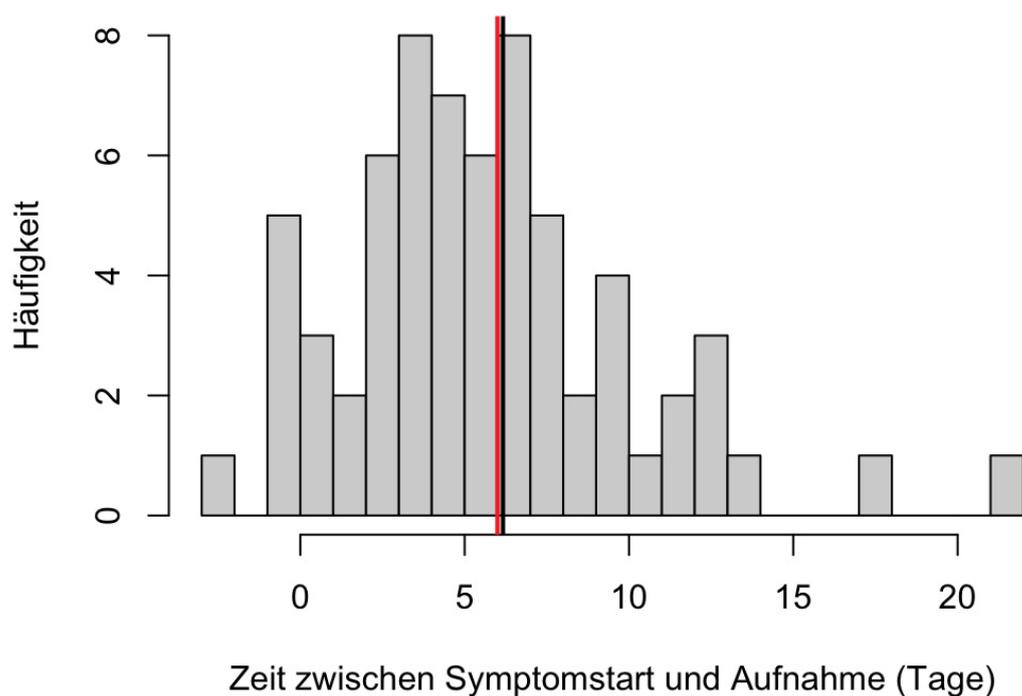
Legende: COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

3.1.2 COVID-19 Symptome und Verlauf

Patienten wurde im Durchschnitt $6,2 \pm 4,4$ Tage nach dem ersten Auftreten von COVID-19 Symptomen stationär aufgenommen. Bei einem Patienten (1,5 %) entwickelten sich die Symptome 3 Tage nach stationärer Aufnahme für eine andere Ursache. Bei allen anderen 65 Patienten waren COVID-19 Symptome der Aufnahmegrund. Die maximale Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Aufnahme betrug 22 Tage. Dabei zeigte die Zeitdauer eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 0,89; Shapiro-Wilk Test $p = 0,009$) (Abbildung 5). Männliche und weibliche Patienten zeigten keinen Unterschied bezüglich der Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Aufnahme (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,35$).

Von allen Patienten erhielten 57 (86,4 %) eine Therapie mittels nicht-invasiver Beatmung (NIV), die bei 37 Patienten (56,1 %) bereits am Aufnahmetag begonnen wurde. Das Durchführen einer NIV-Therapie zeigte keinen Zusammenhang mit dem Patientenalter (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,41$), dem Geschlecht ($p = 0,88$ mit Chi-Quadrat = 0,024) oder mit dem BMI (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,63$). Die NIV-Therapie korrelierte mit keiner der erhobenen gesundheitsbezogenen Patientendaten bei Aufnahme (

Tabelle 4).

Abbildung 5. Histogramm des Zeitraums zwischen Symptomstart und Aufnahme

Legende: Schwarze Linie = Durchschnitt. Rote Linie = Median.

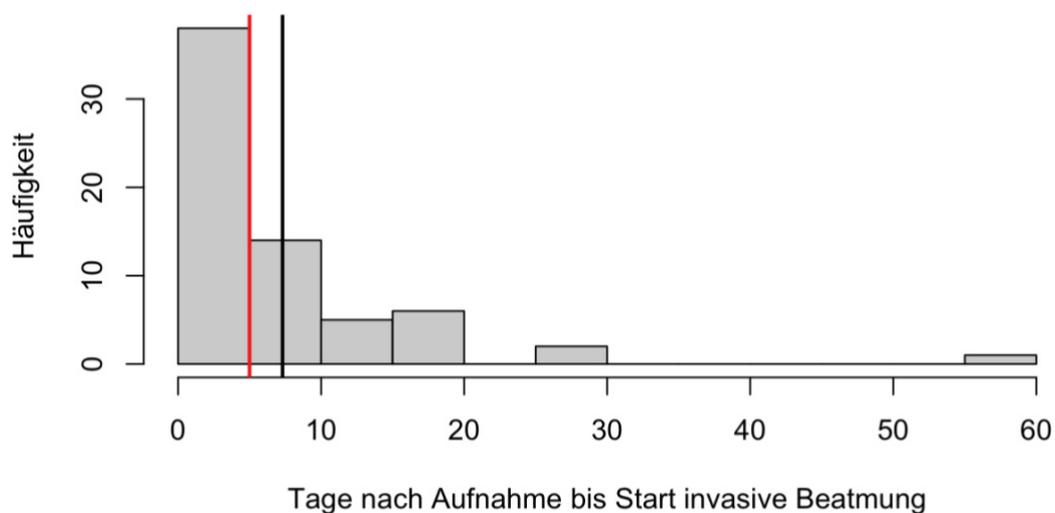
Tabelle 4. Analyse gesundheitsbezogener Patientendaten mit und ohne NIV-Therapie

Anamnese Charakteristika	NIV (n = 57)	Keine NIV (n = 9)	Chi Quadrat	p-Wert
Arterielle Hypertonie (%)	29 (50,9 %)	1 (11,1 %)	4,409	0,046*
Diabetes mellitus (%)	12 (21,0 %)	0 (0,0%)	1,377	0,241
Dialysepflichtige NI (%)	9 (15,8 %)	2 (22,2 %)	0,000	1,000
COPD (%)	6 (10,5 %)	1 (11,1 %)	0,000	1,000
Nikotinabusus (%)	2 (3,5 %)	1 (11,1 %)	0,006	0,940
Hyperlipidämie (%)	3 (5,3 %)	0 (0,0%)	0,000	1,000
Zustand nach Reanimation (%)	1 (1,7 %)	1 (11,1 %)	0,155	0,693
Zustand nach Myokardinfarkt (%)	0 (0,0 %)	1 (11,1 %)	0,959	0,327

Legende: *Signifikant bei einem Signifikanzniveau $p < 0,05$. Chi Quadrat = Pearson's Chi Quadrat Testung. COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. NI = Niereninsuffizienz. Aufgrund der beobachtenden Eigenschaft der Studie wurde keine Korrektur für multiples Testen wie zum Beispiel nach Bonferroni vorgenommen.

Alle 66 Patienten wurden während des Aufenthalts invasiv beatmet. Die invasive Beatmung wurde durchschnittlich $7,3 \pm 8,9$ Tage nach der Aufnahme gestartet (Median = 5,0 Tage) und die Variable zeigte eine stark rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 2,85). (Abbildung 6). Die maximale Zeitdauer zwischen der Aufnahme und dem Start der invasiven Beatmung betrug 56 Tage.

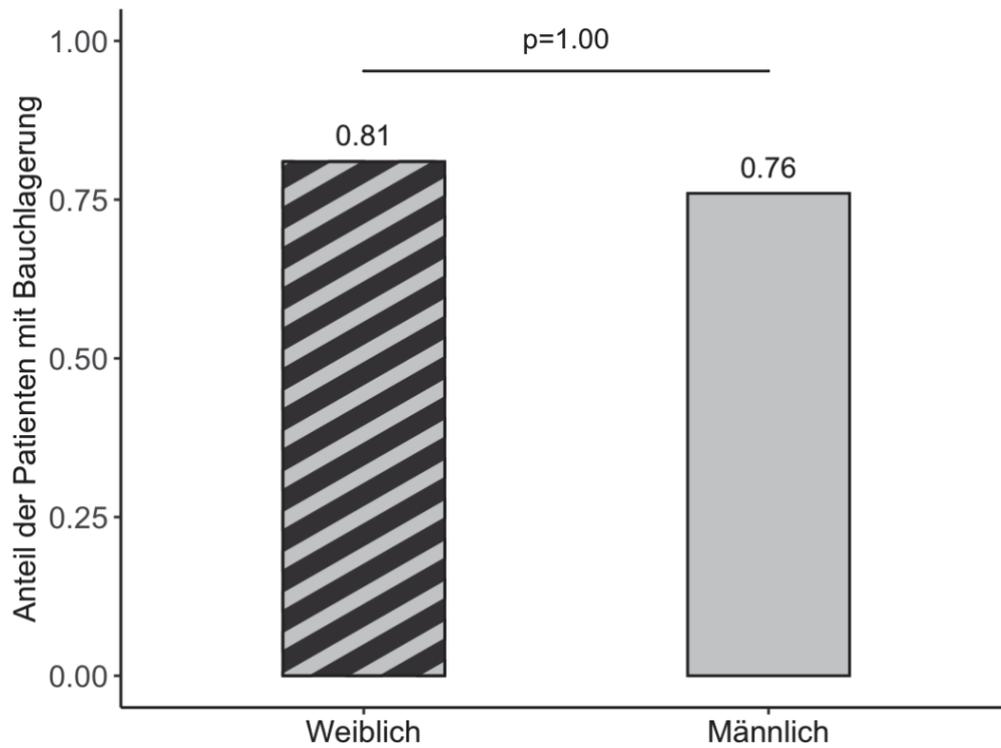
Abbildung 6. Histogramm der Zeit zwischen Aufnahme und invasiver Beatmung



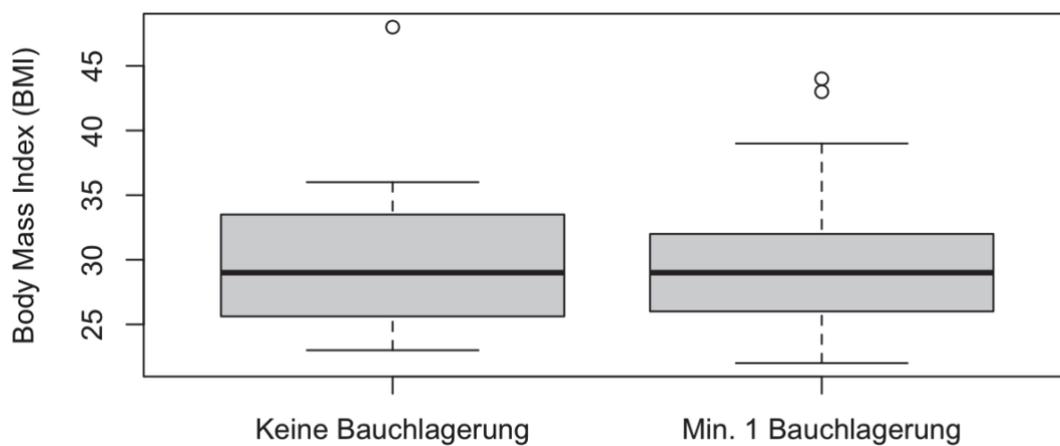
Legende: Schwarze Linie = Durchschnitt. Rote Linie = Median.

Bei den 9 Patienten, welche keine nicht-invasive Beatmung erhielten, erfolgte die Intubation und die invasive Beatmung zeitlich früher nach der Aufnahme als bei den restlichen 57 Patienten ($p < 0,001$). Mindestens eine Bauchlagerung wurde bei 51 Patienten (77,3%) durchgeführt. Männliche und weibliche Patienten wurden gleichermaßen mindestens einmal in eine Bauchlagerung gebracht ($p = 1,00$) (Abbildung 7). Der BMI zeigte keinen Zusammenhang mit dem Vornehmen einer Bauchlagerung ($p = 0,84$) (

Abbildung 8).

Abbildung 7. Häufigkeit der Bauchlagerung nach Geschlecht

Legende: Die Höhe der Balken zeigt die Häufigkeit der Bauchlagerung an.

Abbildung 8. Box-Plot des BMI nach Bauchlagerung

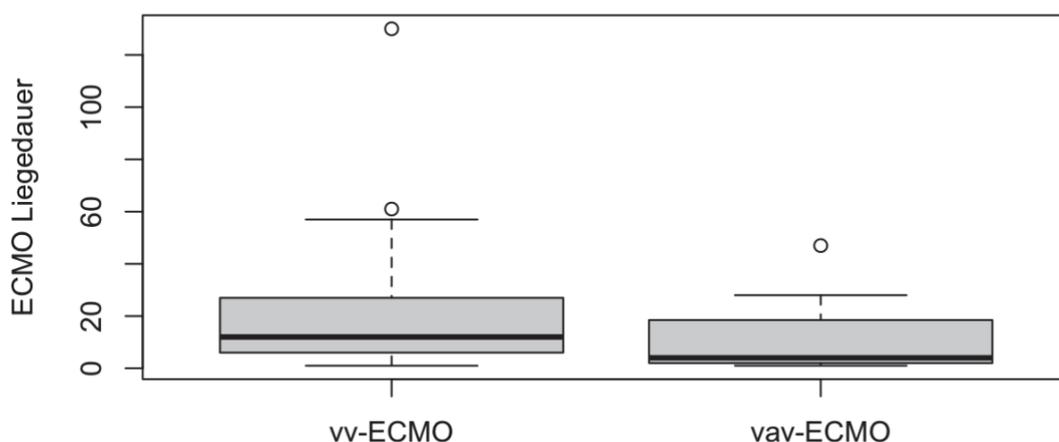
Legende: Graue Box = Bereich, in welchem 50 % der Werte liegen, jeweils nach oben und unten begrenzt durch das obere und untere Quartil. Antennen = Werte bis zum 1,5-fachen des Interquartilabstandes. Kreise = Ausreißer. Schwarze dicke Linie = Median.

3.2 ECMO Daten

Alle 66 Patienten erhielten bei persistierendem respiratorischen Versagen trotz invasiver Beatmung eine veno-venöse ECMO. Die ECMO-Anlage erfolgte durchschnittlich $4,6 \pm 6,8$ Tagen nach Aufnahme in unsere Klinik, mit einem Median von 2,0 Tagen. Bei 43 Patienten (65,1 %) erfolgte die ECMO-Anlage innerhalb weniger als 5 Tage nach Beginn der invasiven Beatmung. Die ECMO-Drainagekanüle wurde bei allen Patienten in die rechte oder linke Vena femoralis gelegt. Die Rückführungskanüle lag bei 46 (69,7 %) Patienten in der rechten Vena jugularis, bei 19 (28,8 %) Patienten in der zur Drainagekanüle kontralateralen Vena femoralis und bei einem (1,5 %) Patienten in der rechten Vena subclavia. Im Verlauf benötigten 12 (18,2 %) Patienten eine zusätzliche arterielle Rückführungskanüle in der rechten oder linken Arteria femoralis, um neben anhaltendem Atemversagen auch hämodynamische Instabilität zu beheben und hatten somit eine veno-arteriovenöse ECMO (VAV-ECMO).

Die Gesamt- ECMO-Behandlungsdauer war tendenziell kürzer in der Gruppe von Patienten mit VAV-ECMO als bei Patienten mit venö-venöser-ECMO (Abbildung 9), jedoch knapp ohne Signifikanz (Mann-Whitney U Test $p = 0,06$).

Abbildung 9. Box-Plot der ECMO Liegedauer in Tagen nach veno-venöser-ECMO und VAV-ECMO



Legende: Graue Box = Bereich, in welchem 50 % der Werte liegen, jeweils nach oben und unten begrenzt durch das obere und untere Quartil. Antennen = Werte bis zum 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. Kreise = Ausreißer. Schwarze dicke Linie = Median.

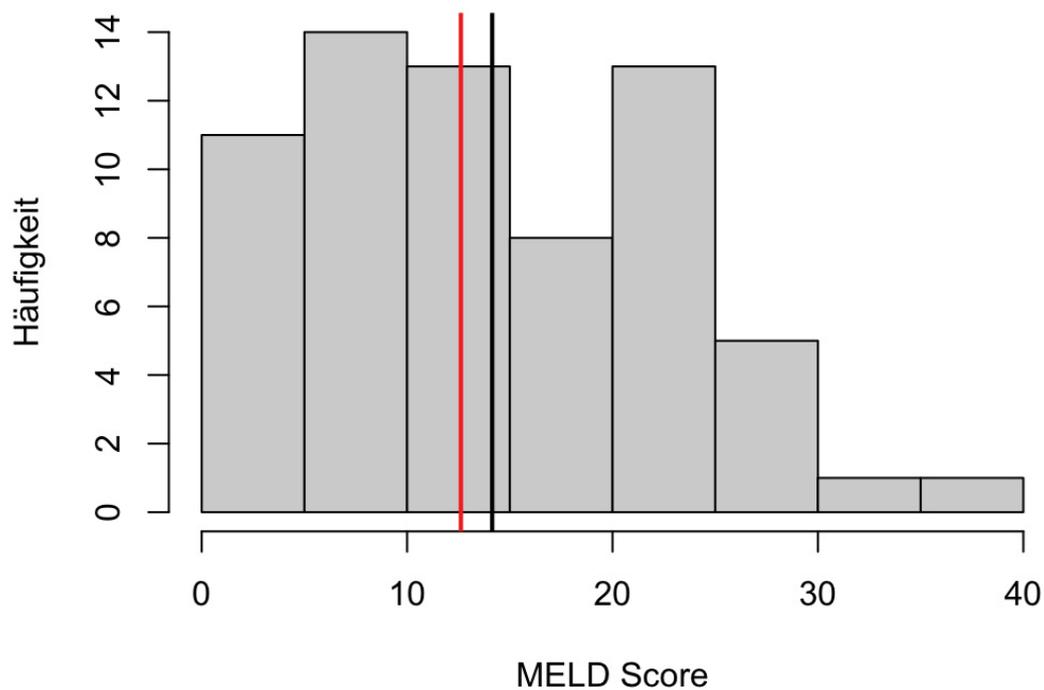
Insgesamt konnten 23 (34,8 %) der Patienten von der ECMO entwöhnt werden. Bei diesen Patienten erfolgte die Entwöhnung nach einer mittleren Liegedauer von 13,0 Tagen.

3.3 MELD-Scores

Der durchschnittliche Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score war $14,1 \pm 8,7$ mit einer rechtsschiefen Verteilung (Schiefe = 0,47; Shapiro-Wilk Test $p = 0,024$) (

Abbildung 10). Der Median betrug 12,6. Von den 66 Patienten hatten 25 einen MELD Score von kleiner oder gleich 10, 21 Patienten einen Score von zwischen 10 und 20, und die restlichen 20 Patienten einen Score von größer oder gleich 20 (Abbildung 11).

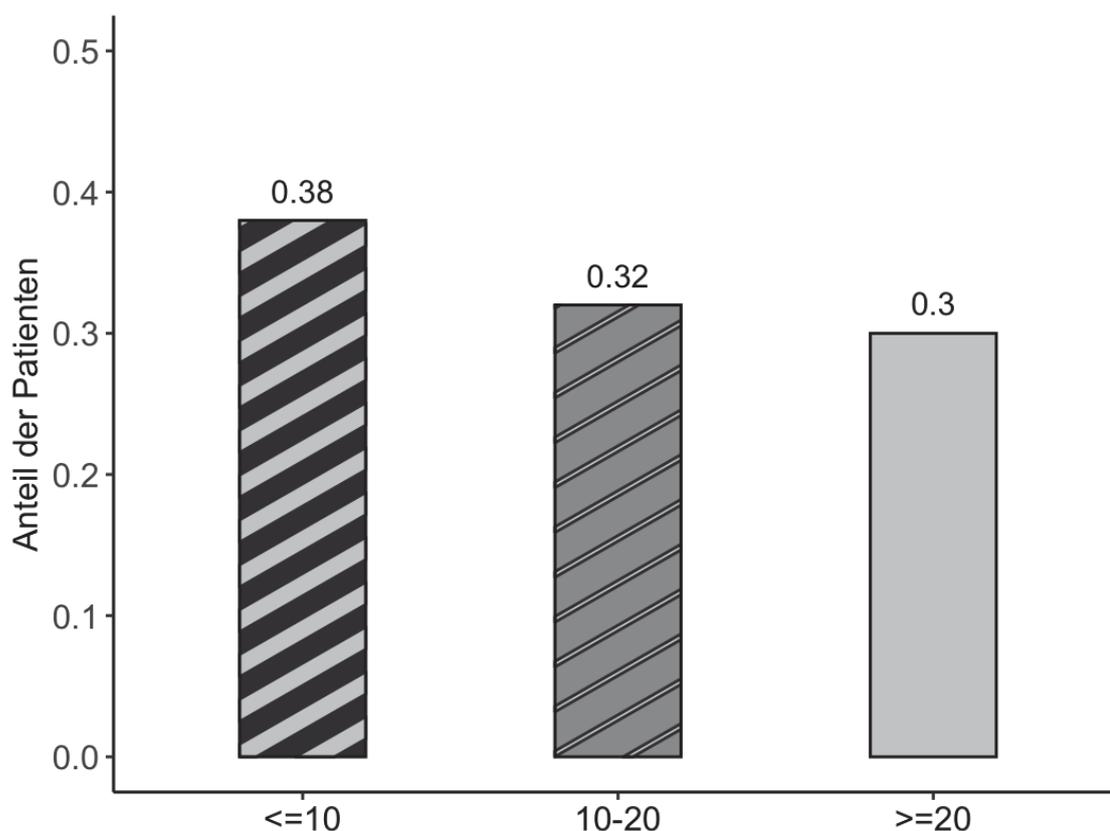
Abbildung 10. Histogramm des MELD Scores



Legende: Schwarze Linie = Durchschnitt. Rote Linie = Median.

Beim MELD-Score inklusive des Natrium Werts (MELD Na) lag der Durchschnitt bei $15,6 \pm 8,4$ und der Median bei 13,7. Der MELD Na zeigte eine Normalverteilung mit rechtsschiefer Tendenz (Shapiro-Wilk Test $p = 0,06$). Der MELD-Score ohne INR (MELD XI) zeigte einen Durchschnitt von $13,8 \pm 8,1$ und einen Median von 12,1. Diese Variable zeigte eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 0,53; Shapiro-Wilk Test $p < 0,001$).

Abbildung 11. Anteil der Patienten aufgeteilt nach MELD-Score

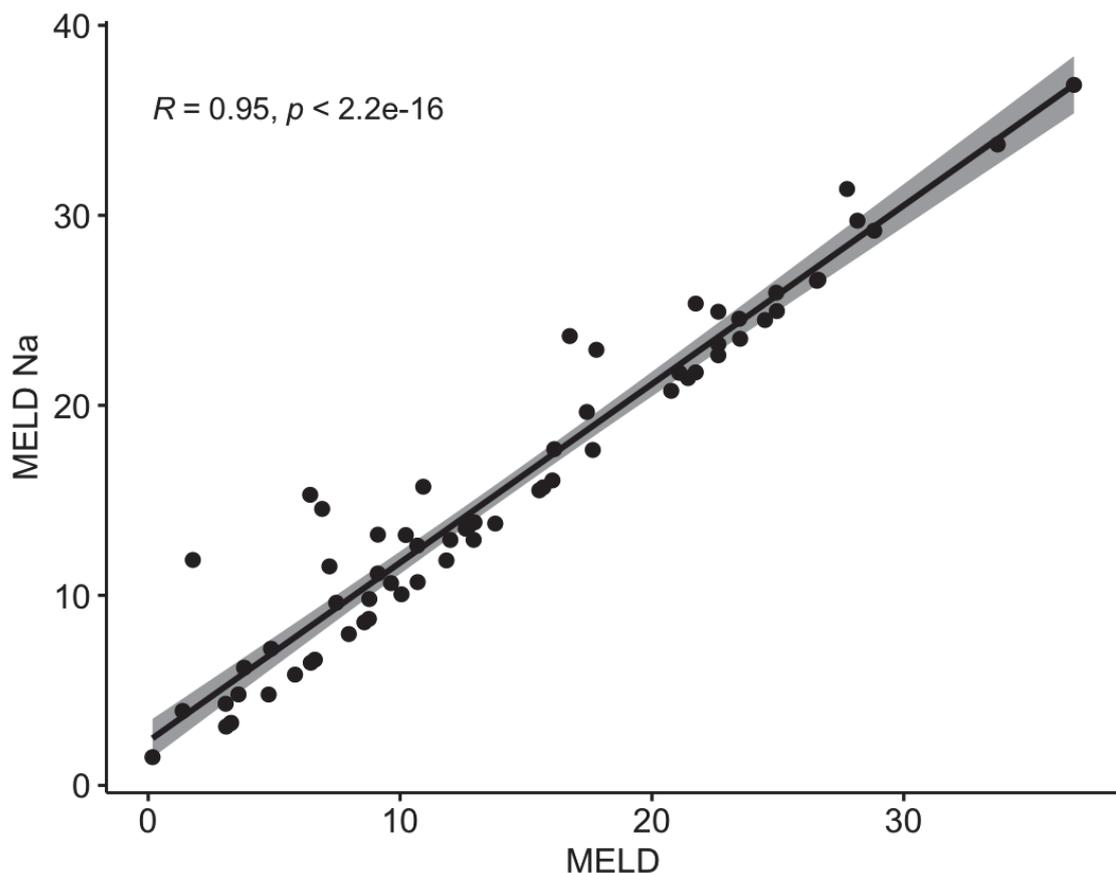


Legende: Die Höhe der Balken zeigt die Häufigkeit an. MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

Die unterschiedlichen MELD-Scores zeigten eine gute Übereinstimmung miteinander. Dabei wiesen MELD und MELD Na mit einem Spearman Koeffizienten $\rho = 0,95$ ($p < 0,001$) die beste Korrelation auf (Abbildung 12). Der MELD-Score und der MELD XI Score zeigten einen Koeffizienten von $\rho = 0,87$ ($p < 0,001$) und die Scores MELD Na und MELD XI einen Koeffizienten von $\rho = 0,84$.

Keines der erhobenen Patientenmerkmale war mit dem MELD-Score assoziiert, einschließlich des Geschlechts ($p = 0,08$), des Alters (Spearman Koeffizient $\rho = -0,02$, $p = 0,20$), des BMI (Spearman Koeffizient $\rho = -0,19$, $p = 0,12$), der Zeit zwischen Symptombeginn und der ECMO-Implantation (Spearman Koeffizient $\rho = -0,03$, $p = 0,84$). Für diese Variablen wurde auch im Vergleich mit den anderen beiden Scores MELD und MELD XI kein signifikanter Zusammenhang beobachtet.

Abbildung 12. Korrelation der Scores MELD und MELD Na



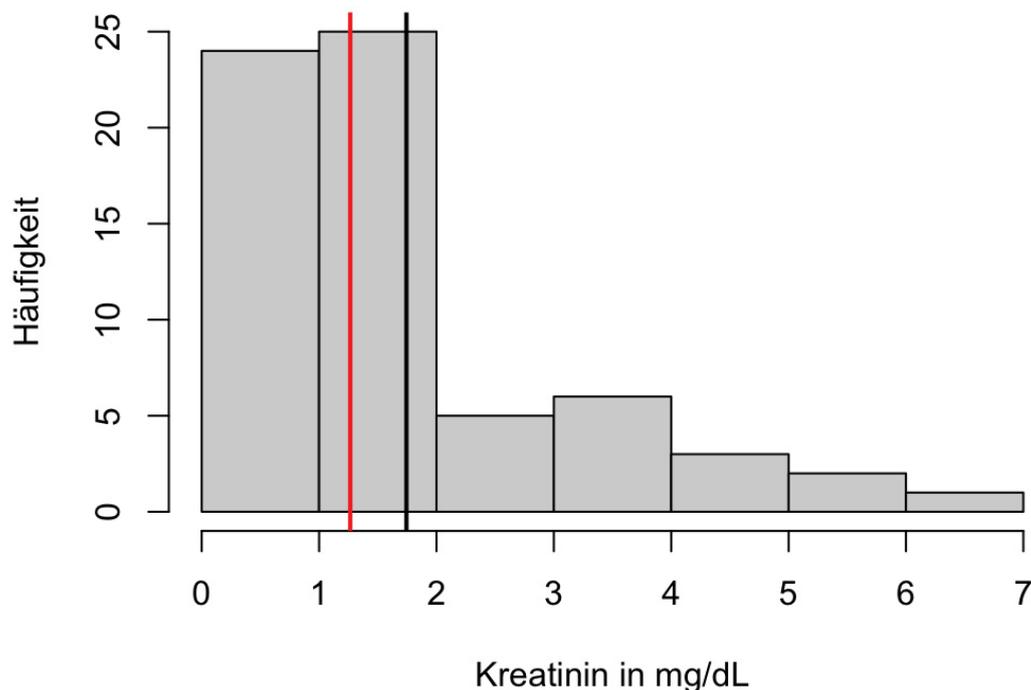
Legende: Schwarze Linie = Korrelationslinie. Schwarze Punkte = Patienten. Grauer Bereich = 95 %-Konfidenzintervall der Korrelationslinie. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. Na = Natrium. R = Koeffizient nach Spearman für nicht normalverteilte Werte.

In den folgenden Abschnitten wird die detaillierte Analyse der einzelnen Komponenten der MELD-Scores vorgestellt.

Das Kreatinin vor Anlage der mechanischen Kreislaufunterstützung wies eine rechtsschiefe Verteilung auf (Schiefe = 1,52; Shapiro-Wilk Test $p < 0,001$). Das

durchschnittliche Kreatinin betrug $1,7 \pm 1,4$ mg/dL und der Median 1,3 mg/dL (Abbildung 13). Der Minimalwert des Kreatinins lag bei 0,3 mg/dL und der Maximalwert bei 6,7 mg/dL. Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Kreatinin und dem Patientenalter (Spearman Koeffizient $\rho = 0,06$, $p = 0,65$), dem Geschlecht (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,07$) oder der Zeitdauer zwischen Symptombeginn und ECMO-Anlage (Spearman Koeffizient $\rho = -0,09$, $p = 0,45$).

Abbildung 13. Histogramm des Kreatinins vor mechanischer Kreislaufunterstützung



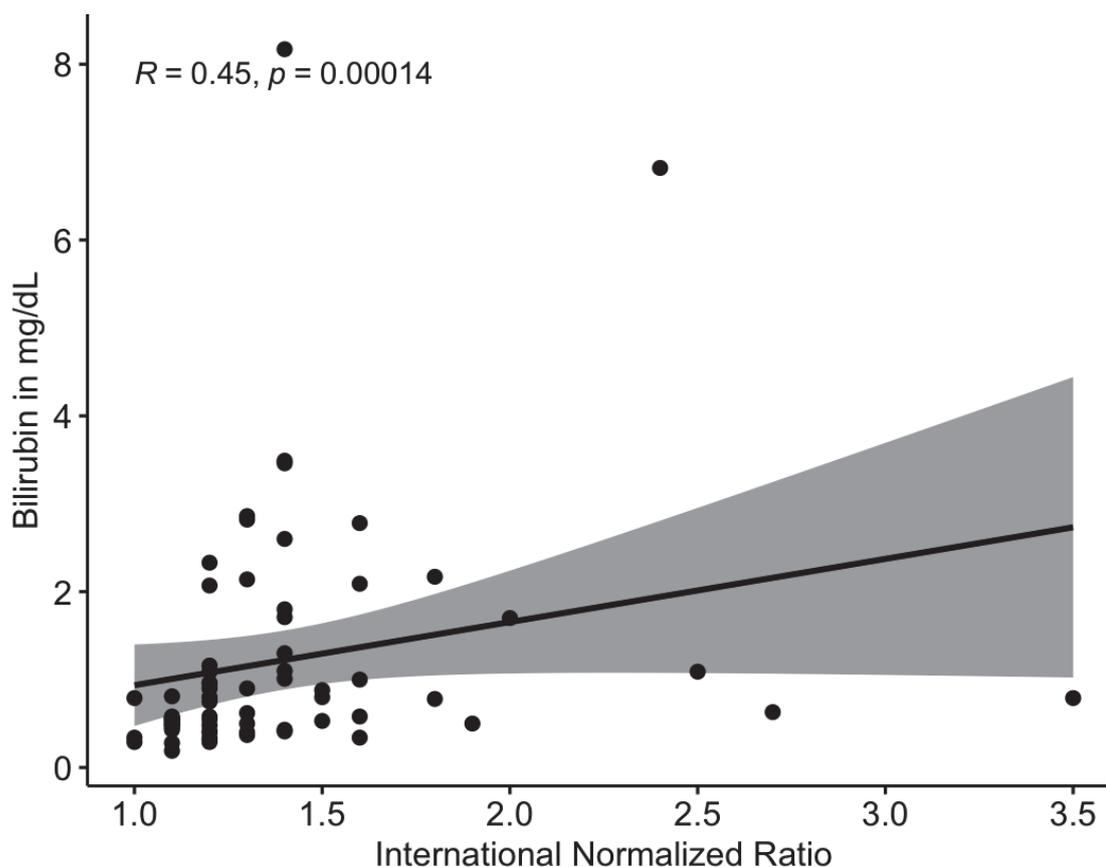
Legende: Schwarze Linie = Durchschnitt. Rote Linie = Median.

Auch beim Bilirubin war die Verteilung der Werte rechtsschief (Schiefe = 3,03; Shapiro-Wilk Test $p < 0,001$) mit einem Durchschnitt von $1,2 \pm 1,4$ mg/dL und einem Median von 0,8 mg/dL. Der Minimalwert des Bilirubins lag bei 0,2 mg/dL und der Maximalwert bei 8,2 mg/dL. Das Bilirubin zeigte keinen Zusammenhang mit dem Patientenalter (Spearman Koeffizient $\rho = -0,12$, $p = 0,32$), dem Geschlecht (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,12$), der Zeitdauer zwischen Symptombeginn und ECMO-Anlage (Spearman Koeffizient $\rho = -0,09$, $p = 0,48$) oder der anderen Komponente des MELD-Scores Kreatinin (Spearman Koeffizient $\rho = 0,22$, $p = 0,08$).

Die weitere Komponente des originalen MELD-Scores INR zeigte eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 2,71; Shapiro-Wilk Test $p < 0,001$) mit einem durchschnittlichen Wert von $1,4 \pm 0,4$ und einem Median von 1,3. Der INR zeigte keine Abhängigkeit mit

dem Patientenalter (Spearman Koeffizient $\rho = -0,09$, $p = 0,49$), dem Geschlecht (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,79$), der Zeitdauer zwischen Symptombeginn und ECMO-Anlage (Spearman Koeffizient $\rho = -0,001$, $p = 0,99$), oder dem Kreatinin vor ECMO-Anlage (Spearman Koeffizient $\rho = 0,13$, $p = 0,29$). Jedoch wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem INR und dem Bilirubin beobachtet (Abbildung 14).

Abbildung 14. Zusammenhang zwischen INR und Bilirubin



Legende: Schwarze Linie = Korrelationslinie. Schwarze Punkte = Patienten. Grauer Bereich = 95 %-Konfidenzintervall der Korrelationslinie. R = Koeffizient nach Spearman für nicht normalverteilte Werte.

Das Natrium war nicht vom Patientenalter (Spearman Koeffizient $\rho = 0,18$, $p = 0,14$), dem Geschlecht (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,47$) oder der Zeitdauer zwischen Symptombeginn und ECMO-Anlage (Spearman Koeffizient $\rho = -0,074$, $p = 0,55$) abhängig. Es wurde auch kein Zusammenhang zwischen dem Natrium und den anderen Komponenten des MELD-Scores Kreatinin (Spearman Koeffizient $\rho = 0,066$, $p = 0,60$), Bilirubin (Spearman Koeffizient $\rho = -0,009$, $p = 0,94$) oder dem INR (Spearman Koeffizient $\rho = -0,003$, $p = 0,98$) beobachtet.

3.4 Mortalität

3.4.1 Übersicht

Von den 66 Patienten starben 49 (74,2 %) im Krankenhaus. Von den 49 Nichtüberlebenden waren 6 von der ECMO entwöhnt worden und überlebten durchschnittlich 4,5 Tage nach der ECMO-Explantation (Interquartilsabstand = 3–11 Tage). Zu den Todesursachen bei allen Nichtüberlebenden gehörten Sepsis, Multiorganversagen, persistierendes Atemversagen trotz Ausschöpfung aller Therapiemaßnahmen und massive Hirnblutungen.

3.4.2 Univariate Prädiktorenanalyse der Krankenhausmortalität

In der univariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass die im Krankenhaus verstorbenen Patienten im Vergleich zu den Überlebenden häufiger männlich waren, älter, höhere MELD-Scores und ein höheres Serumkreatinin vor der ECMO-Anlage hatten. Keines der weiteren erhobenen Patientenmerkmale war zwischen Überlebenden und Verstorbenen signifikant unterschiedlich. Die Dialysepflichtige Niereninsuffizienz war bei den Verstorbenen numerisch höher, jedoch ohne Signifikanz ($p = 0,80$). (Tabelle 5).

3.4.3 Receiver Operating Characteristic Kurven

In der ROC-Kurvenanalyse zeigten das Alter, alle MELD Scores sowie das Kreatinin eine akzeptable Diskriminationsfähigkeit für die Krankenhausmortalität. Dabei zeigte der MELD Na von allen Merkmalen die größte Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,725 ($p = 0,003$). (Tabelle 6) (Abbildung 15).

Tabelle 5. Univariate Analyse von Patientenmerkmalen und Mortalität

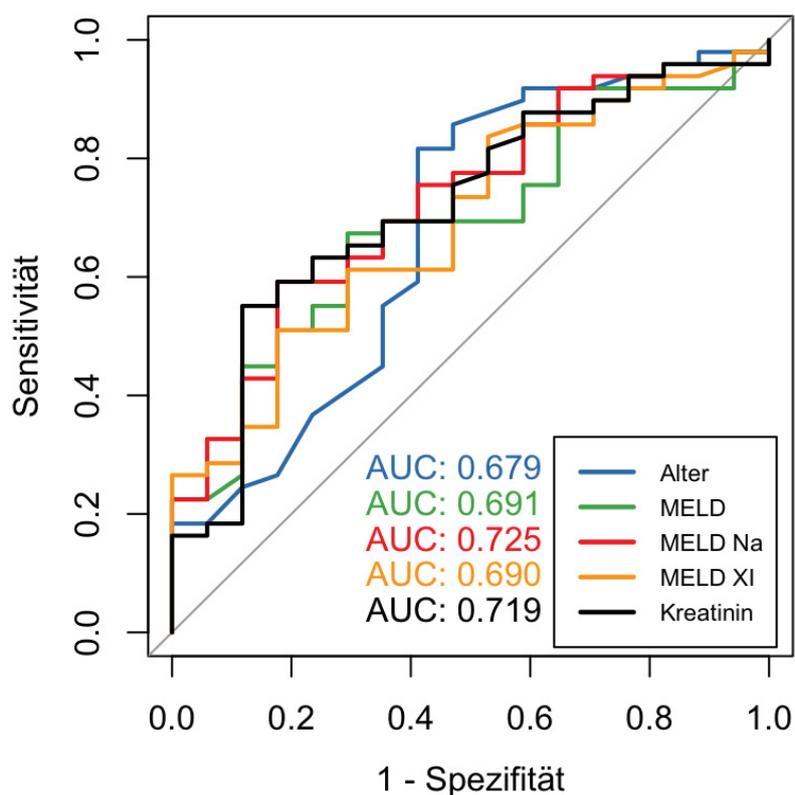
Variable	Überlebende (n = 17)	Verstorbene (n = 49)	p-Wert
Alter (Jahre), Median (IQR)	50,0 (41,0–61,0)	59,0 (55,0–64,0)	0,03^{†*}
Geschlecht (% männlich)	58,8%	91,8%	0,01^{‡*}
BMI, Median (IQR)	30,0 (28,0–35,0)	29,0 (26,0–32,0)	0,12 [†]
Zustand nach Reanimation (%)	0,0%	4,1%	0,98 [‡]
Zustand nach Myokardinfarkt (%)	0,0%	2,0%	1,00 [‡]
Nikotinabusus (%)	11,8%	2,0%	0,33 [‡]
Diabetes mellitus (%)	5,9%	22,4%	0,25 [‡]
Hyperlipidämie (%)	5,9%	4,1%	1,00 [‡]
Arterielle Hypertonie (%)	41,2%	46,9%	0,90 [‡]
COPD (%)	11,8%	10,2%	1,00 [‡]
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz (%)	11,8%	18,4%	0,80 [‡]
Symptome bis ECMO, Median (IQR)	17,0 (11,0–21,0)	18,0 (11,0–21,0)	0,95 [†]
MELD, Median (IQR)	9,1 (3,8–12,7)	15,5 (8,6–22,6)	0,01^{†*}
MELD Na, Median (IQR)	10,6 (4,8–13,6)	15,7 (11,5–23,6)	0,00^{†*}
MELD XI, Median (IQR)	8,2 (5,7–13,4)	13,9 (8,2–22,8)	0,02^{†*}
Kreatinin (mg/dL), Median (IQR)	0,9 (0,6–1,2)	1,5 (0,9–2,4)	0,01^{†*}
Bilirubin (mg/dL), Median (IQR)	0,5 (0,4–1,0)	0,80 (0,5–1,7)	0,12 [†]
INR, Median (IQR)	1,2 (1,2–1,4)	1,3 (1,2–1,5)	0,73 [†]
Natrium (mmol/L), Median (IQR)	136 (135–140)	136 (134–139)	0,62 [†]

Legende: [†]Mann-Whitney-U-Test. [‡]Chi-Quadrat-Test. *Signifikant bei einem Signifikanzniveau $p < 0,05$. BMI = Body Mass Index. COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. INR = International Normalized Ratio. IQR = Interquartilsabstand. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. Na = Natrium. Aufgrund der beobachtenden Eigenschaft der Studie wurde keine Korrektur für multiples Testen wie zum Beispiel nach Bonferroni vorgenommen.

Tabelle 6. Diskriminationsfähigkeit von signifikanten Merkmalen

Merkmale	AUC	p-Wert	Schwellwert	Sensitivität	Spezifität
Patientenalter (Jahre)	0,680	0,014*	53,3	58,8%	81,6%
MELD	0,692	0,010*	10,7	70,6%	67,3%
MELD Na	0,725	0,003*	13,8	82,4%	59,2%
MELD XI	0,690	0,010*	13,9	82,4%	51,0%
Kreatinin (mg/dL)	0,719	0,004*	1,4	88,2%	55,1%

Legende: *Signifikant bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. AUC = Area under the curve (Fläche unter der Kurve). MELD = Model for End-Stage Liver Disease. Na = Natrium.

Abbildung 15. ROC-Kurve für die Krankenhausmortalität

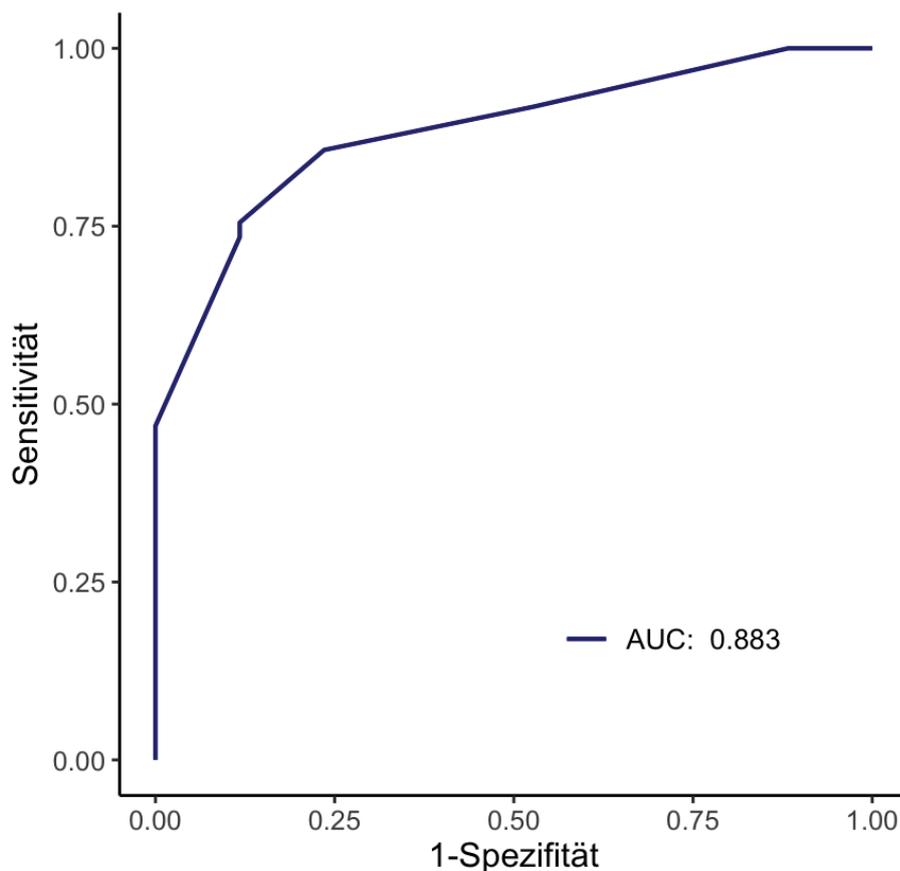
Legende: AUC = Area under the curve (Fläche unter der Kurve). MELD = Model for End-Stage Liver Disease. Na = Natrium. ROC = Receiver Operating Characteristic. Die graue Linie entspricht einem AUC von 0,5, dies stellt eine Abwesenheit der Diskriminationsfähigkeit dar.

Beim Vergleich der unterschiedlichen Flächen unter der Kurve für die Merkmale Alter, MELD, MELD Na, MELD XI und Kreatinin zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.4.4 Multiple Regressionsanalyse von Prädiktoren

In der multivariaten Analyse blieben MELD Na, Alter und Geschlecht signifikant, während dies bei den anderen Variablen nicht der Fall war. (Tabelle 8). Patienten mit einem MELD Na-Score über dem Grenzwert von 13,8 hatten eine um 6,5 höhere Wahrscheinlichkeit, im Krankenhaus zu sterben (95 %-KI = 1,2–36,3), Patienten, die älter als 53,5 Jahre waren, hatten eine um 18,4 höhere Wahrscheinlichkeit (95 %-KI = 3,1–108,3), und männliche Patienten hatten eine 15,9-fache Wahrscheinlichkeit (95 %-KI = 2,4–104,8). Die Modellgenauigkeit mit dem logistischen Regressionsmodell betrug allein für das Alter 0,758, allein für das Geschlecht 0,788 und allein für MELD Na 0,742. Durch die Kombination von Alter, Geschlecht und MELD Na in einem einzigen Modell wurde die Genauigkeit auf 0,833 erhöht. Die Fläche unter der Kurve des integrierten Modells betrug 0,883 ($p < 0,001$) (Abbildung 16).

Abbildung 16. ROC-Kurve des berechneten Modells für die Krankenhausmortalität



Legende: AUC = Area under the curve (Fläche unter der Kurve).

Alternative Modelle mit MELD und MELD XI anstelle von MELD Na erreichten beide eine niedrigere Genauigkeit von 0,818.

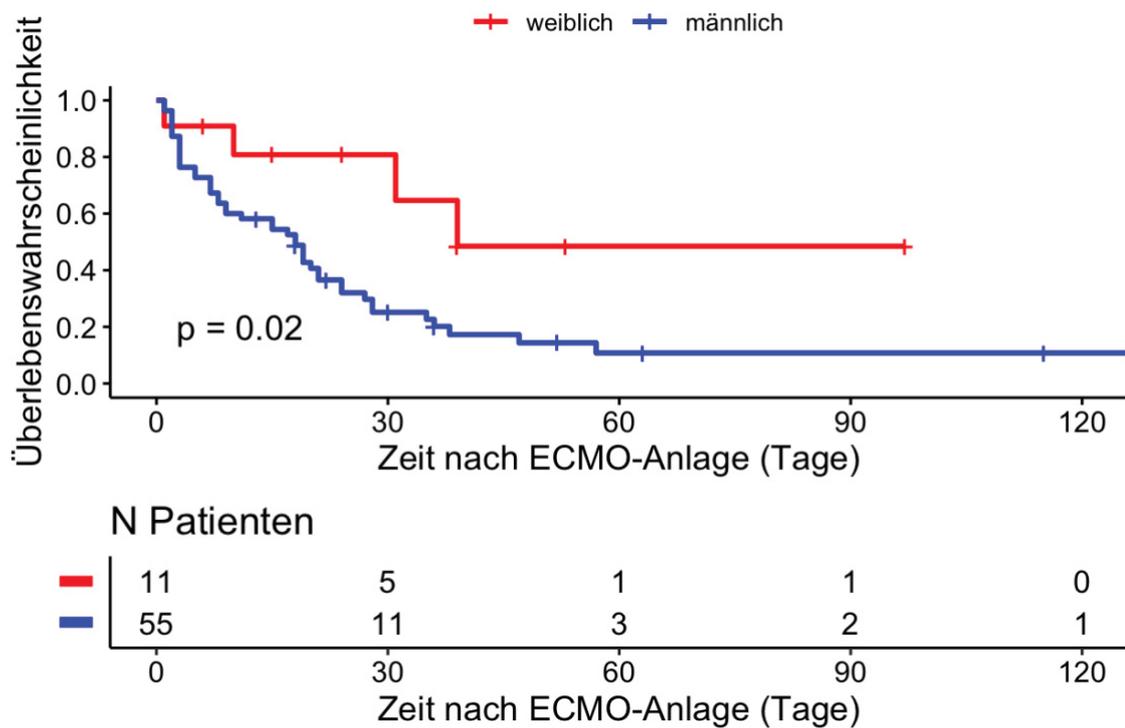
3.4.5 Überlebens-Zeit-Analyse

In der Überlebens-Zeit-Analyse mittels Kaplan-Meier Graphiken und dem Log-Rank-Test war das Geschlecht mit der Mortalität assoziiert, wobei Frauen länger nach ECMO-Anlage überlebt als Männer (Abbildung 17). Patienten mit einem Alter über dem Schwellwert von 53,5 Jahren zeigten eine Tendenz hin zu einem schlechteren Überleben, jedoch überkreuzen sich die Kurven in der Kaplan-Meier Analyse und der Log-Rank-Test ist nicht signifikant ($p = 0,27$).

Die Überlebens-Zeit-Analyse entlang der MELD Scores zeigte für MELD, MELD Na und MELD XI ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten unter dem jeweiligen Schwellwert. (Abbildung 18;

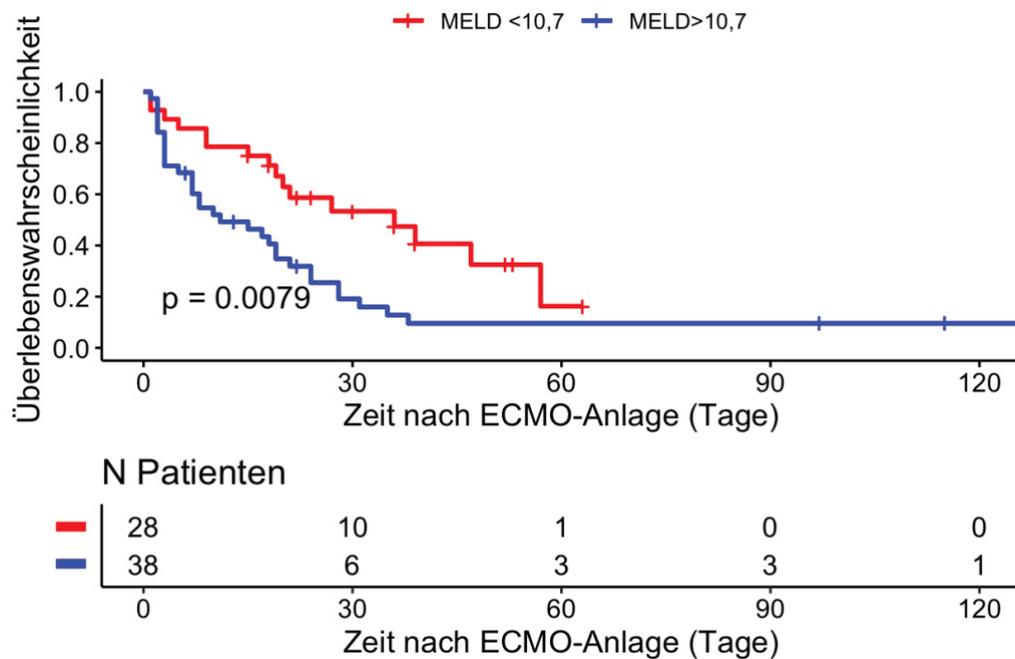
Abbildung 19; Abbildung 20).

Abbildung 17. Kaplan-Meier Überlebensanalyse nach Geschlecht



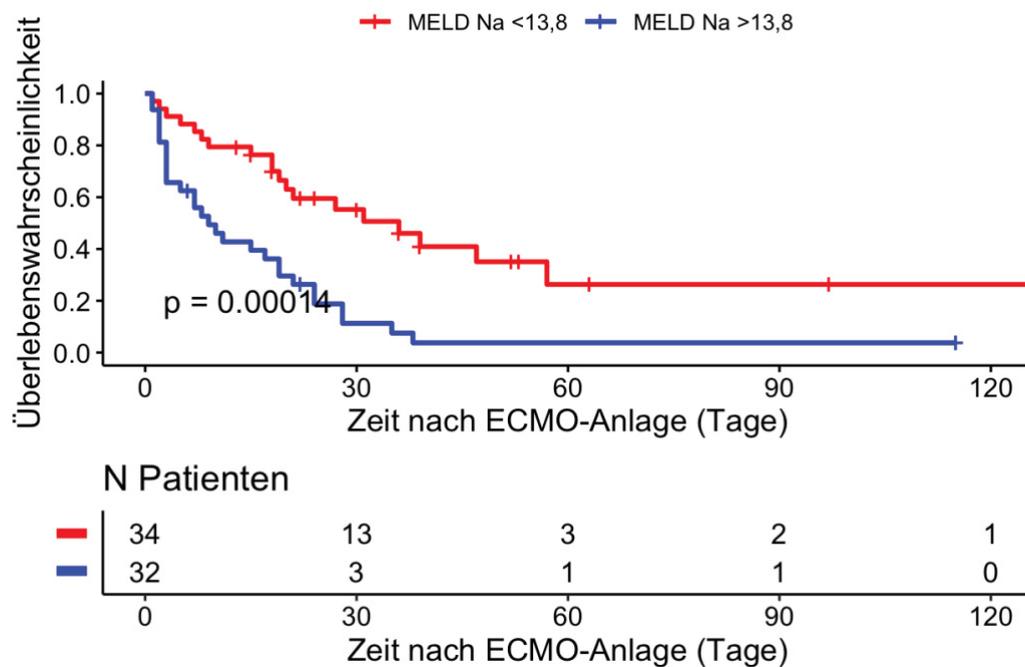
Legende: ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. p berechnet mit dem Log-Rank-Test.

Abbildung 18. Kaplan-Meier Überlebensanalyse nach MELD Score



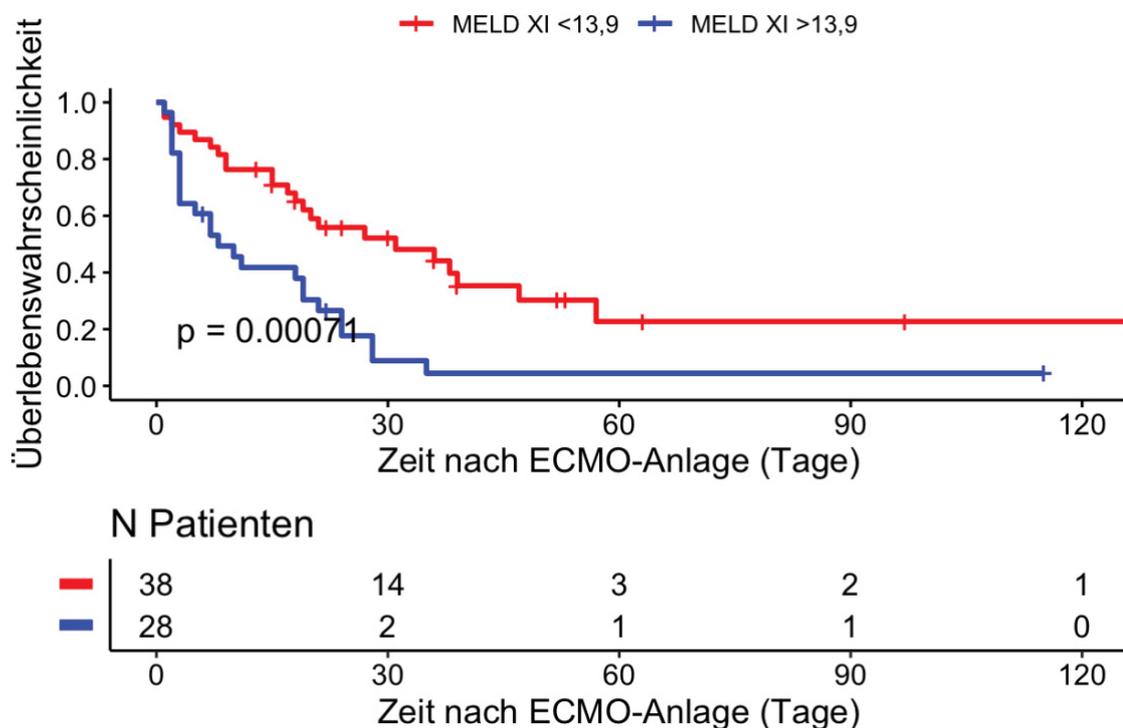
Legende: ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. p berechnet mit dem Log-Rank-Test.

Abbildung 19. Kaplan-Meier Überlebensanalyse nach MELD Na Score



Legende: ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. Na = Natrium. p berechnet mit dem Log-Rank-Test.

Abbildung 20. Kaplan-Meier Überlebensanalyse nach MELD XI Score



Legende: ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. p berechnet mit dem Log-Rank-Test.

3.5 Anwendung der Prädiktoren auf nicht-COVID-19 Gruppe

3.5.1 Charakteristika

Eine Gruppe von 32 Patienten unter ECMO wegen ARDS einer anderen Ursache als COVID-19 wurden herangezogen, um die breitere Anwendbarkeit der Ergebnisse der COVID-19-Patienten zu bewerten. Nicht-COVID-19-Patienten hatten einen niedrigeren BMI (26,3 vs. 29,0, $p = 0,010$), waren jünger (51,5 vs. 58,5 Jahre, $p = 0,010$) und hatten in der Vergangenheit häufiger einen Myokardinfarkt (18,8 % vs. 1,5 %, $p=0,010$), häufiger einen aktiven Nikotinkonsum (34,4 % vs. 4,5 %, $p < 0,01$) und verbrachten weniger Zeit mit Symptomen, bevor sie eine ECMO erhielten (0,5 Tage vs. 18,0, $p < 0,01$). (Tabelle 7). Nicht-COVID-19-Patienten hatten niedrigere MELD-Werte, hauptsächlich aufgrund eines niedrigeren Serumkreatinins bei der Aufnahme (0,9 vs. 1,3, $p = 0,002$). Es gab keinen Unterschied bei den übrigen MELD-Score-Komponenten Bilirubin, International Normalized Ratio (INR).

Tabelle 7. Patientencharakteristika von Nicht-Covid-19 und Covid-19 Patienten

Charakteristikum	Nicht-Covid-19 Patienten (n = 32)	Covid-19 Patienten (n = 66)	p-Wert
Alter (Jahre), Median	58,5	51,5	0,01^{†*}
Geschlecht (% männlich)	83,3 %	65,6 %	0,09 [‡]
BMI, Median	29,0	26,3	0,01^{†*}
Zustand nach Reanimation (%)	3,0 %	9,4 %	0,40 [‡]
Zustand nach Myokardinfarkt (%)	1,5 %	18,8 %	0,01^{†*}
Nikotinabusus (%)	4,5 %	34,4 %	0,00^{†*}
Diabetes mellitus (%)	18,2 %	18,8 %	1,00 [‡]
Hyperlipidämie (%)	4,5 %	12,5 %	0,31 [‡]
Arterielle Hypertonie (%)	45,5 %	28,1 %	0,15 [‡]
COPD (%)	10,6 %	9,4 %	1,00 [‡]
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz (%)	16,7 %	12,5 %	0,81 [‡]
Symptome bis ECMO, Median	18,0	0,5	0,00^{†*}

Legende: [†]Mann-Whitney-U-Test. [‡]Chi-Quadrat-Test. *Signifikant bei einem Signifikanzniveau $p < 0,05$. BMI = Body Mass Index. COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. INR = International Normalized Ratio. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. Na = Natrium. Aufgrund der beobachtenden Eigenschaft der Studie wurde keine Korrektur für multiples Testen wie zum Beispiel nach Bonferroni vorgenommen.

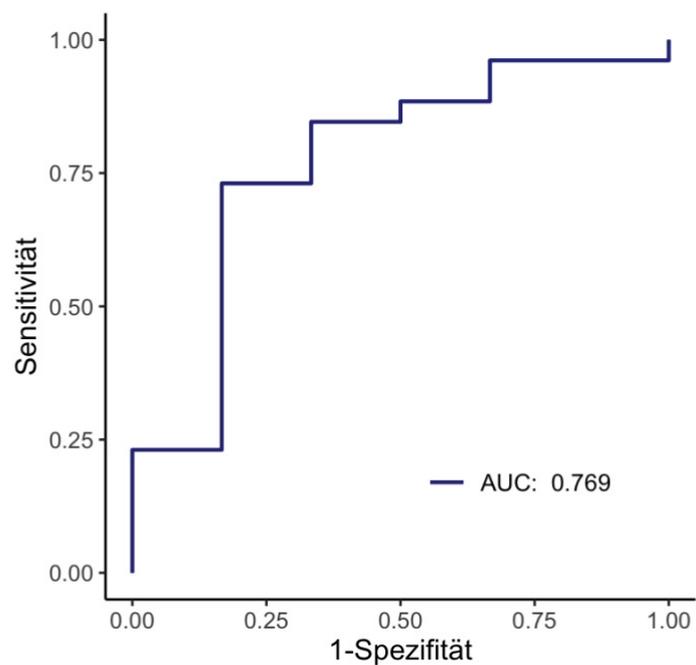
3.5.2 Prädiktoren

Die Krankenhaussterblichkeit war bei Nicht-COVID-19- und COVID-19-Patienten vergleichbar (81,3 % vs. 74,2 %, $p = 0,608$).

Der MELD XI zeigte in der ROC-Kurvenanalyse eine signifikante Unterscheidungskraft für die Krankenhausmortalität bei Nicht-COVID-19-Patienten (AUC = 0,769 mit $p = 0,022$) (Abbildung 21). Der optimale Cut-Off Wert lag dabei niedriger als bei den COVID-19 Patienten bei 7,2 (vgl. 13,9 für COVID-19 Patienten). Für die anderen beiden MELD-Scores betrug die Fläche unter der Kurve 0,478 für MELD ($p = 0,44$) und 0,513 für MELD XI ($p = 0,47$). Anders als bei COVID-19 Patienten zeigte das Alter bei nicht-COVID-19 Patienten keine Diskriminierfähigkeit für die Krankenhausmortalität (Abbildung 22). Auch das Geschlecht war bei den nicht-COVID-19 Patienten nicht mit der Krankenhausmortalität assoziiert ($p = 1,00$).

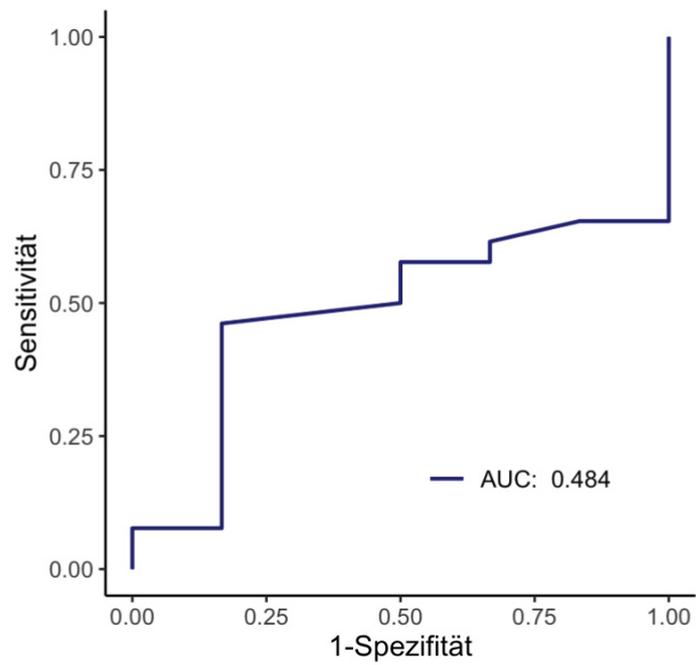
Im Gegensatz zu COVID-19-Patienten erreichte keine der gemessenen Variablen in der multivariaten Analyse bei ECMO-Patienten ohne COVID-19 eine Signifikanz, einschließlich Alter, Geschlecht und MELD-Scores. (Tabelle 8). Die Anwendung des vorangegangenen COVID-19-Modells mit MELD Na, Alter und Geschlecht zur Vorhersage der Krankenhaussterblichkeit in dieser Patientenkohorte erreichte eine niedrige Genauigkeit von 0,562.

Abbildung 21. ROC-Kurve für den MELD XI und die Krankenhausmortalität



Legende: AUC = Area under the curve (Fläche unter der Kurve). MELD = Model for End-Stage Liver Disease. ROC = Receiver operating characteristic.

Abbildung 22. ROC-Kurve für das Alter und die Krankenhausmortalität



Legende: AUC = Area under the curve (Fläche unter der Kurve). ROC = Receiver operating characteristic.

Tabelle 8. Multivariate Regressionsanalyse bei COVID-19 und nicht-COVID-19 Patienten mit ARDS an ECMO

Variable	p-Wert	
	Patienten mit COVID-19	Patienten ohne COVID-19
Alter	0,01	0,47
Geschlecht	0,01	0,94
BMI	0,47	0,92
Zustand nach Reanimation	0,99	0,56
Zustand nach Myokardinfarkt	1,00	1,00
Nikotinabusus	0,27	0,88
Diabetes mellitus	0,37	0,48
Hyperlipidämie	0,61	0,89
Arterielle Hypertonie	0,92	0,27
COPD	0,28	0,99
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	0,31	0,85
Symptome bis ECMO	0,58	0,70
MELD	0,11	0,55
MELD Na	0,04	0,58
MELD XI	0,08	0,11
Kreatinin	0,12	0,46
Bilirubin	0,84	0,31

Legende: BMI = Body Mass Index. COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung. ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation. INR = International Normalized Ratio. IQR = Interquartilsabstand. MELD = Model for End-Stage Liver Disease. Na = Natrium.

4 Diskussion

Die Hauptergebnisse dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen: (1) MELD-Scores vor ECMO-Anlage, sowie das Alter und Geschlecht sagen unabhängig voneinander die Krankenhausmortalität bei COVID-19-Patienten unter veno-venöser ECMO voraus; (2) ein Modell, das MELD Na vor der ECMO-Anlage mit Alter und Geschlecht kombiniert, hat eine hohe Vorhersagekraft für die Krankenhausmortalität bei Patienten mit COVID-19-bedingtem ARDS unter ECMO und könnte ein Modell zur Vorhersage des Ergebnisses im klinischen Umfeld auf der Grundlage leicht verfügbarer Daten darstellen; (3) das besagte Modell scheint nicht auf nicht-COVID-19-Patienten mit ARDS unter ECMO anwendbar zu sein, was darauf hindeutet, dass COVID-19 und nicht-COVID-19-ARDS unterschiedliche zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen haben, die zum Tod führen.

4.1 Übersicht der Studienergebnisse

Die Studie untersuchte Patienten mit COVID-19, die zwischen März 2020 und Mai 2021 eine ECMO für ARDS an unserer Klinik erhielten. Insgesamt wurden 66 Patienten in die Analyse einbezogen (Durchschnittsalter $55,8 \pm 11,6$ Jahre, 83,3 % männlich). Die meisten Patienten waren übergewichtig (84,9 % mit einem BMI von grösser-gleich 25). Die Patienten erhielten ECMO im Mittel 18 Tage (IQR 11–21) nach Symptombeginn. Von den 66 Patienten benötigten 12 (18,2 %) zusätzlich zum veno-venösen ECMO-Aufbau eine arterielle Kanüle wegen hämodynamischer Instabilität.

Die mittleren MELD-Scores bei der Aufnahme vor ECMO betragen $14,1 \pm 8,7$ für MELD, $15,6 \pm 8,4$ für MELD Na und $13,8 \pm 8,1$ für MELD XI. Keines der Ausgangsmerkmale des Patienten stand mit einem der MELD-Scores in Zusammenhang, einschließlich Alter, Geschlecht, BMI und Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur ECMO-Implantation.

Insgesamt verstarben 49 (74,2 %) Patienten im Krankenhaus. Von diesen waren sechs von der ECMO entwöhnt worden und überlebten im Mittel 4,5 Tage nach der ECMO (IQR 3–11 Tage). In der univariaten Analyse waren die im Krankenhaus verstorbenen Patienten im Vergleich zu den Überlebenden häufiger männlich, älter (59,0 vs. 50,0 Jahre, $p = 0,03$) und hatten höhere MELD-Werte vor der ECMO (MELD 15,5 vs. 9,1, $p = 0,01$;

MELD Na 15,7 vs. 10,6, $p < 0,01$; MELD XI 13,9 vs. 8,2, $p = 0,02$) und höheres Serumkreatinin (1,5 vs. 0,9 mg/dl, $p=0,01$). Optimale Cut-off-Werte für die beste Unterscheidung konnten durch ROC-Kurvenanalyse ermittelt werden. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur ECMO-Implantation, die Dauer der ECMO-Therapie oder die Notwendigkeit einer zusätzlichen arteriellen ECMO-Kanüle waren nicht signifikant mit dem Überlebensstatus verbunden.

In der multivariaten Analyse blieben Alter, Geschlecht und MELD Na signifikant, während dies bei den anderen Variablen nicht der Fall war. Durch die Kombination aller drei Variablen in einem multiplen logistischen Regressionsmodell wurde eine AUC für die Krankenhausmortalität von 0,883 ($p < 0,001$) erzielt. Dies war höher als für jede einzelne Variable, für jede Kombination aus zwei Variablen und für Modelle, die MELD oder MELD XI anstelle von MELD Na verwendeten.

Die Ergebnisse unserer COVID-19-Patienten waren nicht mit denen von 32 Patienten in unserer Einrichtung, die ECMO wegen Nicht-COVID-19-ARDS erhielten anwendbar.

4.2 Anwendbarkeit des MELD-Bewertungssystems als prädiktiver Faktor

Über die Anwendbarkeit des MELD-Bewertungssystems als prädiktiver Faktor für das Ergebnis bei COVID-19-bedingtem ARDS mit ECMO wurde bisher nicht berichtet.

Die bisher veröffentlichte Literatur, die die Rolle des MELD-Bewertungssystems für die Prognose bei ECMO-Patienten analysiert, konzentriert sich in erster Linie auf Patienten mit veno-arterieller ECMO und Herz-/Kreislaufversagen, da diese Patientengruppe allgemein zu Multiorganversagen neigt. Einige Studien an veno-arteriellen ECMO-Patienten haben einen guten Vorhersagewert der verschiedenen MELD-Scores MELD, MELD Na und MELD XI für kurzfristige Mortalität und unerwünschte Ereignisse festgestellt (Ding et al., 2022; Karnib et al., 2022).

In zwei Studien wurde speziell die MELD-Bewertung bei Patienten mit veno-venöser ECMO untersucht. In ihrer jüngsten Studie stellten Sandrio und Kollegen fest, dass die MELD-Bewertung einen besseren Prädiktor für die Mortalität darstellt als andere Variablen und umfassendere Bewertungssysteme für schweres ARDS bei veno-venöser ECMO, darunter SOFA, SAPS II, PRESERVE und RESP (Sandrio et al., 2023). Die

Autoren gaben dabei einen Grenzwert für den ursprünglichen MELD-Score von 16 an. In ihrer Studie von 71 Patienten mit veno-venöser ECMO fanden Watanabe et al. heraus, dass der ursprüngliche MELD-Score eine gute prädiktive Aussagekraft für die Krankenhausmortalität liefert, und schlugen dessen Verwendung bei diesen Patienten zusammen mit dem RESP-Score vor, mit einem Grenzwert für den ursprünglichen MELD-Score von 12 (Watanabe et al., 2021). Die Watanabe-Studie beinhaltete keine COVID-19-Patienten, da sie einen Zeithorizont von 2016 bis 2019 abdeckte. Für die Sandrio-Studie war der Zeithorizont Januar 2017 bis Dezember 2020. Es wird nicht berichtet, wie viele der 187 ECMO-Patienten in der Sandrio-Studie an COVID-19 litten.

4.2.1 COVID-19- vs. Nicht-COVID-19-Patienten

Ein Ergebnis unserer Studie ist, dass die hohe Vorhersagekraft des Modells für COVID-19-ARDS-Patienten unter ECMO auf die Kohorte von nicht-COVID-19-Patienten unter ECMO nicht anwendbar ist. Dies könnte durch einen größeren Beitrag des Multiorganversagens zur Mortalität bei COVID-19-Patienten erklärt werden, der durch die Faktoren in der MELD-Bewertung erfasst wird, die sich auf Nieren- und Leberfunktionsstörungen beziehen. Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit früheren Studien, dass Bewertungssysteme zur Vorhersage der Mortalität bei ARDS-Patienten unter ECMO möglicherweise nicht auf alle zugrunde liegenden Pathologien verallgemeinerbar sind (Pratt et al., 2023).

Obwohl COVID-19 hauptsächlich die Atemwege betrifft, gilt es als systemische Erkrankung mit Beteiligung mehrerer Organe. Unsere Studie zeigt, dass Multiorgan dysfunktionen, wie sie quantitativ durch das MELD-Bewertungssystem erfasst werden, die Krankenhausmortalität bei diesen Patienten vorhersagen können, mit Grenzwerten von 10,7 für MELD, 13,8 für MELD Na und 13,9 für MELD XI. MELD XI war in einer univariaten Analyse mit der Krankenhausmortalität bei ECMO-Patienten ohne COVID-19 assoziiert. Die Anwendung unseres Mortalitätsmodells, das MELD, Alter und Geschlecht der COVID-19-Patienten abdeckt, auf eine Kohorte von ECMO-Patienten ohne COVID-19 ergab jedoch eine geringe Genauigkeit, was darauf hindeutet, dass COVID-19 und Nicht-COVID-19 unterschiedliche zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen haben könnten, die zum Tode führen.

4.3 Klinische Relevanz

Die Identifizierung robuster prognostischer Faktoren für das Outcome bei Patienten, die eine ECMO erhalten, ist wichtig, um die Patientenauswahl im klinischen Umfeld zu steuern, da ECMO komplex ist und begrenzte Ressourcen beansprucht. Das in dieser Studie beschriebene Modell mit hoher Vorhersagekraft für das Überleben von COVID-19-Patienten unter ECMO basiert auf leicht verfügbaren Patientendaten (Bilirubin, INR, Kreatinin und Natrium, Alter und Geschlecht) und könnte ein klinisch nützliches Bewertungssystem bieten. Dabei werden Nieren- und Leberfunktionsstörungen berücksichtigt – wichtige Merkmale des Multiorganversagens, das häufig bei Patienten mit COVID-19 auftritt.

Das beschriebene Modell macht auf den Beitrag des Multiorganversagens zur Mortalität aufmerksam und kann jetzt und in Zukunft bei kritisch kranken COVID-19-Patienten klinisch nützlich sein, sollte das Virus in großem Umfang wieder auftreten.

4.4 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist Limitationen auf, die allen retrospektiv konzipierten Studien gemeinsam sind, einschließlich einer Selektionsverzerrung. Es kann nicht nachgewiesen werden, dass Zusammenhänge zwischen Variablen und Ergebnissen kausaler Natur sind. Darüber hinaus erschwert die geringe Stichprobengröße in bestimmten Untergruppen, beispielsweise die Anzahl der Patienten, die eine veno-arteriovenöse ECMO benötigen, das Erreichen statistischer Signifikanz.

4.5 Schlussfolgerung

Das MELD-Bewertungssystem verfügt zusammen mit Alter und Geschlecht über eine hohe Vorhersagekraft für die Krankenhausmortalität von COVID-19-Patienten unter venös-venöser ECMO.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alessandri, F., Di Nardo, M., Ramanathan, K., Brodie, D., & MacLaren, G. (2023). Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a narrative review. In *Journal of Intensive Care* (Vol. 11, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00654-7>
- Ayers, B., Wood, K., Melvin, A., Prasad, S., & Gosev, I. (2020). MELD-XI is predictive of mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Cardiac Surgery*, 35(6). <https://doi.org/10.1111/jocs.14578>
- Azagew, A. W., Beko, Z. W., Ferede, Y. M., Mekonnen, H. S., Abate, H. K., & Mekonnen, C. K. (2023). Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02377-0>
- Barbaro, R. P., MacLaren, G., Boonstra, P. S., Iwashyna, T. J., Slutsky, A. S., Fan, E., Bartlett, R. H., Tonna, J. E., Hyslop, R., Fanning, J. J., Rycus, P. T., Hyer, S. J., Anders, M. M., Agerstrand, C. L., Hryniewicz, K., Diaz, R., Lorusso, R., Combes, A., Brodie, D., ... Winkels, H. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet*, 396(10257). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32008-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32008-0)
- Bartlett, R., Arachichilage, D. J., Chitlur, M., Hui, S. K. R., Neunert, C., Doyle, A., Retter, A., Hunt, B. J., Lim, H. S., Saini, A., Renné, T., Kostousov, V., & Teruya, J. (2024). The History of Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Development of Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 50(1). <https://doi.org/10.1055/s-0043-1761488>
- Behrendt, C. E. (2000). Acute respiratory failure in the United States: Incidence and 31-day survival. *Chest*, 118(4). <https://doi.org/10.1378/chest.118.4.1100>
- Biggins, S. W., Kim, W. R., Terrault, N. A., Saab, S., Balan, V., Schiano, T., Benson, J., Therneau, T., Kremers, W., Wiesner, R., Kamath, P., & Klintmalm, G. (2006). Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*, 130(6). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.010>

- Brown, R. S., Kumar, K. S., Russo, M. W., Kinkhabwala, M., Rudow, D. L., Harren, P., Lobritto, S., & Emond, J. C. (2002). Model for End-Stage Liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in united network for organ sharing status 2A patients. *Liver Transplantation*, 8(3). <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.31340>
- Campbell, E. J. M. (1965). Respiratory Failure. *BMJ*, 1(5448), 1451–1460. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5448.1451>
- Chen, Y., Liu, Y. X., Seto, W. K., Wu, M. Z., Yu, Y. J., Lam, Y. M., Au, W. K., Chan, D., Sit, K. Y., Ho, L. M., Tse, H. F., & Yiu, K. H. (2018). Prognostic value of hepatorenal function by modified model for end-stage liver disease (MELD) score in patients undergoing tricuspid annuloplasty. *Journal of the American Heart Association*, 7(14). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009020>
- Combes, A., Peek, G. J., Hajage, D., Hardy, P., Abrams, D., Schmidt, M., Dechartres, A., & Elbourne, D. (2020). ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 46(11). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06248-3>
- Combes, A., Schmidt, M., Hodgson, C. L., Fan, E., Ferguson, N. D., Fraser, J. F., Jaber, S., Pesenti, A., Ranieri, M., Rowan, K., Shekar, K., Slutsky, A. S., & Brodie, D. (2020). Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome. In *Intensive Care Medicine* (Vol. 46, Issue 12). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06290-1>
- Critsinelis, A., Kurihara, C., Volkovicher, N., Kawabori, M., Sugiura, T., Manon, M., Wang, S., Civitello, A. B., & Morgan, J. A. (2018). Model of End-Stage Liver Disease-eXcluding International Normalized Ratio (MELD-XI) Scoring System to Predict Outcomes in Patients Who Undergo Left Ventricular Assist Device Implantation. *Annals of Thoracic Surgery*, 106(2). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.02.082>
- Ding, X., Xie, H., Yang, F., Wang, L., & Hou, X. (2022). Risk factors of acute renal injury and in-hospital mortality in adult patients with postcardiotomy cardiogenic shock requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: utility of

- MELD-XI score. *Perfusion (United Kingdom)*, 37(5).
<https://doi.org/10.1177/02676591211006619>
- Fujishima, S. (2023). Guideline-based management of acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. In *Journal of Intensive Care* (Vol. 11, Issue 1).
<https://doi.org/10.1186/s40560-023-00658-3>
- Heuman, D. M., Mihas, A. A., Habib, A., Gilles, H. S., Stravitz, R. T., Sanyal, A. J., & Fisher, R. A. (2007). MELD-XI: A rational approach to “Sickest first” liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transplantation*, 13(1). <https://doi.org/10.1002/lt.20906>
- Hilder, M., Herbstreit, F., Adamzik, M., Beiderlinden, M., Bürschen, M., Peters, J., & Frey, U. H. (2017). Comparison of mortality prediction models in acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation and development of a novel prediction score: The prediction of Survival on ECMO Therapy-Score (PRESET-Score). *Critical Care*, 21(1).
<https://doi.org/10.1186/s13054-017-1888-6>
- Kamath, P. S., Wiesner, R. H., Malinchoc, M., Kremers, W. K., Therneau, T. M., D’Amico, G., Kosberg, C. L., Dickson, E. R., & Kim, W. R. (2001). A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology*, 120(5).
[https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(08\)80377-0](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(08)80377-0)
- Karnib, M., Haraf, R., Tashtish, N., Zanath, E., Elshazly, T., Garcia, R. A., Billings, S., Fetros, M., Bradigan, A., Zacharias, M., Abu-Omar, Y., Elgudin, Y., Pelletier, M., Al-Kindi, S., Lytle, F., & ElAmm, C. (2022). MELD score is predictive of 90-day mortality after veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support. *International Journal of Artificial Organs*, 45(4).
<https://doi.org/10.1177/03913988211054865>
- Kim, W. R., Biggins, S. W., Kremers, W. K., Wiesner, R. H., Kamath, P. S., Benson, J. T., Edwards, E., & Therneau, T. M. (2008). Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *New England Journal of Medicine*, 359(10). <https://doi.org/10.1056/nejmoa0801209>
- Kim, W. R., Mannalithara, A., Heimbach, J. K., Kamath, P. S., Asrani, S. K., Biggins, S. W., Wood, N. L., Gentry, S. E., & Kwong, A. J. (2021). MELD 3.0: The Model for

- End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*, 161(6).
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.050>
- Larsen, R. (2021). Respiratorische Insuffizienz – Pathophysiologie und Zeichen. In *Larsens Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-63127-0_59
- Lewandowski, K., Metz, J., Deutschmann, C., Preiß, H., Kuhlen, R., Artigas, A., & Falke, K. J. (1995). Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151(4).
<https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.4.1121>
- Li, S., Xiong, J., Du, Z., Lai, W., Ma, X., Feng, Z., Shi, Y., Hong, X., & Chen, Y. (2021). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective cohort study. *Journal of Cardiac Surgery*, 36(10). <https://doi.org/10.1111/jocs.15833>
- Mohamed, S., Saad, K., Elgohary, G., AbdElHafez, A., & El-Aziz, N. A. (2021). Is COVID-19 a Systemic Disease? *Coronaviruses*, 2(5), 4–8.
<https://doi.org/10.2174/2666796701999201216101914>
- Moreno, R., Rhodes, A., Piquilloud, L., Hernandez, G., Takala, J., Gershengorn, H. B., Tavares, M., Coopersmith, C. M., Myatra, S. N., Singer, M., Rezende, E., Prescott, H. C., Soares, M., Timsit, J. F., de Lange, D. W., Jung, C., De Waele, J. J., Martin, G. S., Summers, C., ... Vincent, J. L. (2023). The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: has the time come for an update? *Critical Care*, 27(1).
<https://doi.org/10.1186/s13054-022-04290-9>
- Orth, H. M., Flasshove, C., Berger, M., Hattenhauer, S. T., Biederbick, K. D., Mispelbaum, R., Klein, U., Stemler, J., Fisahn, M., Doleschall, A. D., Baermann, B. N., Koenigshausen, E., Tselikmann, O., Killer, A., de Angelis, C., Gliga, S., Stegbauer, J., Spuck, N., Silling, G., ... Monin, M. B. (2023). Early combination therapy of COVID-19 in high-risk patients. *Infection*.
<https://doi.org/10.1007/s15010-023-02125-5>
- Pappalardo, F., Pieri, M., Greco, T., Patroniti, N., Pesenti, A., Arcadipane, A., Ranieri, V. M., Gattinoni, L., Landoni, G., Holzgraefe, B., Beutel, G., & Zangrillo, A. (2013). Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due

- to influenza A (H1N1) pneumonia: The ECMOnet score. *Intensive Care Medicine*, 39(2). <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2747-1>
- Pathare, P., Elbayomi, M., Weyand, M., Griesbach, C., & Harig, F. (2023). MELD-score for risk stratification in cardiac surgery. *Heart and Vessels*, 38(9). <https://doi.org/10.1007/s00380-023-02262-9>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
- Pratt, E. H., Morrison, S., Green, C. L., & Rackley, C. R. (2023). Ability of the respiratory ECMO survival prediction (RESP) score to predict survival for patients with COVID-19 ARDS and non-COVID-19 ARDS: a single-center retrospective study. In *Journal of Intensive Care* (Vol. 11, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/s40560-023-00686-z>
- Ramanathan, K., Antognini, D., Combes, A., Paden, M., Zakhary, B., Ogino, M., MacLaren, G., Brodie, D., & Shekar, K. (2020). Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. In *The Lancet Respiratory Medicine* (Vol. 8, Issue 5). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1)
- Roch, A., Hraiech, S., Masson, E., Grisoli, D., Forel, J. M., Boucekine, M., Morera, P., Guervilly, C., Adda, M., Dizier, S., Toesca, R., Collart, F., & Papazian, L. (2014). Outcome of acute respiratory distress syndrome patients treated with extracorporeal membrane oxygenation and brought to a referral center. *Intensive Care Medicine*, 40(1). <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3135-1>
- Rochweg, B., Brochard, L., Elliott, M. W., Hess, D., Hill, N. S., Nava, S., Navalesi, P., Antonelli, M., Brozek, J., Conti, G., Ferrer, M., Guntupalli, K., Jaber, S., Keenan, S., Mancebo, J., Mehta, S., & Raoof, S. (2017). Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. In *European Respiratory Journal* (Vol. 50, Issue 4). <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>

- Sandrio, S., Thiel, M., & Krebs, J. (2023). The Outcome Relevance of Pre-ECMO Liver Impairment in Adults with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 12(14). <https://doi.org/10.3390/jcm12144860>
- Sarker, R., Roknuzzaman, A. S. M., Nazmunnahar, Shahriar, M., Hossain, M. J., & Islam, M. R. (2023). The WHO has declared the end of pandemic phase of COVID-19: Way to come back in the normal life. *Health Science Reports*, 6(9). <https://doi.org/10.1002/hsr2.1544>
- Schmidt, M., Bailey, M., Sheldrake, J., Hodgson, C., Aubron, C., Rycus, P. T., Scheinkestel, C., Cooper, D. J., Brodie, D., Pellegrino, V., Combes, A., & Pilcher, D. (2014). Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure: The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 189(11). <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-2023OC>
- Schmidt, M., Hajage, D., Lebreton, G., Monsel, A., Voiriot, G., Levy, D., Baron, E., Beurton, A., Chommeloux, J., Meng, P., Nemlaghi, S., Bay, P., Leprince, P., Demoule, A., Guidet, B., Constantin, J. M., Fartoukh, M., Dres, M., Combes, A., ... Morawiec, E. (2020). Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(11). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30328-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30328-3)
- Schmidt, M., Zogheib, E., Rozé, H., Repesse, X., Lebreton, G., Luyt, C. E., Trouillet, J. L., Bréchet, N., Nieszkowska, A., Dupont, H., Ouattara, A., Leprince, P., Chastre, J., & Combes, A. (2013). The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*, 39(10). <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3037-2>
- Sern Lim, H. (2016). Baseline MELD-XI score and outcome from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support for acute decompensated heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 5(7). <https://doi.org/10.1177/2048872615610865>

- Thakur, V., & Ratho, R. K. (2022). OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 94, Issue 5). <https://doi.org/10.1002/jmv.27541>
- Tripathi, R., Black, S., Kilic, A., Sirak, J., Sai- Sudhakar, C., Crestanello, J., Higgins, R., & Whitson, B. (2013). MELD Score Predicts Outcomes in Cardiac Surgery Patients With and Without Liver Disease. *Critical Care Medicine*, *41*, A168. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000439924.84721.3f>
- Trivedi, H. D. (2022). The Evolution of the MELD Score and Its Implications in Liver Transplant Allocation: A Beginner's Guide for Trainees. *ACG Case Reports Journal*, *9*(5). <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000763>
- Watanabe, S., Kurihara, C., Manerikar, A., Thakkar, S., Saine, M., & Bharat, A. (2021). MELD Score Predicts Outcomes in Patients Undergoing Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal*, *67*(8). <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001321>
- Wernly, B., Lichtenauer, M., Franz, M., Kabisch, B., Muessig, J., Masyuk, M., Hoppe, U. C., Kelm, M., & Jung, C. (2017). Model for end-stage liver disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PLoS ONE*, *12*(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170987>
- Westhoff, M., Neumann, P., Geiseler, J., Bickenbach, J., Arzt, M., Bachmann, M., Braune, S., Delis, S., Dellweg, D., Dreher, M., Dubb, R., Fuchs, H., Hämäläinen, N., Heppner, H., Kluge, S., Kochanek, M., Lepper, P. M., Meyer, F. J., Neumann, B., ... Windisch, W. (2023). S2k-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie*. <https://doi.org/10.1055/a-2148-3323>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, *382*(8). <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
- Zhu, Y., Sharma, L., & Chang, D. (2023). Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1116131>

Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um all denen meine aufrichtige Dankbarkeit auszudrücken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Zuerst möchte ich meinem Hauptbetreuer, PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu, für seine unermüdliche Unterstützung, seine fachkundige Anleitung und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten danken. Ein besonderer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher für sein wertvolles Feedback, seine ermutigenden Worte und seine inspirierenden Einblicke, die zur Verbesserung dieser Arbeit beigetragen haben. Mein aufrichtiger Dank geht auch an Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg, den Chefarzt der Klinik für Herzchirurgie, für die kontinuierliche Unterstützung und die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik schreiben zu können.

Meinen Kindern Rocco und Alex möchte ich für ihre Liebe danken. Ihr Dasein hat mir die nötige Energie gegeben, um diese Arbeit erfolgreich abzuschließen.

Ein herzliches Dankeschön geht auch an meine Eltern, die mich immer ermutigt haben, meine Träume zu verfolgen, und mir in allen Lebenslagen zur Seite standen.

Zuletzt möchte ich meinen Freunden für ihre moralische Unterstützung und ihr Verständnis während dieser intensiven Arbeitsphase danken. Ihr Zuspruch hat mir in schwierigen Momenten Kraft gegeben.

Ohne das Engagement, die Unterstützung und die Ermutigung dieser wunderbaren Menschen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Vielen Dank an euch alle.