

Aus der Klinik für Herzchirurgie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Lichtenberg

Extrakorporale Membranoxygenierung bei COVID-19 assoziiertem Lungenversagen

Dissertation

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

vorgelegt von

Vincent Hendrik Hettlich

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:
Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter/in: Univ.-Prof. Dr. med. Hug Aubin
Zweitgutachter/in: Priv.-Doz. Dr. med. Richard Truse

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

1. **Hettlich V**, Immohr MB, Brandenburger T, Kindgen-Milles D, Feldt T, Akhyari P, et al. Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung bei COVID-19: Erkenntnisse eines Zentrums aus 96 konsekutiven Fällen. *Z Herz Thorax Gefäßchir.* 2022;36(5):323–7. German. doi:10.1007/s00398-022-00528-4.

2. **Hettlich V**, Immohr MB, Jenkins F, Brandenburger T, Kindgen-Milles D, Feldt T, et al. Ein Leben nach ECMO: 6-Monats-Follow-up-Untersuchung nach ECMO-Unterstützung bei therapierefraktärem ARDS bei SARS-CoV-2-Infektion. *Z Herz Thorax Gefäßchir.* 2024;38(2).

Zusammenfassung

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden 99 intensivmedizinisch behandelte Patienten mit COVID-19-assoziiertem ARDS untersucht, die zwischen März 2020 und November 2022 am Universitätsklinikum Düsseldorf eine ECMO-Therapie erhielten. Ziel war es, patientenbezogene Prädiktoren für das Outcome, Komplikationsraten und Langzeitfolgen im Rahmen eines sechsmonatigen Follow-ups zu analysieren.

Die Mortalitätsrate während des stationären Aufenthalts lag bei 70,7 %, lediglich n = 29 der Patienten überlebten und konnten von der ECMO entwöhnt werden. Als signifikante Risikofaktoren für ein letales Outcome wurden höheres Alter ($65,3 \pm 9,7$ vs. $47,2$ Jahre $\pm 12,9$; p = 0,001), männliches Geschlecht (p = 0,028) und Nikotinabusus (p = 0,011) identifiziert. Die durchschnittliche ECMO-Laufzeit betrug ca. 31 Tage; bei Patienten mit persistierender Dyspnoe im Follow-up sogar signifikant länger.

Die Komplikationsrate unter ECMO war hoch: 83 % entwickelten ein akutes Nierenversagen, 49,5 % eine Sepsis, und intrakranielle Blutungen traten bei 27,3 % auf. Insbesondere Patienten mit vorbestehender COPD oder Nikotinabusus wiesen häufiger schwerwiegende Komplikationen wie Darmischämien oder Blutungsgeschehen auf.

Ein zentrales Ergebnis war das Follow-up nach sechs Monaten: Von den 29 Überlebenden lebten zum Befragungszeitpunkt noch 28; 96,4 % gaben an, weiterhin unter gesundheitlichen Einschränkungen zu leiden. 64 % litten unter persistierender Dyspnoe, 42 % unter kognitiven Beeinträchtigungen, und nur 21 % konnten in den Beruf zurückkehren.

Die Impfrate war gering: Nur vier Patienten (4 %) hatten vor ECMO-Beginn mindestens eine Impfdosis erhalten – keiner überlebte, wobei die geringe Fallzahl keine verlässliche Aussage erlaubt. Insgesamt bestätigt die Arbeit die hohe Letalität und Langzeitmorbidity bei COVID-19-assoziiertem Lungenversagen mit ECMO-Pflicht und betont die Notwendigkeit präventiver Maßnahmen wie Impfung, frühzeitige Therapie sowie eine strukturierte Nachsorge über die Akutphase hinaus.

Abstract

This retrospective, single-center study analyzes outcomes and long-term effects of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy in critically ill patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS). A total of 99 patients treated with ECMO between March 2020 and November 2022 at the University Hospital of Düsseldorf were included. The primary objective was to identify clinical predictors for mortality, assess complication rates, and evaluate post-discharge morbidity based on six-month follow-up data.

In-hospital mortality was 70.7 %, with only 29.3 % of patients surviving to ECMO weaning. Older age, male sex, and a history of nicotine use were significantly associated with mortality. The mean ECMO duration was approximately 31 days and significantly longer in patients who reported persistent dyspnea at follow-up.

Complications were frequent, including acute kidney injury (83 %), sepsis (49.5 %), and intracranial hemorrhage (27.3 %). Smokers and patients with preexisting COPD experienced certain complications, such as intestinal ischemia and bleeding events, more frequently.

At six-month follow-up, 96.4 % of the 28 surviving patients reported ongoing health limitations. Persistent dyspnea (64 %), cognitive impairment (43 %), and need for ongoing respiratory rehabilitation (46 %) were the most common complaints. Only 21% of patients had returned to work.

Vaccination coverage was very low: only four patients (4.0 %) had received at least one dose of a COVID-19 vaccine prior to ECMO. None of them survived, though due to the very small number of vaccinated individuals, no definitive conclusions can be drawn.

The findings underscore the high mortality and long-term morbidity associated with ECMO therapy in COVID-19-related ARDS and highlight the need for preventive strategies such as vaccination, early intervention, and structured post-ICU care pathways.

Abkürzungsverzeichnis

A. Arteria

Abb. – Abbildung

ACE2-Rezeptor – Angiotensin-Converting-Enzyme-2-Rezeptor

ACT – Activated Clotting Time

ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome

AST – Aspartat-Aminotransferase

AUC – Area Under the Curve

aPTT – Activated Partial Thromboplastin Time

BMI – Body Mass Index

Ct-Wert – Cycle Threshold-Wert

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019

COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease

CT – Computed Tomography

DAPT – Duale Antiplättchentherapie (Dual Antiplatelet Therapy)

DM – Diabetes Mellitus

ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation

ECLS – Extracorporeal Life Support

ECPR – Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ELSO – Extracorporeal Life Support Organization

F – French

H₂O – Wasser

ICU – Intensive Care Unit

IDDM – Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

JAK – Januskinase

mmHg – Millimeter Quecksilbersäule (Millimeters of Mercury)

NIDDM – Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

NY – New York

P-Wert – Probability Wert

PaCO₂ – Partialdruck von Kohlendioxid in arteriellem Blut

PaO₂ – Partialdruck von Sauerstoff in arteriellem Blut

PCR – Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)

PeeP – Positive end-expiratory Pressure

PICS – Post-Intensive Care Syndrome

pH – Potenzieller Wasserstoff (Maß für den Säuregrad)

RNA – Ribonukleinsäure

ROC – Receiver Operating Characteristic

RT-PCR – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SaO₂ – Sauerstoffsättigung des arteriellen Bluts

USA – United States of America

V – Vena

VA – Veno-arteriell

VAV – Veno-arterio-venös

VV – Veno-venös

WA – Washington (US-Bundesstaat)

z.B. – zum Beispiel

ZVD – Zentraler Venendruck

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract	II
Abkürzungsverzeichnis.....	III
Inhaltsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Das SARS-CoV-2 Virus und COVID-19	1
1.1.1 Virologie und Pathogenese.....	1
1.1.2 Übertragung.....	3
1.1.3 Covid-19: Klinische Manifestation und Krankheitsverlauf	3
1.1.4 Diagnostik.....	4
1.1.5 Impfstoffe und präventive Maßnahmen	5
1.1.6 Therapeutische Ansätze	6
1.1.7 Covid-19 assoziiertes ARDS und Intensivmedizinische Beatmungstherapie	8
1.2 Extrakorporale-Membranoxigenierung.....	9
1.2.1 Definition und Funktionsweise der extracorporalen Membranoxxygenierung...	9
1.2.2 Implantation und Kanülierung	11
1.2.3 Monitoring	12
1.2.4 ECMO-Weaning	13
1.2.5 ECMO-Therapie bei Covid-19	15
1.3 Ziele der Arbeit.....	17

2	Methodik	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Patientenselektionskriterien	18
2.3	Ausschlusskriterien.....	18
2.4	Patientengruppierung.....	18
2.5	Endpunkt.....	19
2.6	Operations-/Implantationstechnik.....	19
2.7	Datengewinnung.....	20
2.8	Follow-Up	21
2.9	Erfasste Studienvariablen	21
2.10	Datenanalyse und Statistik	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Demographische Charakteristika der Gesamtkohorte.....	23
3.2	Patientenmortalität und Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben ...	24
3.3	Details der ECMO-Therapie	29
3.4	Komplikationen während der ECMO-Therapie	31
3.5	Patientenmortalität in Abhängigkeit zum Patientenalter.....	32
3.6	Einfluss des Geschlechts auf das Therapie-Outcome und auf das Auftreten von Komplikationen.....	34
3.7	Einfluss von Adipositas auf das Therapie-Outcome und auf das Auftreten von Komplikationen.....	36

3.8	Einfluss von Nikotinabusus auf das Therapie-Outcome und auf das Auftreten von Komplikationen.....	38
3.9	Klinische Follow-UP-Analyse nach 6 Monaten.....	41
4	Diskussion.....	43
4.1	Patientenkollektiv und Demographie.....	44
4.2	Details der ECMO-Therapie	48
4.3	Klinischer Verlauf und Komplikationen während der ECMO-Therapie	49
4.4	Klinische Follow-UP-Analyse nach 6 Monaten.....	52
4.5	Ethische Aspekte.....	53
4.6	Limitationen	55
4.7	Schlussfolgerung.....	56
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	58
6	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	65
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	65
6.2	Tabellenverzeichnis	67
7	Anhang	68

1 Einleitung

1.1 Das SARS-CoV-2 Virus und COVID-19

Im Dezember 2019 wurde das neuartige Coronavirus, genannt „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)“, erstmals bei einem Patienten mit Lungenerkrankung in der chinesischen Stadt Wuhan nachgewiesen. Infolgedessen breitete sich das Virus rapide aus und führte zu einer weltweiten Pandemie. SARS-CoV-2 verursacht in Infizierten die „Coronavirus disease 2019“ (COVID-19), eine Atemwegserkrankung, die in erster Linie durch Bindung an den Rezeptor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (ACE2) verursacht wird [1]. Die Ausbreitung des Virus hatte tiefgreifende und anhaltende Auswirkungen auf nahezu alle gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Bereiche sowie auf die Gesundheitssysteme und politischen Strukturen. Der plötzliche und weitreichende Ausbruch resultierte in einer globalen Gesundheitskrise, die bestehende Strukturen und Kapazitäten herausforderte und Schwachstellen offenbarte. Regierungen, Gesundheitseinrichtungen, Forscher und Unternehmen weltweit sahen sich gezwungen, schnell zu reagieren und effektive Gegenmaßnahmen zu entwickeln. Am 11. März 2020 erklärte die Weltgesundheitsorganisation schließlich eine weltweite Pandemie. Bis Januar 2021 wurden weltweit 87.589.206 bestätigte Infektionen registriert, und mehr als 1.906.606 Todesfälle wurden mit einer SARS-CoV-2-Infektion in Verbindung gebracht. Bis zum Jahr 2023 hat sich das Virus in mehr als 200 Ländern weltweit ausgebreitet und zu schätzungsweise mehr als 650 Millionen Infektionen und bis heute zu mehr als 7 Millionen Todesfällen geführt [2]. Die COVID-19-Pandemie gilt heute als eine der größten Krisen des 21. Jahrhunderts und bis heute stellt das Virus noch immer eine ernsthafte Herausforderung für die Gesundheitssysteme weltweit dar [3]. Die meisten Covid-19-Fälle traten in China, den USA, Indien, Brasilien, Russland und Südafrika auf. Die Infektion hat sich auf alle Kontinente und die meisten Länder ausgebreitet, wobei die Anzahl der Fälle in den verschiedenen Ländern stark variiert [2].

1.1.1 Virologie und Pathogenese

Das severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 gehört zur Familie der Coronaviren. Bei diesen handelt es sich im Allgemeinen um umhüllte Einzelstrang-Ribonukleinsäure (RNA)-Viren. Aufgrund ihrer phylogenetischen Merkmale sind Coronaviren in die Gattungen Alpha bis Delta untergliedert. Dabei infizieren Alpha- und Beta-Coronaviren ausschließlich Säugetiere und führen bei immunkompetenten Menschen meist zu leichten Atemwegserkrankungen. Im Gegensatz dazu können Gamma- und Delta-Coronaviren zusätzlich Vögel als Wirte besiedeln [4]. Allerdings haben

sich in den letzten 20 Jahren hochpathogene Betacoronaviren, wie SARS-CoV, MERS-CoV und SARS-CoV-2, zu ernsthaften Bedrohungen für den Menschen entwickelt [5,6].

Das Virus ist zoonotisch, was bedeutet, dass es ursprünglich von Tieren auf Menschen übertragen wurde. Der genaue Ursprung ist noch unklar, aber Fledermäuse und möglicherweise auch Schuppentiere sind die wahrscheinlichen Wirte [7,8]. SARS-CoV-2 ist ein einsträngiges RNA-Virus mit einem Genom von etwa 30.000 Basenpaaren. Seine Oberfläche ist mit Spike-Proteinen bedeckt, die ihm das typische "Kranz"-Aussehen verleihen und es dem Virus ermöglichen, an menschliche Zellen zu binden (Abbildung 1). Diese Spike-Proteine binden an den ACE2-Rezeptor, der sich in den Zellen des menschlichen Atemwegstrakts und anderen Geweben befindet. Nach der Bindung dringt das Virus in die Zelle ein und nutzt deren Mechanismen zur Replikation.[5,9]

Mit fortschreitender Pandemie kam es zur schrittweisen Verdrängung der ursprünglichen SARS-CoV-2-Stämme durch Virus-Varianten mit erhöhter Übertragbarkeit. Ab Herbst 2020 dominierte zunächst die in Großbritannien identifizierte Alpha-Variante (B.1.1.7), gefolgt von Beta (B.1.351, Südafrika) und Gamma (P.1, Brasilien). Im Sommer 2021 setzte sich global die Delta-Variante (B.1.617.2) durch, die mit einer deutlich gesteigerten Reproduktionszahl und schwereren Krankheitsverläufen assoziiert war. Ende 2021 trat mit Omikron (B.1.1.529) eine hochinfektiöse Variante auf, die Delta rasch verdrängte und seitdem in verschiedenen Sublinien (z. B. BA.1, BA.5, XBB) die epidemiologische Entwicklung bestimmt.[10] Die Klinischen Verläufe zeigten sich abhängig der Virus-Variante unterschiedlich stark ausgeprägt.[11] Die schwersten klinischen Verläufe konnten unter der Alpha- und der Delta- Variante beobachtet werden.[12]

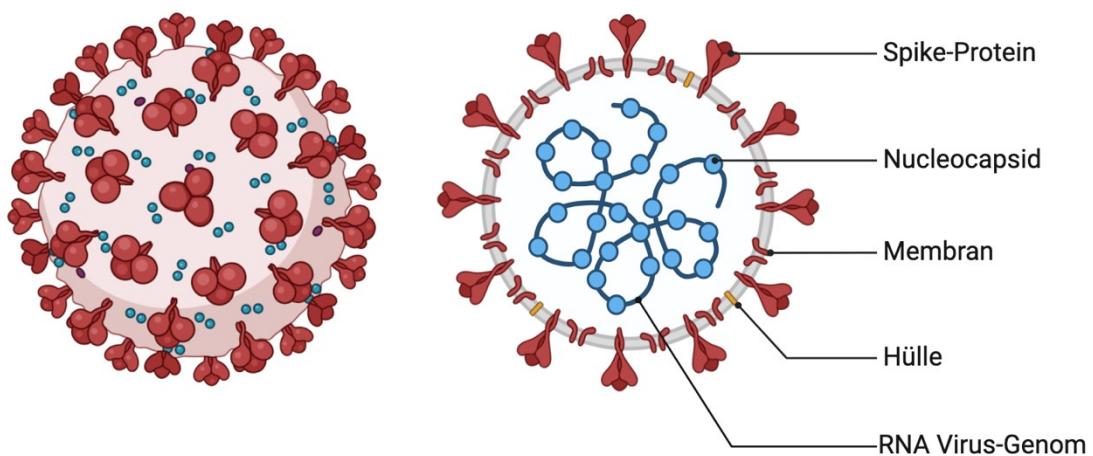


Abbildung 1: Schematische Darstellung des SARS-CoV-2 Virus

1.1.2 Übertragung

Das SARS-CoV-2-Virus wird hauptsächlich durch die Freisetzung von Tröpfchen und Aerosolen beim Atmen, Sprechen, Husten oder Niesen von infizierten Personen übertragen. Typischerweise erfolgt die Übertragung durch Tröpfchen mit einer Reichweite von bis zu 1,5 Metern, die von anderen Personen eingeatmet werden können und so die Atemwege infizieren. Darüber hinaus kann das Virus auch über Aerosole, insbesondere bei medizinischen Eingriffen, übertragen werden. Zusätzlich können Kontaktinfektionen auftreten, wenn kontaminierte Oberflächen berührt und anschließend Mund, Nase oder Augen berührt werden.[6,7] Der Virus repliziert sich primär im oberen und unteren Atemwegssystem sowie im Verdauungstrakt. Eine besonders problematische Eigenschaft ist die Möglichkeit der asymptomatischen Übertragung, bei der Infizierte das Virus weitergeben können, ohne selbst Symptome zu zeigen. Maßnahmen wie Maskentragen, regelmäßiges Händewaschen und physische Distanzierung können die Übertragungswahrscheinlichkeit reduzieren [13,14]. Die Verbreitung von Infektionskrankheiten in der Bevölkerung wird anhand der Basisreproduktionszahl, R_0 , beschrieben. Wenn R_0 größer als 1 ist, kann sich die Infektionskrankheit in der Bevölkerung ausbreiten, wohingegen sie bei einem R_0 kleiner als 1 langfristig auslaufen wird. Für COVID-19 wurde eine Basisreproduktionszahl von 2 bis 3 geschätzt, mit einer breiten Spanne [15]. Die Inkubationszeit von Sars-CoV-2 liegt bei etwa 6 Tagen, wobei Infizierte Personen etwa 5 Tage nach dem Kontakt das Virus weiter übertragen können. [16]

1.1.3 COVID-19: Klinische Manifestation und Krankheitsverlauf

COVID-19 zeigt ein breites Spektrum klinischer Manifestationen, von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schweren respiratorischen Erkrankungen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Fieber, Husten, Müdigkeit und Geschmacks- oder Geruchsverlust [17]. Während jüngere Patienten meist nur milde bis moderate Symptome aufweisen, entwickeln ältere Patienten (>65 Jahre), aufgrund von Komorbiditäten, häufig schwere klinische Bilder [18]. Es wurden bereits mehrere Risikofaktoren identifiziert, die das Morbiditätsrisiko von COVID-19 bei Erwachsenen potenziell steigern können, darunter fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Vorerkrankungen und ethnische Unterschiede [19]. Schwere Verläufe können durch Atemnot, Hypoxie und schließlich das akute Atemnotsyndrom (ARDS) gekennzeichnet sein. Solche Fälle bedürfen oft einer intensivmedizinischen Behandlung und bergen ein hohes Mortalitätsrisiko.

Die Erkrankung verläuft häufig in drei Phasen: einer frühen viralen Replikationsphase, einer inflammatorischen Phase und, bei schweren Fällen, einer hyperinflammatorischen Phase mit

systemischer Entzündungsreaktion [20]. In der hyperinflammatorischen Phase kann es zu einer schweren Lungenschädigung mit Atemnot und Sauerstoffmangel kommen, was eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erforderlich machen kann.

Eine zusätzliche Belastung stellt das sogenannte "Long-COVID"-Syndrom dar, bei dem Betroffene anhaltende Beschwerden nach der akuten Phase erleben. Long-COVID beeinflusst häufig Organsysteme wie das Herz-Kreislauf- oder Nervensystem und kann Monate nach der Infektion anhalten [21]. In den meisten Studien zeigten sich jedoch die Symptome nicht länger als 12 Wochen anhaltend. [22]

1.1.4 Diagnostik

In der klinischen Diagnostik können verschiedene Methoden eingesetzt werden, um eine Infektion nachzuweisen. Dazu zählen der Nachweis von viraler SARS-CoV-2-RNA, der Nachweis des Virusantigens und serologische Diagnoseverfahren. Zur Gewinnung von Proben kann Material aus naso- und oropharyngealen Abstrichen verwendet werden. Bei invasiv beatmeten Patienten oder im Rahmen einer Bronchoskopie ist es auch möglich, Sekret aus den unteren Atemwegen zu gewinnen. Der Nachweis von viraler SARS-CoV-2-RNA erfolgt standardmäßig mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) Analyse [17]. Dabei korreliert ein geringer Cycle Threshold-Wert (Ct-Wert) mit einer hohen Viruslast. Der Ct-Wert bezeichnet die Anzahl an PCR-Zyklen, die erforderlich sind, um einen bestimmten Schwellenwert anhand des Fluoreszenzsignals zu überschreiten [23]. Der PCR-Test ist der Goldstandard für die Diagnose einer akuten COVID-19-Infektion, da er sehr empfindlich ist und das genetische Material des Virus direkt nachweist.

Antigentests sind im Vergleich zur RT-PCR zwar durch eine höhere Spezifität gekennzeichnet, weisen jedoch eine geringere Sensitivität auf. Die durchschnittliche Sensitivität liegt bei etwa 69 %, kann aber stark variieren, je nach Zeitpunkt des Tests nach Symptombeginn, Viruslast und Testtyp. Bei symptomatischen Patienten ist die Sensitivität höher, bei asymptomatischen Personen hingegen deutlich niedriger. Die Tests sind besonders effektiv, wenn sie bei hoher Viruslast durchgeführt werden, was sich durch niedrige Ct-Werte in der RT-PCR zeigt [24,25]. Ein Vorteil von Antigentests ist ihre einfache und schnelle Durchführung, was sie in Notfallsituationen oder für die schnelle Diagnose in Gemeinschaftseinrichtungen nützlich macht. Jedoch haben sie Einschränkungen, insbesondere bei asymptomatischen Personen oder in Umgebungen mit geringer Viruszirkulation, da die Rate falsch-negativer Ergebnisse relativ hoch ist.

Eine weitere diagnostische Möglichkeit bietet der serologische Nachweis von Virusantikörpern mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Dieser ist verglichen zur PCR kostengünstiger und schneller verfügbar. Der serologische Nachweis von Antikörpern wird hauptsächlich eingesetzt, um frühere Infektionen zu identifizieren. Antikörper entwickeln sich meist ein bis zwei Wochen nach Symptombeginn. IgM-Antikörper erscheinen früh und verschwinden relativ schnell, während IgG-Antikörper länger nachweisbar bleiben, was auf eine zurückliegende Infektion hindeutet. Diese Tests sind nicht geeignet, um akute Infektionen zu diagnostizieren, da Antikörper zu Beginn der Erkrankung möglicherweise noch nicht nachweisbar sind. Ein Vorteil der Antikörpertests ist ihre Rolle in epidemiologischen Studien, um den Immunstatus einer Bevölkerung zu beurteilen.[26,27]

1.1.5 Impfstoffe und präventive Maßnahmen

In der Vergangenheit haben sich bestimmte Verhaltensweisen als wirksam erwiesen, um die Ausbreitung von Infektionskrankheiten einzudämmen [28]. Dazu zählen insbesondere das Tragen von Mund-Nasen-Bedeckungen in der Öffentlichkeit sowie Abstandsregeln und Hygieneempfehlungen [29,30]. Nach der rasanten Ausbreitung in Europa Anfang März 2020 wurden in vielen Staaten unterschiedliche Kombinationen dieser oder ähnlicher Maßnahmen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 umgesetzt. Auch Deutschland ergriff verschiedene Initiativen, um die gefährdete Bevölkerung zu schützen und die Belastung des Gesundheitssystems zu minimieren. Diese Maßnahmen trugen dazu bei, die Übertragungsketten zu unterbrechen und eine Überlastung des Gesundheitssystems zu vermeiden [31,32]. Mit Beginn des Impfprogramms zu Ende des Jahres 2020 ergaben sich Chancen in Bezug auf eine mögliche Exitstrategie zur Bewältigung der Pandemie.

Die Entwicklung der COVID-19-Impfstoffe war ein Meilenstein in der medizinischen Forschung und hat in Rekordzeit wirksame Mittel zur Bekämpfung der Pandemie hervorgebracht. Dabei wurden mehrere Impfstofftypen entwickelt, die auf unterschiedlichen Technologien basieren. Die am häufigsten verwendeten sind mRNA-Impfstoffe, Vektorimpfstoffe und proteinbasierte Impfstoffe [33]. mRNA-Impfstoffe, wie die von BioNTech/Pfizer (Comirnaty) und Moderna (Spikevax), verwenden messenger-RNA, die die genetische Information für das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Virus enthält. Nach der Injektion produziert der Körper temporär dieses Protein, wodurch das Immunsystem eine spezifische Antwort auslöst. Diese Technologie bietet den Vorteil einer schnellen Anpassbarkeit an neue Virusvarianten und einer hohen Wirksamkeit (ca. 95 % Schutz vor schwerem Verlauf bei den ursprünglichen Virusvarianten).[34,35]

Vektorimpfstoffe, wie Vaxzevria (AstraZeneca) und Janssen (Johnson & Johnson), verwenden harmlose Viren (meist Adenoviren) als Träger, um die genetische Information für das Spike-Protein in die Körperzellen zu bringen. Diese Methode ist seit Jahrzehnten in der Impfstoffentwicklung etabliert, z. B. bei Ebola-Impfstoffen. Vektorimpfstoffe haben eine etwas geringere Wirksamkeit, bieten jedoch einen robusten Schutz gegen schwere Krankheitsverläufe. [36,37]

Protein-basierte Impfstoffe (z. B. Novavax): Diese enthalten fertige virale Proteine oder Proteinfragmente, die das Immunsystem direkt stimulieren. Sie basieren auf etablierten Technologien und werden oft als gut verträglich angesehen. [33,36,38]

Obwohl die Impfstoffe zunächst einen hohen Schutz gegen Infektionen und schwere Verläufe zeigten, haben Mutationen wie die Delta- und Omikron-Varianten die Wirksamkeit gegen Infektionen verringert. Auffrischungsimpfungen und angepasste Impfstoffe zielen darauf ab, diese Herausforderung anzugehen. Die weltweite Verfügbarkeit und Verteilung der Impfstoffe bleiben ein zentrales Thema, um die Pandemie global unter Kontrolle zu bringen.

1.1.6 Therapeutische Ansätze

Die Entwicklung und Anwendung effektiver therapeutischer Ansätze war und ist entscheidend, um die Mortalität zu reduzieren und die Krankheitslast zu minimieren. Neue Therapieansätze wie antivirale Breitbandmedikamente und spezifische Immuntherapien werden weiterhin intensiv erforscht. Auch die Kombination bestehender Strategien wird optimiert, um die Effektivität zu erhöhen und Resistenzen zu minimieren. Die Behandlung von COVID-19 erfordert ein multimodales Vorgehen, das antivirale, immunmodulatorische und supportive Therapien integriert. Die kontinuierliche Anpassung der Therapie an neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Virusvarianten bleibt entscheidend für den Erfolg.

1.1.6.1 Antivirale Therapie

Antivirale Medikamente sind darauf ausgelegt, die Virusvermehrung zu hemmen:

Remdesivir: Dieses Nukleotidanalogon hemmt die virale RNA-Polymerase und ist für die Behandlung von hospitalisierten Patienten mit schwerer COVID-19 zugelassen. Studien wie die ACTT-1-Trial zeigten eine Verkürzung der Genesungszeit um durchschnittlich fünf Tage bei hospitalisierten Patienten mit Sauerstoffbedarf.[39]

- **Molnupiravir:** Es handelt sich um eine orale antivirale Substanz, die besonders in frühen Krankheitsstadien vielversprechend ist. Sie hemmt die Virusreplikation durch fehlerhafte RNA-Synthese [40]
- **Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid):** Diese Kombination hemmt die Haupt-Protease von SARS-CoV-2 und zeigt hohe Wirksamkeit bei der Reduktion schwerer Verläufe bei Risikopatienten.[41]

1.1.6.2 Immunmodulatorische Ansätze

Die Immunantwort spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von COVID-19. Immunmodulatorische Therapien zielen darauf ab, die schädigende Überreaktion des Immunsystems zu kontrollieren:

- Kortikosteroide: Dexamethason ist die Standardtherapie bei Patienten mit schwerer oder kritischer COVID-19-Pneumonie, welche Sauerstoff-Therapie oder eine mechanische Beatmung benötigen. Die RECOVERY-Studie zeigte eine signifikante Senkung der Sterblichkeit bei beatmeten Patienten. [42]
- Interleukin-6-Inhibitoren: Tocilizumab und Sarilumab reduzieren die Entzündungsreaktion und werden bei Patienten mit schwerem Entzündungssyndrom eingesetzt. Kombiniert mit Dexamethason zeigen sie eine Verbesserung der Überlebensrate. [43]
- Januskinase (JAK)-Inhibitoren: Baricitinib ist für Patienten mit schwerer COVID-19 zugelassen und zeigte in Kombination mit Kortikosteroiden eine Reduktion der Krankheitsprogression. [44]

1.1.6.3 Passive Immuntherapien

- Rekonvaleszentenplasma: Die Wirksamkeit dieser Methode ist begrenzt und von der Krankheitsphase abhängig. Aktuelle Studien zeigen keinen klaren Nutzen in fortgeschrittenen Stadien. [45]
- Monoklonale Antikörper: Kombinationen wie Casirivimab/Imdevimab oder Sotrovimab wirken gegen spezifische Virusvarianten und sind besonders in frühen Krankheitsstadien wirksam. [46,47]

1.1.6.4 Adjuvante Therapien

- Antikoagulation: Die hyperkoagulative Phase von COVID-19 erfordert oft eine therapeutische Antikoagulation, um thrombotische Komplikationen zu verhindern. Heparine, insbesondere niedermolekulare Heparine, sind der aktuell der Standard. [48]
- Unterstützende Maßnahmen: Je nach Schweregrad, Sauerstofftherapie, nicht-invasive- und invasive Beatmung bis hin zur extrakorporalen Membranoxygenierung.

1.1.7 Covid-19 assoziiertes ARDS und Intensivmedizinische Beatmungstherapie

Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der durch eine diffuse Schädigung der Lungenalveolen gekennzeichnet ist (Abbildung 2). Dies äußert sich in schwerer Hypoxämie, Atembeschwerden und reduzierten Lungenvolumina. ARDS wird häufig durch Aspiration von Mageninhalt, schweren Infektionen, Trauma, Sepsis oder Inhalation von toxischen Substanzen ausgelöst. [49] Pathophysiologisch resultieren alveolare Schäden in einem gestörten Gasaustausch, Lungenödem und der Aktivierung von Entzündungsprozessen. [50] Es ist wichtig zu betonen, dass ARDS kein spezifisches pathologisches Krankheitsbild, sondern ein Syndrom ist, das derzeit anhand rein klinischer Kriterien identifiziert wird. Es gibt keinen einzelnen diagnostischen Test, der eine ARDS-Diagnose zweifelsfrei bestätigen oder ausschließen kann. Wie in der Berliner Definition dargelegt, erfordert die Diagnose von ARDS, dass neue oder sich verschlimmernde Atemwegsbelastung und beidseitige radiografische Abnormalitäten innerhalb von 7 Tagen vorliegen, dass Herzversagen die Hypoxämie und radiografischen Infiltrate nicht vollständig erklären kann und dass die beeinträchtigte Sauerstoffversorgung klinisch relevant ist.[49,51] Patienten mit COVID-19 können aufgrund der Viruserkrankung ein ARDS entwickeln, welches eine intensivmedizinische Behandlung sowie künstliche Beatmung erforderlich machen kann.



Abbildung 2: Computertomografie und Röntgen eines Patienten mit ARDS bei Covid-19 Infektion; (eigene Darstellung aus dem PACS-System des Universitätsklinikum Düsseldorf, 2025)

Die invasive Beatmung kann schwerwiegende Komplikationen wie eine schwierige Extubation oder parenchymale Schäden der Lunge mit sich bringen [52]. Daher ist ein Verständnis der Pathophysiologie und des Krankheitsverlaufs von COVID-19 entscheidend. Sollte trotz invasiver Beatmungstherapie und Ausschöpfung der intensivmedizinischen Maßnahmen kein suffizienter Gasaustausch erreicht werden, kann die extrakorporale Membranoxygenierung als ultima ratio infrage kommen. ECMO kann in dieser Situation eine effektive Methode zur Oxygenierung und Unterstützung des Gasaustauschs darstellen und so das Überleben des Patienten ermöglichen.[53]

1.2 Extrakorporale-Membranoxygenierung

1.2.1 Definition und Funktionsweise der extrakorporalen Membranoxygenierung

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist ein intensivmedizinisches Verfahren, das zum Einsatz kommt, wenn die eigene Herz- oder Lungenfunktion eines Patienten nicht ausreicht, um den Gasaustausch oder die hämodynamische Stabilität aufrechtzuerhalten. Das Verfahren ermöglicht die mechanische Unterstützung oder vollständige Übernahme des Gasaustauschs im Blut und der Kreislauffunktion durch ein externes System. Dabei wird das Blut aus dem Körper des Patienten entnommen, außerhalb des Körpers durch eine Maschine geleitet und anschließend wieder zurückgeführt. Die ECMO übernimmt dabei die Funktion der Lunge, indem sie Kohlendioxid aus dem Blut entfernt und Sauerstoff hinzufügt.

Man unterscheidet zwei verschiedene Formen der Extrakorporalen Membranoxygenierung:

Veno-venöse ECMO (VV-ECMO): Hier wird venöses Blut aus einer großen Vene (z.B. der Vena femoralis) entnommen, oxygeniert und in die Vene zurückgeführt. Diese Form wird bei isoliertem Lungenversagen, wie schwerem ARDS (akutem Lungenversagen), eingesetzt.

Veno-arterielle ECMO (VA-ECMO): In diesem Fall wird das venöse Blut oxygeniert und über eine Arterie (z. B. die Arteria femoralis) zurückgeführt. Die VA-ECMO unterstützt sowohl die Lungen- als auch die Herzfunktion und wird bei kardiogenem Schock oder Herzstillstand angewandt.

Das ECMO-System besteht aus mehreren wesentlichen Komponenten, die zusammen eine extrakorporale Zirkulation ermöglichen (Abbildung 3):

Blutentnahme: Das venöse Blut wird zunächst über eine Kanüle entnommen, die meist in eine große zentrale Vene eingeführt wird. Bei einer veno-arteriellen ECMO-Therapie erfolgt die Blutentnahme auch über eine Kombination von venöser und arterieller Kanülierung. Bei der veno-venösen ECMO wird das entnommene venöse Blut zur Membranoxygenierung zurückgeführt, während es bei der veno-arteriellen ECMO zusätzlich in den Kreislauf gepumpt wird, um das Herz-Kreislaufsystem zu unterstützen.

Blutpumpen (Zirkulation): Die extrakorporale Blutzirkulation wird durch eine Pumpe, in der Regel eine Rollpumpe oder eine Zentrifugalpumpe, aufrechterhalten. Diese sorgt dafür, dass das Blut kontinuierlich durch das ECMO-System fließt und der Körper somit nicht direkt mit der Maschine in Kontakt kommt, sondern die Funktion des Kreislaufsystems nur teilweise übernommen wird.

Membranoxygenator: Der Blutstrom wird durch einen sogenannten Membranoxygenator geleitet, der als künstliche Lunge fungiert. Dieser besteht aus einer halbdurchlässigen Membran, die den Gasaustausch ermöglicht. Sauerstoff wird dem Blut hinzugefügt und Kohlenstoffdioxid entfernt, ähnlich wie in den Alveolen der Lunge. Der Membranoxygenator ist in der Lage, hohe Mengen an Sauerstoff zuzuführen, was insbesondere bei Patienten mit schwerem ARDS oder anderer pulmonaler Insuffizienz von entscheidender Bedeutung ist.

Blutrückführung: Nach dem Gasaustausch wird das oxygenierte Blut zurück in den Kreislauf des Patienten geführt. Bei der VV-ECMO erfolgt dies in die Vena jugularis oder in die Vena femoralis, sodass das Blut direkt in den venösen Kreislauf zurückgeführt wird. Bei der VA-ECMO erfolgt die Rückführung des Blutes in die Arteria femoralis oder eine größere Arterie, um das Herz-Kreislaufsystem zu stabilisieren.

Die ECMO-Therapie kommt meist temporär zum Einsatz, um schwerkranken Patienten Zeit für die Heilung der zugrunde liegenden Erkrankung oder die Durchführung definitiver therapeutischer Maßnahmen, wie einer Organtransplantation, zu verschaffen.

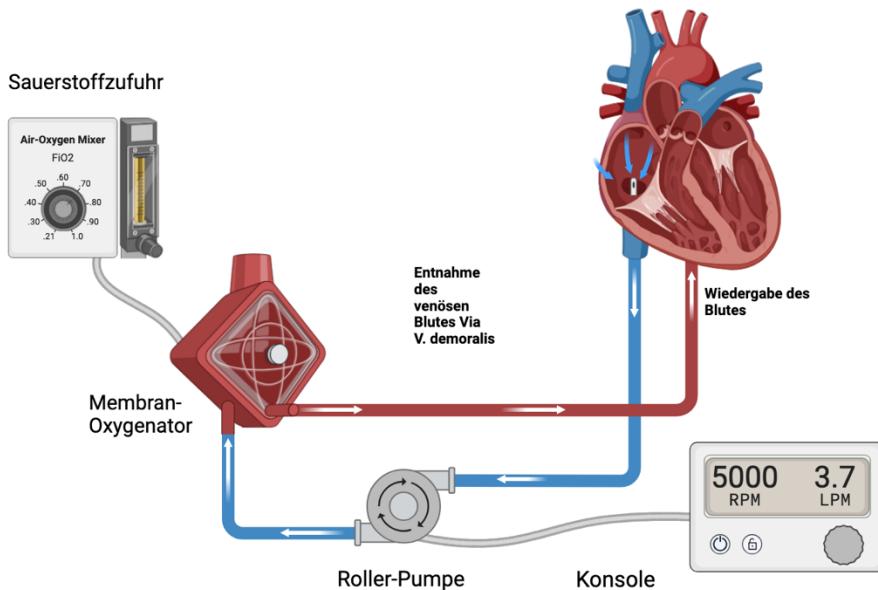


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

1.2.2 Implantation und Kanülierung

Die Implantation und Kanülierung bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) sind entscheidende Schritte, die präzise und unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden müssen. Die Kanülen dienen der Blutentnahme und der Rückführung des oxygenierten Blutes in den Körper und werden typischerweise perkutan unter Ultraschall- und fluoroskopischer Kontrolle oder chirurgisch eingebracht. Bei der veno-venösen ECMO (VV-ECMO) erfolgt die Kanülierung häufig über die Vena femoralis zur Entnahme des Blutes und über die Vena jugularis interna zur Rückführung des oxygenierten Blutes in den rechten Vorhof. Alternativ kann die Wiedergabe-Kanüle über die Vena jugularis platziert werden [54]. Dies erwies sich insbesondere bei COVID-19-Patienten als vorteilhaft, da es pflegerisch die häufig durchgeführte Bauchlagerung der Patienten erleichtert. Die Verwendung einer jugulären Wiedergabe-Kanüle zeigte zusätzlich eine längere komplikationsfreie Behandlungsdauer bei Covid-19 Patienten auf. [55]

Bei der veno-arteriellen ECMO (VA-ECMO) wird das Blut üblicherweise aus der Vena femoralis entnommen und über die Arteria femoralis zurückgeführt, wobei in der Regel eine zusätzliche Perfusionskanüle in die Arteria femoralis superficialis eingebracht wird, um die Durchblutung der

Extremität zu gewährleisten. Alternativ kann die Kanülierung zentral erfolgen, insbesondere bei Patienten nach Herzoperationen, wobei die Kanülen direkt in den rechten Vorhof und die Aorta eingesetzt werden.

Die Wahl der Kanülierungsmethode hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich der Dringlichkeit der ECMO-Einleitung, der anatomischen Gegebenheiten des Patienten und der zugrunde liegenden Erkrankung. Nach der Platzierung der Kanülen wird die Funktionalität durch bildgebende Verfahren und hämodynamische Überwachung überprüft, um eine optimale Flussrate und Positionierung sicherzustellen. Die Kanülierung birgt Risiken wie Gefäßverletzungen, Blutungen oder Fehlplatzierungen, weshalb sie von einem erfahrenen Team durchgeführt werden sollte. [56]

1.2.3 Monitoring

Die aktuelle Leitlinie der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) bietet umfassende Empfehlungen für das Management und Monitoring dieser Patienten, um Komplikationen zu minimieren und den Behandlungserfolg zu optimieren. Ein strukturiertes und engmaschiges Monitoring ist essenziell, um physiologische Parameter zu überwachen und die Funktion der ECMO-Anlage sicherzustellen. [56,57] Das Monitoring bei ECMO-Patienten zielt darauf ab, die Oxygenierung und Ventilation, die Herz- und Kreislauffunktion sowie die Gerinnungs- und Organfunktion zu überwachen. Es dient der Früherkennung von Komplikationen wie Thrombosen, Blutungen, Infektionen oder technischen Problemen der ECMO.

Die ELSO-Guidelines empfehlen die kontinuierliche Messung des Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2), des Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2) und der pH-Werte im Blut. [56] Diese Werte werden durch regelmäßige Blutgasanalysen aus dem arteriellen und venösen Blut kontrolliert. Zusätzlich wird die Sauerstoffsättigung (SaO_2) sowohl im systemischen Kreislauf als auch am postoxygenierten Blut der ECMO-Membran gemessen. Ein Monitoring der Gasflussrate und des FiO_2 -Anteils im Oxygenator hilft, die Gasübertragung anzupassen.

Die hämodynamische Überwachung umfasst die kontinuierliche Messung des arteriellen Blutdrucks (invasiv und nicht-invasiv), des zentralen Venendrucks (ZVD) und der Herzleistung. Bei der veno-arteriellen ECMO (VA-ECMO) ist die pulsatile Perfusion ein entscheidender Indikator für die natürliche Herzfunktion. Echokardiografie wird regelmäßig eingesetzt, um die Herzfunktion zu bewerten und die Kanülenposition zu überprüfen.

Ein integraler Bestandteil des ECMO-Monitorings ist die Kontrolle der Gerinnung, da die extrakorporale Zirkulation ein erhöhtes Thrombose- und Blutungsrisiko birgt. Die ELSO-Guidelines empfehlen die kontinuierliche Überwachung der aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), des aktivierten Gerinnungszeitindex (ACT) und der Antithrombin-III-Spiegel. Zudem sollten regelmäßig Thrombozytenzahl, Fibrinogen und D-Dimere kontrolliert werden. [58]

Die Organfunktion wird durch Parameter wie Urinausscheidung, Nierenfunktion (Kreatinin, Harnstoff), Leberwerte (Bilirubin, Transaminasen) und neurologische Statusüberwachung beurteilt. Bei neurologischen Auffälligkeiten wird die Durchführung einer Bildgebung, beispielsweise eines CTs, empfohlen, um Komplikationen wie Hirnblutungen auszuschließen.

Die ELSO-Guidelines betonen die Bedeutung eines technischen Monitorings der ECMO-Komponenten. Hierzu zählen die Überwachung der Flussrate, der Druckverhältnisse in den Kanülen (Prä- und Post-Membran-Druck), der Sauerstofftransferrate und der Temperatur. Alarmsysteme der ECMO-Maschine müssen aktiv genutzt und regelmäßig getestet werden.

Ein engmaschiges Monitoring erlaubt die rasche Identifikation von Komplikationen wie Hämolyse (erkennbar an freiem Hämoglobin), Infektionen (z. B. durch Fieber und erhöhte Entzündungsmarker) oder mechanischen Dysfunktionen (z. B. Membranverschleiß). Regelmäßige Kontrolle der Kanüleneintritte und Überprüfung der Hautintegrität sind ebenfalls essenziell.

Das Monitoring von ECMO-Patienten erfordert ein multidisziplinäres Team und den Einsatz modernster Technologien, um lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden und die Therapie zu optimieren. Durch ein umfassendes Monitoring können sowohl die Behandlungsergebnisse als auch die Patientensicherheit verbessert werden.

1.2.4 ECMO-Weaning

Das Weaning von der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) stellt einen essenziellen Prozess dar, bei dem die schrittweise Entwöhnung von der Herz- oder Lungenunterstützung erfolgt. (Abbildung 4) Ziel des Weaning ist es, die Eigenfunktion der Organe sicherzustellen und Komplikationen zu vermeiden.

1.2.4.1 Voraussetzungen für das ECMO-Weaning

Laut den ELSO-Guidelines ist ein Weaning möglich, wenn sich die zugrunde liegende Erkrankung stabilisiert hat und die natürliche Herz- oder Lungenfunktion ausreichend wiederhergestellt ist. Dazu gehören:

Herzfunktion: Bei der veno-arteriellen ECMO (VA-ECMO) sollte eine ausreichende linksventrikuläre Auswurfleistung und eine stabile Hämodynamik nachgewiesen werden, beispielsweise durch Echokardiografie (Ejektionsfraktion > 20-25%) und invasive Druckmessungen.

Lungenfunktion: Bei der veno-venösen ECMO (VV-ECMO) muss eine ausreichende Oxygenierung und Ventilation unter konventioneller mechanischer Beatmung sichergestellt sein ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150-200 \text{ mmHg}$, $\text{PEEP} < 10 \text{ cm H}_2\text{O}$).

Stabile Organfunktionen: Die Nieren-, Leber- und neurologische Funktion sollte stabil sein. [56]

1.2.4.2 Weaning-Prozess

Der Weaning-Prozess erfolgt in mehreren Schritten:

- Bewertung der klinischen Stabilität: Regelmäßige Evaluation der hämodynamischen und respiratorischen Parameter, um sicherzustellen, dass der Patient nicht auf die ECMO-Unterstützung angewiesen ist.
- Reduktion der ECMO-Unterstützung:
 - Bei der VA-ECMO wird der Fluss schrittweise reduziert, um die Eigenleistung des Herzens zu testen.
 - Bei der VV-ECMO wird die Gasflussrate und der Blutfluss reduziert, um die Lungenfunktion zu bewerten.
- Echokardiografische Tests (bei VA-ECMO): Ein "Pump-Flow-Off-Test" wird durchgeführt, bei dem die Pumpenleistung kurzzeitig reduziert wird, um die Hämodynamik ohne ECMO-Unterstützung zu bewerten.
- Blutgasanalyse: Regelmäßige Analysen stellen sicher, dass die Gaswerte (PaO_2 , PaCO_2) und der pH im Normalbereich bleiben.

1.2.4.3 3. Extubation und Nachsorge

Nach erfolgreichem Weaning wird die ECMO entfernt, und der Patient wird intensiv überwacht, um ein Rezidiv des Herz- oder Lungenversagens zu verhindern. Die Kanülen werden unter sterilen Bedingungen entfernt, und eine Ultraschallkontrolle der Gefäße erfolgt, um Thrombosen auszuschließen.



Abbildung 4: Weaning Prozess von COVID-19 ECMO-Patienten auf der Intensivstation (Fotografie von der chirurgischen Intensivstation des Universitätsklinikum Düsseldorf, 2022)

1.2.5 ECMO-Therapie bei Covid-19

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) hat sich als eine essenzielle Therapiemaßnahme für Patienten mit schwerem COVID-19-assoziiertem akutem Atemnotsyndrom (ARDS) etabliert. Während die ECMO bereits vor der COVID-19-Pandemie als ultima ratio bei therapierefraktärem respiratorischem Versagen eingesetzt wurde, stellte die pandemiebedingte hohe Anzahl kritisch erkrankter Patienten eine besondere Herausforderung für das Gesundheitswesen dar. Die ECMO-Therapie bei COVID-19 unterscheidet sich in mehreren Aspekten von der Anwendung bei anderen Ursachen eines ARDS. Erstens zeigte sich bei COVID-19-Patienten häufig eine verlängerte Krankheitsdauer mit anhaltend schwerem Gasaustauschversagen, was zu längeren ECMO-Laufzeiten führte. Studien berichten von einer mittleren ECMO-Dauer von mehreren Wochen, was im Vergleich zu ARDS anderer Genese überdurchschnittlich lang ist [59–61]. Zweitens weisen COVID-19-Patienten häufig eine

ausgeprägte systemische Inflammation und Hyperkoagulabilität auf, was das Risiko für thromboembolische Komplikationen sowie hämorrhagische Ereignisse während der ECMO-Therapie erhöht [48]. Drittens führte die pandemiebedingte Überlastung der Intensivkapazitäten dazu, dass Indikationsstellungen für ECMO-Therapien strenger evaluiert und Therapieentscheidungen unter Ressourcenknappheit getroffen werden mussten. Dies kann in extremen Situationen bis hin zu einer strengen Patienten-Triage führen und stellt eine zusätzliche Belastung für die behandelnden Zentren dar. Darüber hinaus zeigte sich bei vielen Patienten eine verzögerte pulmonale Erholung mit persistierender Dyspnoe und anhaltendem Sauerstoffbedarf auch nach der Krankenhausentlassung. Kognitive und funktionelle Langzeitfolgen, die bereits bei nicht-COVID-assoziiertem ARDS dokumentiert wurden, scheinen bei COVID-19-Patienten ebenfalls eine zentrale Rolle zu spielen [61,62]. Diese Faktoren verdeutlichen, dass die ECMO-Therapie bei COVID-19 mit besonderen Herausforderungen verbunden ist und eine intensive interdisziplinäre Betreuung sowohl während der Akutphase als auch im poststationären Verlauf erfordert.

1.3 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, patientenspezifische Charakteristika, klinische Verläufe sowie Einflussfaktoren auf das Überleben von COVID-19-Patienten unter ECMO-Therapie zu untersuchen und Prädiktoren für das Therapie-Outcome zu identifizieren. Durch retrospektive Analyse von Daten aus einem monozentrischen Kollektiv von $n = 99$ Patienten, die im Rahmen einer COVID-19-assoziierten respiratorischen Insuffizienz mittels ECMO behandelt wurden, sollten demographische, präklinische, intensivmedizinische und interventionelle Merkmale systematisch erfasst und in Bezug zum Überleben gesetzt werden. Ein besonderer Fokus lag auf dem Einfluss des Patientenalters, Geschlechts, Body-Mass-Index (BMI) sowie des Vorliegens von Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Komorbiditäten und spezifischer Medikationen auf die Mortalität und das Auftreten von Komplikationen. Darüber hinaus wurde untersucht, inwieweit diese Faktoren mit der Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen wie Multiorganversagen, Sepsis, neurologischer Ereignisse oder Blutungen assoziiert waren.

Ziel war es außerdem, die Relevanz der ECMO-Therapiedauer sowie zeitlicher Parameter – wie der Zeitraum zwischen Symptombeginn, Intensivstationsaufnahme, Intubation und ECMO-Implantation – für das Überleben zu bewerten. Ergänzend wurden im Rahmen einer sechsmonatigen Nachuntersuchung die langfristigen Folgen und die Lebensqualität der überlebenden Patienten analysiert. Diese Follow-up-Erhebung diente dem Ziel, das Ausmaß körperlicher, respiratorischer und kognitiver Einschränkungen nach ECMO-Therapie zu erfassen und Rückschlüsse auf funktionelle Langzeitoutcomes zu ziehen. Die Ergebnisse sollen helfen, Risikogruppen frühzeitig zu erkennen, Selektionskriterien zu schärfen und Nachsorgekonzepte gezielt weiterzuentwickeln.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Im Zeitraum von März 2020 bis November 2022 wurden sämtliche Patienten, die im Universitätsklinikum Düsseldorf aufgrund von COVID-19-assoziiertem akutem Atemnotsyndrom (ARDS) mit einer venovenösen ECMO-Therapie behandelt wurden ($n = 99$), in diese klinische Studie aufgenommen. Behandlungsrelevante Daten hinsichtlich demographischer und gesundheitsspezifischer Faktoren wurden erhoben und anschließend retrospektiv ausgewertet. Sechs Monate nach dem Klinikaufenthalt erfolgte eine erneute Kontaktaufnahme zu den Patienten und eine weitere Ergänzung der Patientendaten hinsichtlich ihres Gesundheitsstatus. Nach entsprechender Datensammlung erfolgte die Erstellung einer deskriptiven Statistik. Die Studie und die zugehörige Datenerhebung wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Aktennummer 2020-907 genehmigt.

2.2 Patientenselektionskriterien

Alle volljährigen Patienten, die vom März 2020 bis zum November 2022 eine ECMO-Therapie infolge einer SARS-CoV-2 Infektion in der Klinik für Herzchirurgie in Düsseldorf erhielten, wurden für diese Studie berücksichtigt. Insgesamt wurden $n = 99$ entsprechende Patienten in die Studie eingeschlossen.

2.3 Ausschlusskriterien

Nicht berücksichtigt für die Studie wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation nach vorangegangener COVID-19-Erkrankung laborchemisch bereits einen negativen Virusnachweis vorwiesen. Ebenfalls wurden Patienten, welche sich erst nach dem Zeitpunkt der ECMO-Implantation mit dem SARS-CoV-2 Virus infizierten nicht in dieser Studie berücksichtigt.

2.4 Patientengruppierung

In Bezug auf die retrospektive Analyse wurden die Patienten in verschiedene Kategorien unterteilt. Es wurde eine Unterscheidung zwischen den letztlich verstorbenen und überlebenden Patienten vorgenommen. Danach erfolgte ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich gesundheitsspezifischer Faktoren, demographische Unterschiede sowie Komplikationen während der Therapie mit dem Ziel zu ermitteln, ob diese einen positiven oder negativen Einfluss auf das

Therapieergebnis haben. Weiter wurde eine Gruppierung mit einem Fokus hinsichtlich des Geschlechtes, des Nikotinkonsums, des Alters und des BMIs vorgenommen, um eventuelle Unterschiede im Auftreten von Komplikationen zu analysieren.

2.5 Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben der Patienten nach ECMO-Therapie im Rahmen eines COVID-19-assoziierten Lungenversagens. Dabei wurde zwischen dem Überleben bis zur Krankenhausentlassung sowie dem Langzeitüberleben im Rahmen eines sechsmonatigen Follow-up differenziert. Sekundäre Endpunkte umfassten die Identifikation von patientenspezifischen Prädiktoren für Mortalität und Morbidität, insbesondere in Bezug auf Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Nikotinabusus sowie relevante Vorerkrankungen. Weitere sekundäre Endpunkte waren das Auftreten schwerwiegender Komplikationen während der ECMO-Therapie, darunter Multiorganversagen, Sepsis, neurologische Ereignisse und relevante Blutungskomplikationen. Im Rahmen der Nachuntersuchung nach sechs Monaten wurden zudem funktionelle Parameter wie das Vorliegen einer persistierenden Dyspnoe, der Rehabilitationsstatus, kognitive Einschränkungen sowie die Wiedereingliederung in das Arbeitsleben erfasst, um ein umfassendes Bild der Langzeitfolgen und Lebensqualität der Überlebenden zu zeichnen.

2.6 Operations-/Implantationstechnik

Bei der VV-ECMO-Implantation wurde hauptsächlich die femoro-juguläre Kanülierung (Entnahmekanüle in V. femoralis und Rückgabekanüle in V. jugularis interna) oder die femoro-femorale Kanülierung (Entnahmekanüle in die V. femoralis und Rückgabekanüle in die kontralaterale V. femoralis) verwendet. In einigen weiteren Fällen wurde anstelle einer rein venovenösen ECMO zusätzlich eine arterielle Kanüle implantiert (V-VA-EMCO) (Abbildung 5). Die Wahl der Kanülierungsmethode hängt von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich des Zustands des Patienten und der Anatomie der Gefäße. Die femoro-juguläre Kanülierung wurde in unserem Zentrum vor allem deshalb angestrebt, da sie aus intensivpflegerischer Sicht eine einfachere Bauchlagerung der COVID-19 Patienten ermöglicht, sollte diese im Rahmen des Weaning-Prozesses notwendig werden. Die Größe der Kanülen hängt von verschiedenen Faktoren wie dem

Körpergewicht und der Gefäßgröße des Patienten ab.

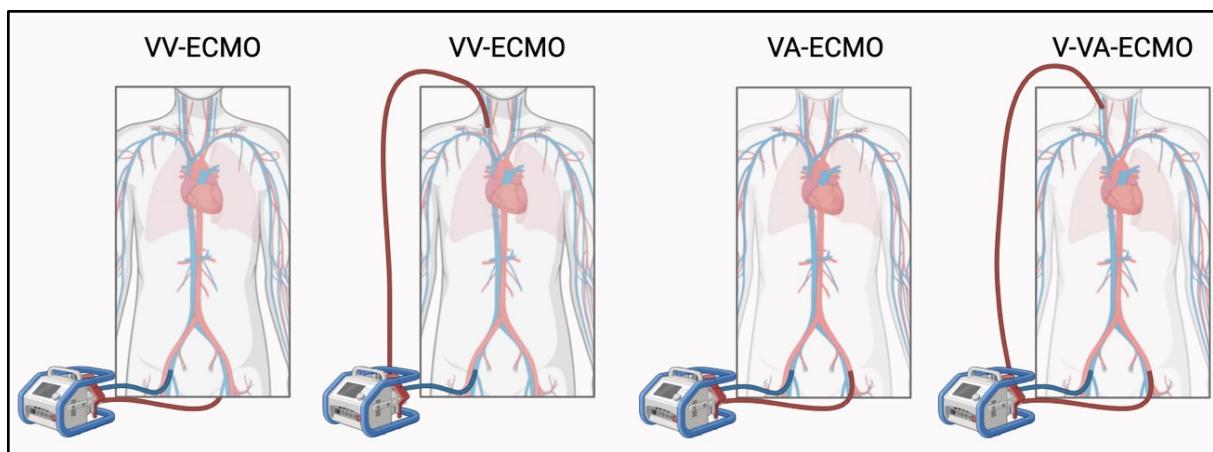


Abbildung 5: Verschiedene Kanülierungsmethoden bei der Implantation der extrakorporalen Membranoxygenierung

Die ECMO wurde sowohl in der Uniklinik Düsseldorf als auch in anderen überweisenden Zentren von einem Team eingesetzt, welches aus einem Kardiochirurgen und einem Kardiotechniker bestand. Nach auswärtiger Anfrage und erfolgter Indikationsstellung wurde die ECMO vor Ort in der zuweisenden Klinik implantiert. Nach erfolgreicher Implantation der ECMO wurden die Patienten auf die Intensivstation verlegt, wo sie einer engmaschigen Überwachung und Betreuung unterlagen. Dabei wurden regelmäßige Kontrollen der Blutgase, des Hämatokrit, der Elektrolytwerte und der Gerinnungsparameter durchgeführt, um eine angemessene Einstellung der ECMO- und Beatmungsparameter sicherzustellen. Zudem erfolgte die regelmäßige Überprüfung der Lage und Funktion der Kanülen sowie die Pflege und Überwachung der Einstichstellen, um potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Die VA-ECMO, VAV-ECMO oder VVA-ECMO umfassen die zusätzliche Einführung einer arteriellen Kanüle. Dieser Ansatz wurde in Situationen angewandt, wo neben der respiratorischen Situation auch Kreislaufunterstützung benötigt wurde.

Bei den verwendeten Kanülen handelte es sich in der Regel bei den Wiedergabe-Kanülen um 17- oder 19 F Maquet HLS und bei den Entnahme Kanülen um 19-, 21- und 25 F Metrconic Bio-Medicus™ Multistage-Entnahmekanülen. In einzelnen Fällen der femoro-femorale Kanülierung kamen Metrconic Bio-Medicus™ Single-Stage Wiedergabe-Kanülen zum Einsatz.

2.7 Datengewinnung

Die Datenquellen für die vorliegende Untersuchung umfassten in erster Linie die Krankenakten des Universitätsklinikums Düsseldorf sowie Informationen aus dem QUIMS-System und dem Medico-System der Klinik. Diese Daten wurden hauptsächlich von der Klinik für Herzchirurgie

zur Verfügung gestellt. Zusätzlich zu den anamnestisch erfassten Daten wurden teilweise auch externe Informationen von anderen Krankenhäusern herangezogen, darunter Aufnahmeuntersuchungen, EKG-Aufzeichnungen, Echokardiographien und Informationen zum Impfstatus.

2.8 Follow-up

Für das sechsmonatige Follow-up wurde eine standardisierte Nachbefragung durchgeführt. Diese erfolgte mittels eines strukturierten Fragebogens in Form telefonischer Interviews mit den überlebenden Patientinnen und Patienten oder deren Angehörigen, sofern die direkte Kontaktaufnahme nicht möglich war. Inhaltlich wurden dabei Angaben zum funktionellen Status, zur Rückkehr in den Alltag und Beruf, zur Notwendigkeit weiterführender Therapie (z. B. häusliche Sauerstofftherapie oder Rehabilitation) sowie zu persistierenden körperlichen und kognitiven Einschränkungen erhoben.

2.9 Erfasste Studienvariablen

Zunächst wurden die demografischen Daten der Patienten erfasst – das Alter, das Geschlecht, das Gewicht, der BMI und die Ethnie. Zusätzlich wurden Daten zu bedeutenden vorbestehenden Erkrankungen erhoben. Zu diesen zählte ein vorbestehender Diabetes mellitus, wobei zwischen dem insulinabhängigen Diabetes mellitus (engl. Insulin-dependent Diabetes mellitus, IDDM) und dem nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (engl. Non-Insulin-dependent Diabetes mellitus, NIDDM) nicht unterschieden wurde. Des Weiteren wurde erfasst, ob eine vorbekannte COPD, eine kardiovaskuläre Vorerkrankung, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, ein Nikotinabusus oder eine Adipositas vorlagen. Adipositas wurde hierbei für einen BMI von über 25 definiert. Hinsichtlich des COVID-19 assoziierten Krankheitsverlaufes wurden verschiedene Daten gesammelt, einschließlich des Beginns der Symptome, des Zeitpunkts der Krankenhausaufnahme, der Notwendigkeit und des Zeitpunkts einer Intubation oder Tracheotomie sowie dem Zeitpunkt der Verlegung auf die Intensivstation. Des Weiteren wurde die herkömmliche stationäre Behandlung mit Einbezug der medikamentösen Therapie (Antibiotika, antivirale Medikamente, Steroide, weitere Immunmodulatoren, Rekonvaleszentenplasma und kreislaufunterstützende Medikamente sowie gefäßverengende Mittel) sowie der Prone-Therapie in Bezug auf den Zeitpunkt und die Anzahl vor ECMO-Implantation festgehalten. Erfasste Parameter bezüglich der ECMO-Behandlung umfassten das Implantationsdatum, die Art der ECMO, die Indikation für die ECMO-Implantation, den vaskulären Zugang, das Vorhandensein einer Reperfusionskanüle sowie

Änderungen in der Konfiguration der ECMO unter Angabe von Ursache und Zeitpunkt. Ebenso wurden Details zur Antikoagulation und Blutplättchen Hemmung erfasst sowie auch der maximale Blutfluss der ECMO. Ein weiterer Aspekt der erfassten Patientendaten war das Auftreten therapiebezogener Komplikationen während der ECMO-Therapie. Dazu gehörte die Entwicklung von: Sepsis, Multiorganversagen, Blutverlust, Hämatothorax, Schlaganfall, intrakranielle Blutungen, Nierenversagen, Darmischämie, Krampfanfälle, gastrointestinale Blutung, Ileus, Lungenblutungen, Lungenarterienembolie und pulmonaler Superinfektion. Abschließend wurde das Therapie-Outcome der Patienten dokumentiert. Hierbei wurde unter anderem das ECMO-Weaning, die Entlassung von der ICU bzw. aus dem stationären Aufenthalt und die Dauer des (intensiv-) stationären Aufenthaltes. Auch Todesfälle sowie deren Ursache wurden dokumentiert. Die Überlebenden Patienten wurden sechs Monate nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt erneut kontaktiert und hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes befragt. Dieses telefonische Follow-Up umfasste Fragen zu möglichen Langzeitfolgen, Rehabilitationsmaßnahmen und einer allgemeinen Einschätzung des Gesundheitszustandes. (Siehe Anhang)

2.10 Datenanalyse und Statistik

Alle dokumentierten Parameter und Daten wurden unter Anonymisierung und Verschlüsselung Mithilfe von Microsoft, Excel Version 16 (Microsoft Corp. Redmond, WA, USA) zusammengefasst. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von SPSS Statistics 26 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse kontinuierlicher Variablen wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben, während kategoriale Variablen in Form der absoluten Anzahl und ihres Anteils an der Gesamtheit dargestellt wurden.

Aufgrund der ungleichen Gruppengrößen und der fehlenden Annahme einer normalen Gaußschen Verteilung wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen mithilfe von nicht-parametrischen zweiseitigen Mann-Whitney-U-Tests bzw. exakten Fisher-Tests verglichen. Eine statistische Signifikanz wurde hierbei bei einem p-Wert von < 0,05 angenommen.

Die aktuelle Studie einschließlich sämtlicher Tabellen und Abbildungen wurde unter Verwendung der Textverarbeitungssoftware Microsoft Office Word 16.96.2 sowie SPSS Statistics 19 erstellt. Schematische

Graphen und schematische Abbildungen wurden mit Biorender.com und SPSS Statistics 19 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Charakteristika der Gesamtkohorte

Das Patientenkollektiv bestand aus $n = 99$ Patienten. Von den Patienten waren $n = 73$ (73,7%) männlich und $n = 26$ (26,3%) weiblich. Das mittlere Patientenalter betrug $53,7 \pm 11,4$ Jahre (Abbildung 6) mit einem maximalen Patientenalter von 74 Jahren und einem minimalen Patientenalter von 19 Jahren.

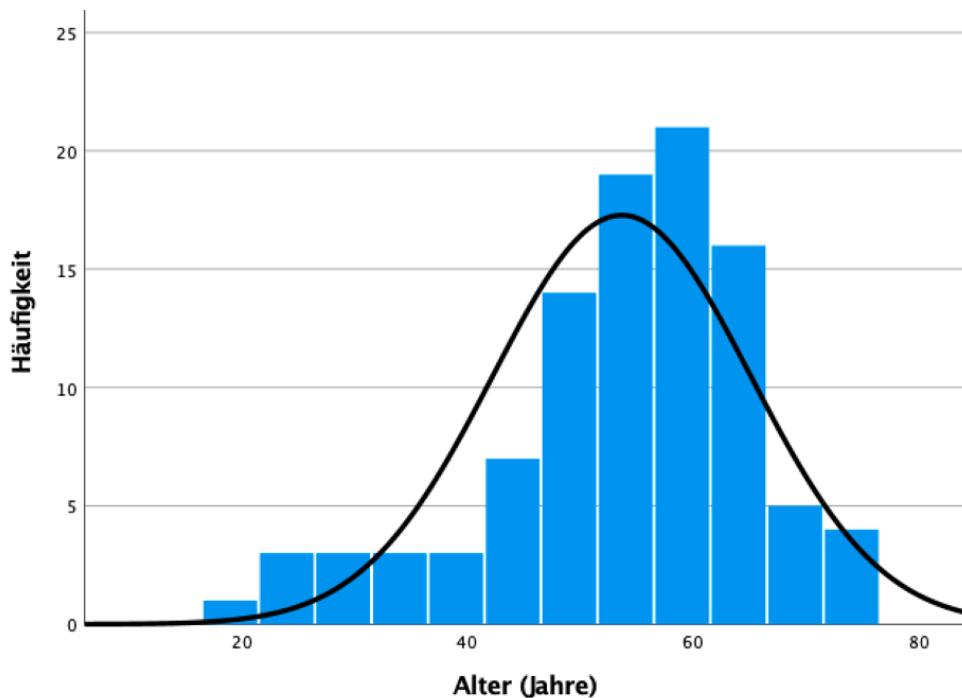


Abbildung 6: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Es zeigte sich bei den behandelten Patienten ein insgesamt erhöhter BMI mit einem Mittelwert von $30,2 \pm 5,2$ und einem Maximalwert von 50 und Minimalwert von 22. Eine Adipositas konnte bei 50,2% ($n = 50$) der Patienten festgestellt werden, wobei die durch einen BMI-Wert von größer als 30 definiert wurde. Eine Vielzahl von Patienten wies neben der respiratorischen Insuffizienz, Komorbiditäten auf. Bei $n = 39$ (39,4%) der Patienten lag eine chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) vor und $n = 33$ (33,3%) wiesen einen Diabetes Mellitus auf. Eine koronare Herzerkrankung, sowie eine chronische Niereninsuffizienz lag jeweils bei $n = 15$ (15,2%) der Patienten vor. Eine arterielle Hypertonie zeigten $n = 66$ (66,7%) der Patienten und $n = 57$ (57,6%) der Patienten gaben an regelmäßig Nikotin zu konsumieren. Von den Behandelten Patienten hatte $n = 4$ Patienten vor der ECMO-Therapie mindestens eine Dosis eines zugelassenen SARS-CoV-2-Impfstoff erhalten.

3.2 Patientenmortalität und Einfluss prognostischer Faktoren auf das Überleben

Von insgesamt $n = 99$ untersuchten Patienten verstarben $n = 70$ (70,7 %) während des Klinikaufenthaltes. Nur $n = 29$ (29,3 %) Patienten überlebten die Behandlung und konnten einem Weaningprozess unterzogen werden. Im Vergleich der Überlebenden Patienten mit den Patienten, welche die ECMO-Therapie nicht überlebten zeigte sich ein höheres Patientenalter in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit $65,3 \pm 9,7$ Jahren versus $47,2 \pm 12,9$ Jahren in der Gruppe der Überlebenden ($p = 0,001$). Signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich des Patientengeschlechts (besseren Ergebnissen bei weiblichen Patientinnen ($p = 0,028$)) und eines Nikotinabusus in der Anamnese ($p = 0,011$). Diese sind im weiteren Verlauf näher dargestellt.

Weiter wurden auch Vorerkrankungen und therapeutische Maßnahmen untersucht. Adipositas, COPD, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung und arterielle Hypertonie traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Eine chronische Niereninsuffizienz war unter den Verstorbenen häufiger vertreten (18,6 % vs. 6,9 %), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,140$). Ein signifikanter Zusammenhang zeigte sich hingegen für Nikotinabusus, der bei Verstorbenen deutlich häufiger beobachtet wurde (65,7 % vs. 37,9 %, $p = 0,011$). Bezuglich der konservativen COVID-19-Therapie zeigte sich, dass der Einsatz von Antibiotika, Kortikosteroiden, Immunmodulatoren, Rekonvaleszentenplasma, Inotropika, Vasopressoren sowie die prä-ECMO-Bauchlagerung in beiden Gruppen vergleichbar häufig erfolgte. Ein signifikanter Unterschied bestand hingegen beim Einsatz von Virostatika, die bei den Verstorbenen häufiger verwendet wurden (84,3 % vs. 65,5 %, $p = 0,038$). Nur vier Patienten (4,0 %) waren zum Zeitpunkt der ECMO-Therapie mindestens einmal gegen COVID-19 geimpft, alle verstarben im Verlauf des intensivstationären Aufenthalts. Aufgrund der geringen Fallzahl war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,189$). (Tabelle 1)

Parameter		Gesamt n = 99 (100 %)	Überlebende n = 29 (100 %)	Verstorbene n = 70 (100 %)	p
Alter (Jahre)		53,7 ± 11,4	47,2 ± 12,9	65,3 ± 9,7	0,001
Geschlecht	m	73 (73,7 %)	17 (58,6 %)	56 (80,0 %)	0,028
	w	26 (26,3 %)	n = 12 (41,4 %)	14 (20,0 %)	
BMI (kg/m ²)		40,4 ± 13,5	31,1 ± 6,7	29,9 ± 4,5	0,278
Vorerkrankung					
Adipositas		50 (50,2 %)	17 (58,6 %)	33 (47,1 %)	0,299
COPD		39 (39,4 %)	10 (34,5 %)	9 (41,4 %)	0,520
Diabetes Mellitus		33 (33,3 %)	11 (37,9 %)	22 (31,4 %)	0,532
Koronare Herzerkrankung		15 (15,2 %)	5 (17,2 %)	10 (14,3 %)	0,709
Chronische Niereninsuffizienz		15 (15,2 %)	2 (6,9 %)	13 (18,6 %)	0,140
Arterielle Hypertonie		66 (66,7 %)	19 (65,5 %)	47 (67,1 %)	0,876
Nikotinabusus		57 (57,6 %)	11 (37,9 %)	46 (65,7 %)	0,011
Konservative COVID-19 Therapie					
Antibiotika		94 (94,9 %)	27 (93,1 %)	67 (95,7 %)	0,589
Virostatika		78 (78,8 %)	19 (65,5 %)	59 (84,3 %)	0,038
Kortikosteroide		87 (87,9 %)	26 (89,7 %)	61 (87,1 %)	0,727
Andere Immun-Modulatoren		18 (18,2 %)	4 (13,8 %)	14 (20,0 %)	0,466
Rekonvalentes Plasma		11 (11,2 %)	3 (10,3 %)	8 (11,6 %)	0,858
Innotropika		41 (41,4 %)	11 (37,9 %)	39 (42,9 %)	0,651
Vasopressoren		94 (94,9 %)	27 (93,1 %)	67 (95,7 %)	0,589
Bauchlagerung Prä-ECMO		86 (87,8 %)	25 (86,2 %)	61 (88,4 %)	0,762
Mind. 1x Covid-19-Impfung Prä-ECMO		4 (4,0 %)	0 (0 %)	4 (4,0 %)	0,189

Tabelle 1: Patientencharakteristika und perioperative Parameter im Vergleich zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten

Für alle verstorbenen Patienten wurde eine Überlebenskurve erstellt, welche die Überlebenszeit nach Implantation bis zum Todestag in darstellt. Hierbei zeigt sich, dass ein beträchtlicher Anteil der behandelten Patienten ($n = 36$, 51,4 %) bereits innerhalb der ersten 30 Behandlungstage verstarben. (Abbildung 7)

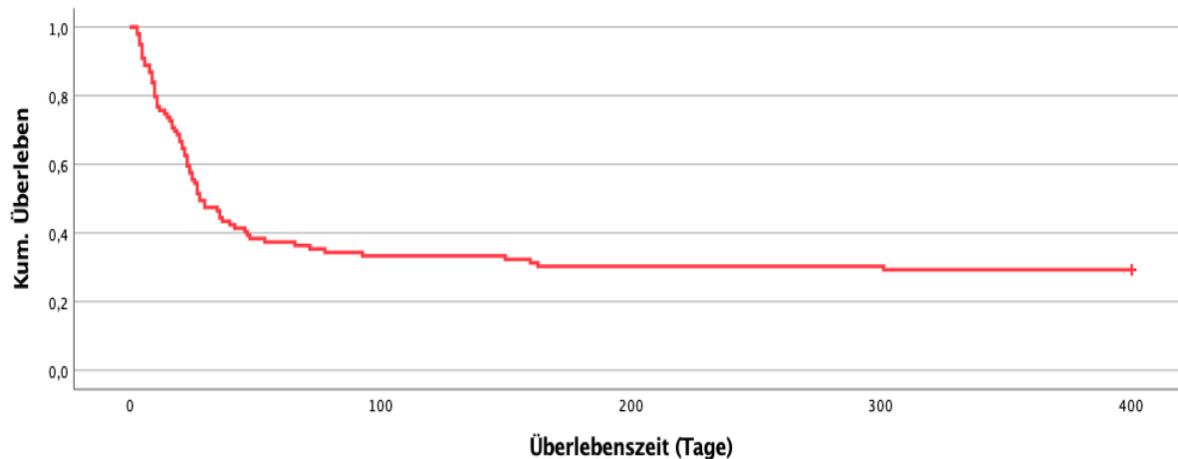


Abbildung 7: Überlebensrate im Bezug zur Behandlungsdauer in Tagen

Der Vergleich der klinischen Merkmale zwischen COVID-19-Patienten, die überlebten, und denen, die nicht überlebten, mit Fokus auf die Zeitintervalle im Zusammenhang mit ihrem Aufenthalt auf der Intensivstation (ICU) und der ECMO-Implantation zeigte Unterschiede zwischen den Gruppen. Der Zeitraum vom ersten Beginn der Symptome bis zur Aufnahme auf die Intensivstation betrug im Schnitt $8,4 \pm 7,0$ Tage und der Zeitraum von der Intubation der Patienten bis zur ECMO-Implantation betrug im gesamten Patientenkollektiv $3,7 \pm 4,3$ Tage. Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Aufnahme auf die Intensivstation war bei den Überlebenden signifikant kürzer ($6,2 \pm 3,6$ Tage) als bei den Nicht-Überlebenden ($9,1 \pm 7,5$ Tage) ($p = 0,011$). Allerdings unterschieden sich weder die Zeit von der ICU-Aufnahme bis zur Intubation (Überlebende: $3,8 \pm 5,5$ Tage; Nicht-Überlebende: $5,0 \pm 7,6$ Tage; $p = 0,411$) noch die Zeit von der Intubation bis zur ECMO-Implantation (Überlebende: $3,8 \pm 4,9$ Tage; Nicht-Überlebende: $3,7 \pm 4,1$ Tage; $p = 0,955$) signifikant zwischen den beiden Gruppen. Tabelle 2 stellt einen Vergleich der klinischen Charakteristika zwischen COVID-19-Patienten dar, die überlebt haben und jenen, die verstorben sind, mit Fokus auf die Zeitintervalle in Bezug auf ihren Intensivstationsaufenthalt und die ECMO-Implantation.

Parameter	Gesamt n = 99 (100 %)	Überlebende n = 29 (100 %)	Verstorbene n = 70 (100 %)	p
Symptombeginn bis Aufnahme ICU (Tage)	$8,3 \pm 6,7$	$6,2 \pm 3,6$	$9,1 \pm 7,5$	0,011
Aufnahme ICU bis Intubation (Tage)	$4,6 \pm 7,1$	$3,8 \pm 5,5$	$5,0 \pm 7,6$	0,411
Intubation bis ECMO-Implantation	$3,7 \pm 4,3$	$3,8 \pm 4,9$	$3,7 \pm 4,1$	0,955

Tabelle 2: Vergleich der überlebenden Patienten mit den verstorbenen Patienten mit Fokus auf die Zeitintervalle zwischen erstem Symptombeginn, Aufnahme auf die Intensivstation, Intubation und Beginn der ECMO-Therapie

In Bezug auf das Versterben der Patienten waren unterschiedliche Ursachen feststellbar. Die häufigsten Todesursachen der Patienten waren eine globale respiratorische Insuffizienz mit n = 31 Patienten (44,3 %) sowie mit ein Multiorgan-Versagen mit n = 15 Patienten (21,4 %), gefolgt von infausten neurologischen Insulten (n = 12 ,17,1 %), Sepsis (n = 9, 12,9 %), kardiales Versagen (n = 2 ,2,9 %) und anderen schwerwiegenden Gesundheitsproblemen (1,4 %). In Abbildung 8 ist die prozentuale Verteilung der Todesursachen der Patienten dargestellt. Die intensivstationäre Behandlung betrugten im Schnitt eine Dauer von $33 \pm 42,2$ Tagen.

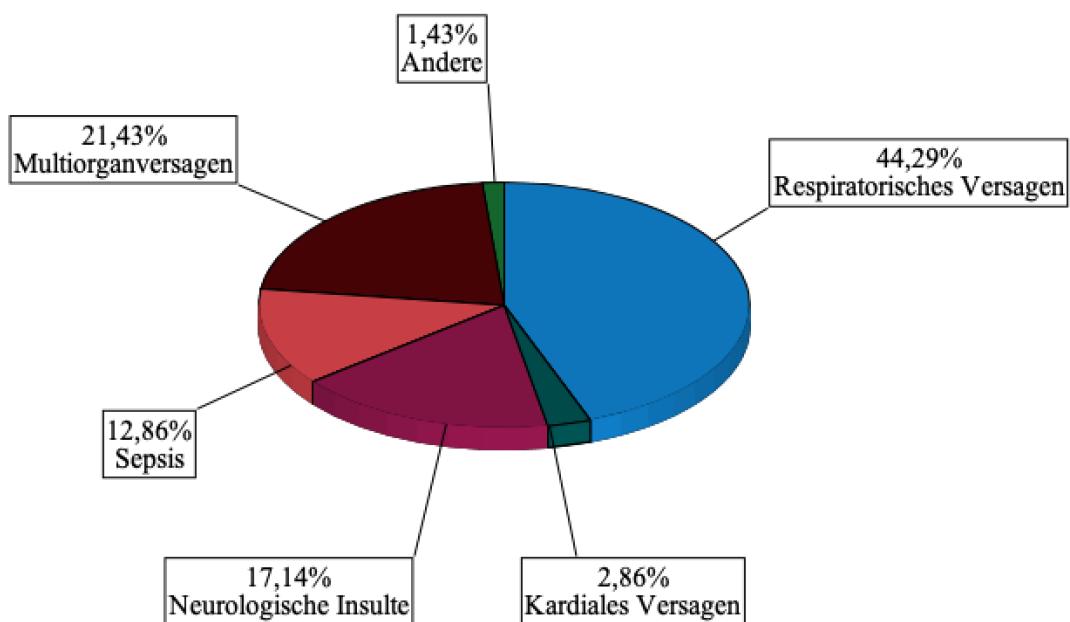


Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der Todesursachen der Patienten

Zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation befanden sich alle Patienten bereits auf der Intensivstation und waren bereits intubiert und mechanisch beatmet. Die Bauchlagerung vor der ECMO-Therapie wurde bei $n = 86$ (87,8 %) Patienten, darunter $n = 25$ (86,2 %) Überlebende und $n = 61$ (88,4 %) Verstorbene, angewendet. Die Blutgasanalyse vor der ECMO-Behandlung zeigte, dass der durchschnittliche PaO₂-Wert $61,1 \pm 16,7$ mmHg für die gesamte Gruppe, $61,7 \pm 20,5$ mmHg für die Überlebenden und $61,0 \pm 15,4$ mmHg für die Verstorbenen betrug ($p = 0,888$). Der mittlere PaCO₂-Wert lag bei $75,1 \pm 33,0$ mmHg für die Gesamtkohorte, $65,2 \pm 31,4$ mmHg für die Überlebenden und $78,2 \pm 33,3$ mmHg für die Verstorbenen ($p = 0,214$). Der durchschnittliche pH-Wert betrug $7,24 \pm 0,16$ für die gesamte Gruppe, $7,26 \pm 0,20$ für die Überlebenden und $7,23 \pm 0,15$ für die Verstorbenen ($p = 0,591$). (Tabelle 3)

Parameter	Gesamt $n = 99$ (100 %)	Überlebende $n = 29$ (100 %)	Verstorbene $n = 70$ (100 %)	p
PaO ₂ Prä-ECMO (mmHg)	$61,1 \pm 16,7$	$61,7 \pm 20,5$	$61,0 \pm 15,4$	0,888
PaCO ₂ Prä-ECMO (mmHg)	$75,1 \pm 33,0$	$65,2 \pm 31,4$	$78,2 \pm 33,3$	0,214
pH Prä-ECMO	$7,24 \pm 0,16$	$7,26 \pm 0,20$	$7,23 \pm 0,15$	0,591

Tabelle 3: Ergebnisse der Blutgasanalyse der Patienten vor der ECMO-Implantation

Die Analyse des Impfstatus zeigt, dass zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation lediglich $n = 4$ der behandelten Patienten (4,4 %) mindestens eine Dosis eines COVID-19-Impfstoffes erhalten hatten. Die Restlichen $n = 95$ hatten keinen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 erhalten (Abbildung 9). Von den geimpften Patienten überlebte keiner den Klinischen Aufenthalt.

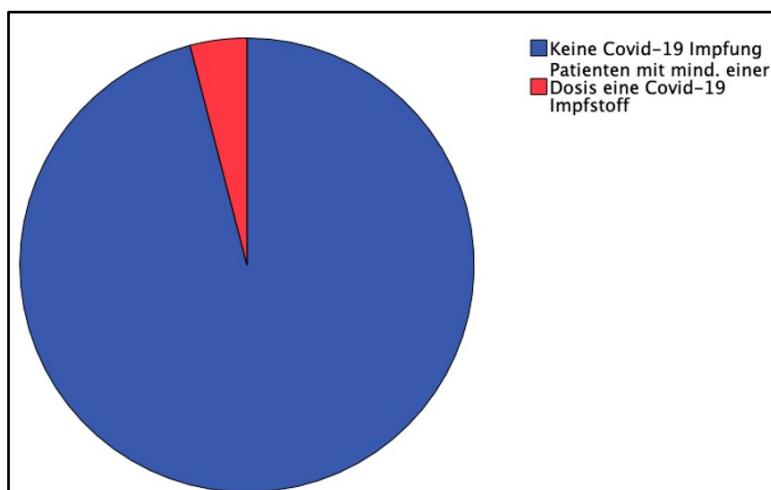


Abbildung 9: Verteilung des Impfstatus der behandelten Patienten; Rot: Patienten, welche zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation mindestens eine Dosis eines zugelassenen Covid-19 Impfstoff appliziert bekommen hatten; Blau: Patienten ohne Covid-19-Impfung

3.3 Details der ECMO-Therapie

Bezüglich der Indikation der ECMO-Implantation zeigte sich in $n = 86$ (86,9 %) ein schweres ARDS und in $n = 13$ (13,1 %) ein kardiogener Schock. Bei den Implantierten Systemen handelte es sich bei $n = 83$ (83,8 %) der Patienten um ein VV-ECMO System, in $n = 12$ (12,1 %) um ein VA-ECMO System und in $n = 4$ (4,0 %) um eine V-VA-ECMO System (Abbildung 10). Hinsichtlich der Kanülierungs-Strategie wurden $n = 31$ (31,3 %) der Systeme femoro-femoral implantiert und $n = 68$ (68,7 %) der Systeme femoro-jugular implantiert.

Der Mittelwert der ECMO-Behandlungsdauer aller Patienten betrug 30,96 Tage mit einer Standardabweichung von 55,583 und einem Standardfehler des Mittelwerts von 5,586. Die kürzeste Behandlungsdauer liegt bei $n = 0$ Tagen und der Maximalwert bei $n = 380$ Tagen. Zwischen den verstorbenen und den überlebenden Patienten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Dauer der ECMO-Therapie. (verstorbene Patienten: $n = 28,9 \pm 45,5$ Tage; überlebende Patienten: $n = 35,9 \pm 72,2$ Tage; ($p = 0,575$)).

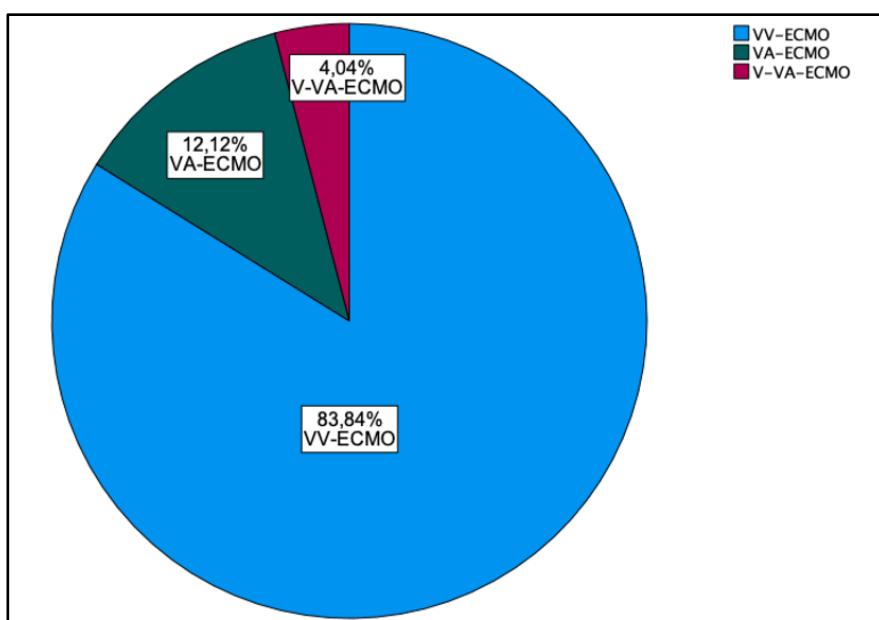


Abbildung 10: Verteilung der verwendeten ECMO-Systeme in Prozent (%)

In der überwiegenden Anzahl der Fälle wurde zur Antikoagulation der Patienten Heparin verwendet ($n = 85$, 85,9 %). Argatroban hingegen wurde in $n = 14$ (14,1 %) der Fälle verwendet. Die Mortalität unterschied sich im Vergleich von Argatroban zu Heparin nicht signifikant ($p = 0,485$) (Abbildung 11).

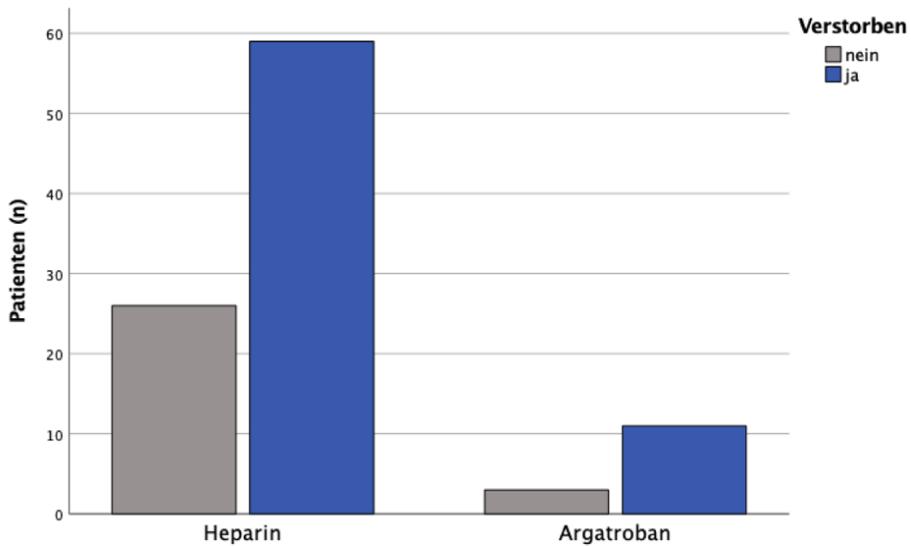


Abbildung 11: Patientenmortalität mit Heparin und Argatroban als Antikoagulation während der ECMO-Therapie

Die Tabelle 4 zeigt die Anwendung von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmern während der ECMO-Therapie und vergleicht die Mortalität dieser. Thrombozytenaggregationshemmer wurden bei $n = 15$ Patienten eingesetzt, wobei $n = 2$ überlebten und $n = 13$ verstarben ($p = 0,140$). Innerhalb dieser Gruppe erhielten $n = 13$ Patienten Acetylsalizylsäure, von denen $n = 2$ überlebten und $n = 11$ verstarben. Jeweils $n = 1$ Patient erhielt Clopidogrel und $n = 1$ Patient eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (kein Überlebender). Die Anwendung von Heparin und Thrombozytenaggregationshemmern zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Mortalität.

Parameter	Gesamt $n = 99$ (100 %)	Überlebende $n = 29$ (100 %)	Verstorbene $n = 70$ (100 %)	p
Antikoagulation	99 (100 %)	29 (100 %)	70 (100 %)	n.s.
Heparin	85 (85,9 %)	26 (89,7 %)	59 (84,3 %)	0,485
Argatroban	14 (14,1 %)	3 (10,3 %)	11 (15,7 %)	
Thrombozytenaggregations-Hemmer	15 (15,2 %)	2 (6,9 %)	13 (18,6 %)	0,140
Aspirin	13 (13,1 %)	2 (6,9 %)	11 (15,7 %)	n.s.
Clopidogrel	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	
DAPT	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	

Tabelle 4: Patientenmortalität für die Anwendung von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmern

3.4 Komplikationen während der ECMO-Therapie

Die Behandlung mit der extrakorporalen Zirkulation birgt zahlreiche Risiken und Komplikationen. In n = 92 der beobachteten Fälle (93,0 %) traten während der ECMO-Therapie verschiedene Komplikationen auf. Die häufigsten beobachteten waren Sepsis bei 49,5 % (n = 49), Nierenversagen bei 83,3 % (n = 83) und die Entstehung eines Pneumothorax bei 32,3% (n = 32). (Abbildung 12) Intrakranielle Blutungen traten bei n = 27 (27,3 %) der Patienten auf und pulmonale Superinfektion in n = 26 (26,3 %) Fällen auf. Größere Blutungskomplikationen, welche eine Bluttransfusion erforderten, zeigten sich bei 19,2 % (n = 19) der Patienten. Im Vergleich der Antikoagulation zeigte sich bei Patienten, welche mit Argatroban behandelt wurden, eine höhere Tendenz für größere Blutungskomplikationen (Blutungen unter Heparin: n = 14, 16,7 % / Blutungen unter Argatroban: n = 5, 35,7 %). Statistisch war dies jedoch nicht signifikant ($p = 0,095$). N = 16 (16,3 %) wiesen eine Blutung der Lunge auf, auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer Antikoagulation mit Heparin oder Argatroban festgestellt werden. Unter einem Delir, sowie unter einer Darmischämie, während der ECMO-Behandlung litten jeweils n = 12 (12,1 %) Patienten. Eine Lungenarterienembolie erlitten n = 7 (7,1 %) Patienten und ein Hämatothorax konnte in n = 5 (5,21 %) Fällen festgestellt werden.

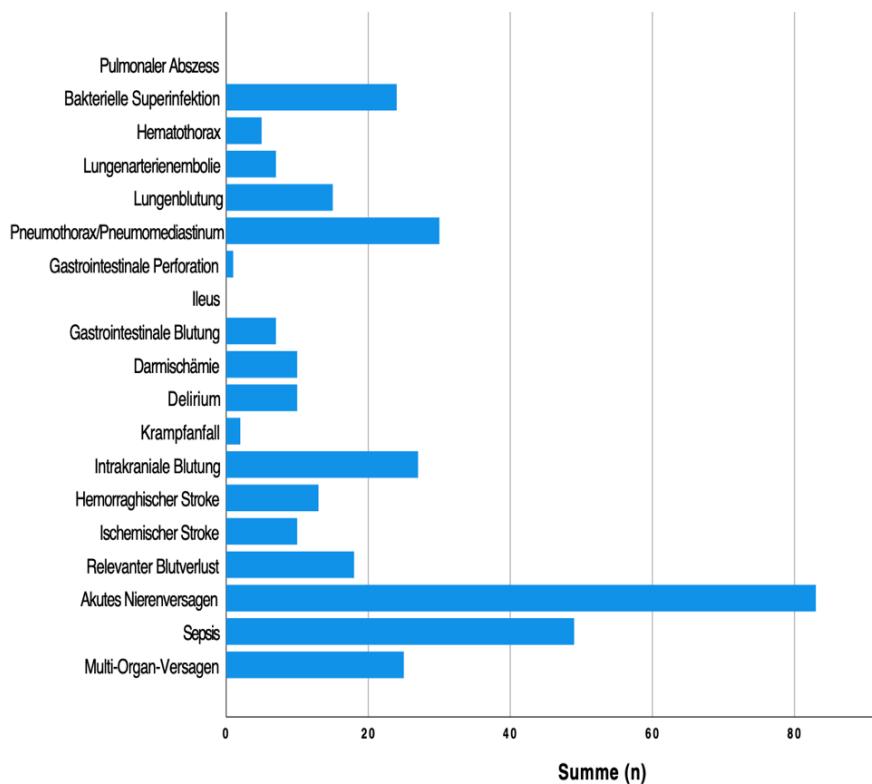


Abbildung 12: Während der ECMO-Therapie aufgetretene Komplikationen, absolute Anzahl der betroffenen Patienten

3.5 Patientenmortalität in Abhängigkeit zum Patientenalter

Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve in Abbildung 13 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Überleben nach einer ECMO-Therapie bei COVID-19. Die ROC-Analyse wurde durchgeführt, um die prognostische Aussagekraft des Alters hinsichtlich des Therapie-Outcomes zu evaluieren. Die Kurve zeigt eine Abweichung von der Diagonalen, welche eine zufällige Klassifikation repräsentiert, und weist eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,703 auf. Der berechnete Cut-off-Wert (Basierend auf dem Youden Index) liegt bei 48,5 Jahren, was darauf hinweist, dass Patienten unterhalb dieses Alters eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen als ältere Patienten. Der p-Wert von 0,002 bestätigt zudem die statistische Signifikanz dieses Zusammenhangs.

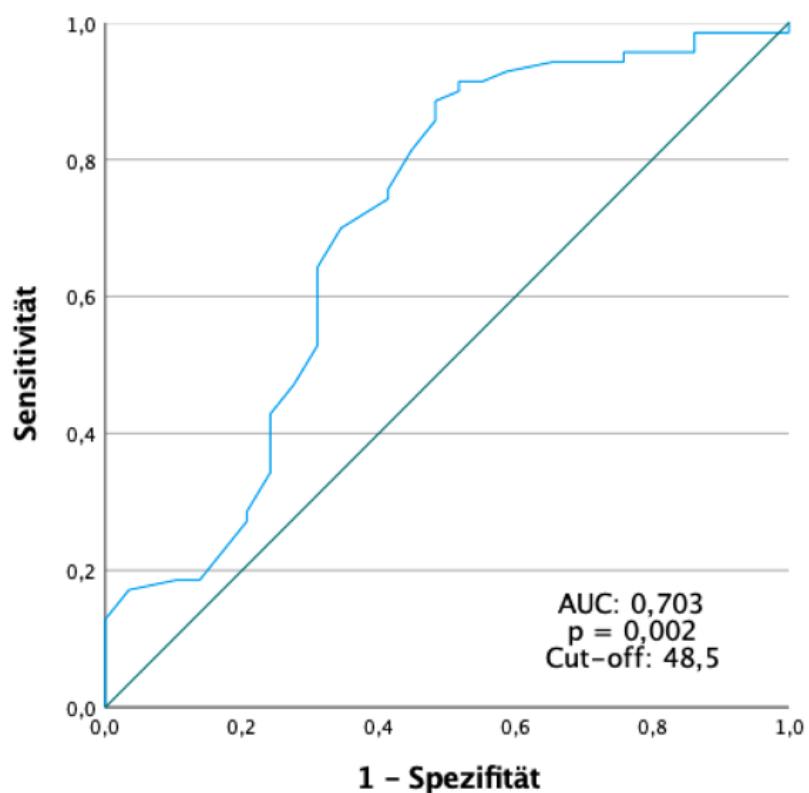


Abbildung 13: ROC-Kurve, Patientenalter im Bezug zur Gesamt mortalität

In der anschließenden Überlebenszeit-Analyse mittels Kaplan-Meier Kurve zeigte sich ein signifikant besseres überleben bei Patienten unter 48,5 Jahren. Wobei besonders in den ersten 100 Tagen ein deutlich höheres Versterben der älteren Patienten deutlich wird. (Abbildung 14)

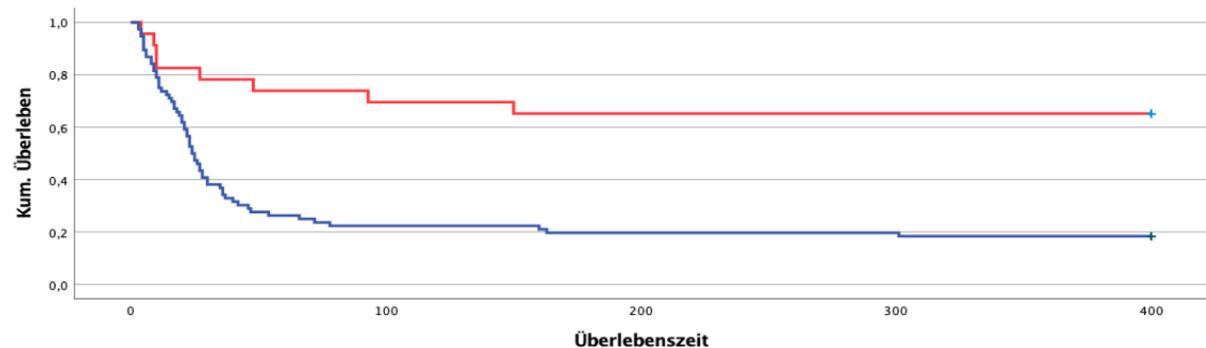


Abbildung 14: Kaplan Meier Analyse der Patienten über- und unter 48,5 Jahren angegeben in Tagen. Rot: Patienten unter 48,5 Jahren, Blau Patienten über 48,5 Jahre. ($p = < 0,001$)

3.6 Einfluss des Geschlechts auf das Therapie-Outcome und auf das Auftreten von Komplikationen

Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,028$) wurde beim Überleben nach ECMO-Therapie beobachtet, wobei ein höherer Anteil der weiblichen Patienten ($n = 12$; 46,2 %) im Vergleich zu den männlichen Patienten (17; 23,3 %) überlebte. Multiorganversagen ($n = 25$), Sepsis ($n = 50$), akutes Nierenversagen mit Dialyse ($n = 27$), Blutungskomplikation ($n = 19$) und intrakranielle Blutung ($n = 27$) wurden als Komplikationen erfasst. Es gab jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf diese Komplikationen. Ischämische Schlaganfälle traten ausschließlich bei männlichen Patienten auf ($n = 11$, $p = 0,034$). Hämorrhagische Schlaganfälle traten sowohl bei Männern ($n = 11$) als auch bei Frauen ($n = 2$) auf, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Krampfanfälle wurden nur bei männlichen Patienten beobachtet ($n = 3$), aber die statistische Signifikanz war nicht gegeben ($p = 0,294$). Hinsichtlich weiterer Komplikationen wie Delir, Darmischämie, gastrointestinale Blutung, Pneumothorax, Lungenarterienembolie, Lungenblutung und bakterielle Superinfektion konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. (Tabelle 5)

Auch in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier zeigte sich eine höhere Überlebensrate bei den weiblichen Patienten (Abbildung 15). Die mittlere Überlebenszeit der verstorbenen männlichen Patienten betrug $n = 34,8 \pm 50,4$ Tage, die der verstorbenen weiblichen Patienten $26,1 \pm 23,3$ Tage ($p = 0,173$).

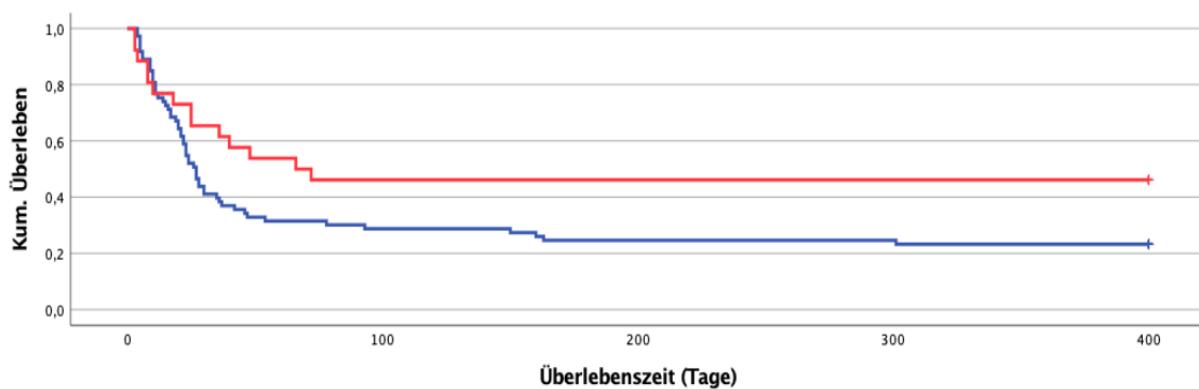


Abbildung 15: Überlebenskurve nach Kaplan-Meier für unterschiedliche Geschlechter, Rot: weibliche Patienten, Blau: männliche Patienten (Log Rank test: $p = 0,059$)

	Gesamt n = 99 (100 %)	Männlich n = 73 (100 %)	Weiblich n = 26 (100 %)	p
Therapie-Outcome				
Überleben der ECMO-Therapie	29 (29,3 %)	17 (23,3 %)	12 (46,2 %)	0,028
Multiorganversagen	25 (25,8 %)	20 (28,3 %)	5 (19,5 %)	0,373
Sepsis	50 (50,5 %)	37 (52,1 %)	12 (46,2 %)	0,603
Akutes Nierenversagen mit Dialyse	27 (27,6 %)	22 (30,6 %)	5 (19,2 %)	0,484
Blutungskomplikation	19 (19,4 %)	14 (19,4 %)	5 (19,2 %)	0,981
Ischämischer Stroke	11 (11,2 %)	11 (15,3 %)	0 (0 %)	0,034
Hämorrhagischer Stroke	13 (13,3 %)	11 (15,3 %)	2 (7,7 %)	0,328
Intrakranielle Blutung	27 (27,6 %)	20 (27,8 %)	7 (26,9 %)	0,933
Krampfanfall	3 (3,0 %)	3 (4,1 %)	0 (0 %)	0,294
Delir	12 (12,1 %)	9 (12,3 %)	3 (11,5 %)	0,916
Darmischämie	10 (10,1 %)	9 (12,3 %)	1 (3,8 %)	0,218
Gastrointestinale Blutung	7 (7,1 %)	7 (9,6 %)	0 (0 %)	0,101
Pneumothorax	32 (32,3 %)	25 (34,2 %)	7 (29,9 %)	0,493
Lungenarterienembolie	7 (7,1 %)	6 (8,2 %)	1 (3,8 %)	0,455
Lungenblutung	16 (16,2 %)	13 (17,8 %)	3 (11,5 %)	0,456
Bakterielle Superinfektion der Lungen	26 (26,3 %)	17 (23,3 %)	9 (34,6 %)	0,260

Tabelle 5: Patienten Outcome sowie aufgetretene Komplikationen im Geschlechtervergleich

3.7 Einfluss von Adipositas auf das Therapie-Outcome und auf das Auftreten von Komplikationen

Der durchschnittliche BMI der Gesamtkohorte betrug $40,4 \pm 13,5$. Der BMI in der Gruppe der verstorbenen Patienten war überraschenderweise durchschnittlich etwas niedriger als der BMI der überlebenden Patienten ($31,1 \pm 6,7$ vs. $29,9 \pm 4,5$ ($p = 0,278$)). Bei den meisten aufgetretenen Komplikationen, wie Multiorganversagen, Sepsis, akutem Nierenversagen mit Dialyse, Blutungskomplikationen, ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall, intrakraniellen Blutungen, Krampfanfällen, Delir, gastrointestinale Blutungen, Pneumothorax, Lungenarterienembolie, Lungenblutung und bakterieller Superinfektion der Lungen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden BMI-Gruppen. Lediglich bei der Darmischämie gab es einen signifikanten Unterschied ($p = 0,049$), wobei diese häufiger bei Patienten mit einem $BMI > 30$ auftrat. (Tabelle 6)

Die dargestellte Kaplan-Meier-Analyse vergleicht die Überlebensraten von behandelten Patienten mit und ohne Adipositas (Abbildung 16). Die Patienten mit Adipositas sind durch die rote Linie dargestellt, während die Patienten ohne Adipositas durch die blaue Linie dargestellt sind. Der Log-Rank-Test, der zur Bestimmung der statistischen Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen verwendet wurde, ergab einen p -Wert von 0,386. Da der p -Wert über dem üblicherweise verwendeten Signifikanzniveau von 0,05 liegt, deutet dies darauf hin, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebensraten zwischen den Patienten mit und ohne Adipositas gibt. Mit anderen Worten basierend auf dieser Analyse scheint Adipositas keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben der behandelten Patienten zu haben.

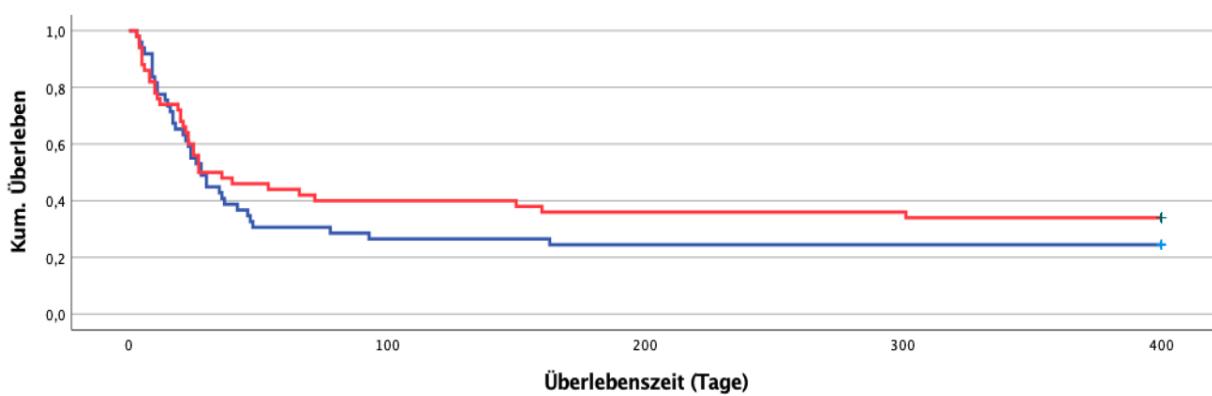


Abbildung 16: Kaplan-Meier Analyse der behandelten Patienten mit, und ohne Adipositas (rot: Adipositas, blau: keine Adipositas), Log Rank: $p = 0,386$

	Gesamt n = 99 (100 %)	BMI > 30 n = 50 (100%)	BMI < 30 n = 49 (100%)	p
Therapie-Outcome				
Multiorganversagen	25 (25,8 %)	13 (26,5 %)	12 (25,0 %)	0,863
Sepsis	49 (50,5 %)	24 (49,0 %)	25 (52,1%)	0,760
Akutes Nierenversagen mit Dialyse	27 (27,6 %)	12 (24,5 %)	15 (30,6 %)	0,357
Blutungskomplikation	19 (19,4 %)	12 (24,5 %)	7 (14,3 %)	0,201
Ischämischer Schlaganfall	11 (11,2 %)	6 (12,2 %)	5 (10,2 %)	0,749
Hämorrhagischer Schlaganfall	13 (13,3 %)	9 (18,4 %)	4 (8,2 %)	0,136
Intrakranielle Blutung	27 (27,6 %)	16 (32,7 %)	11 (22,4 %)	0,258
Krampfanfall	3 (3,0 %)	1 (2,0 %)	2 (4,1 %)	0,546
Delir	12 (12,1 %)	5 (10,0 %)	6 (14,3 %)	0,514
Darmischämie	10 (10,1 %)	8 (16,0 %)	2 (4,1 %)	0,049
Gastrointestinale Blutung	7 (7,1 %)	4 (8,0 %)	3 (6,1 %)	0,716
Pneumothorax	32 (32,3 %)	13 (26,0 %)	19 (38,8 %)	0,174
Lungenarterienembolie	7 (7,1 %)	5 (10,0 %)	2 (4,1 %)	0,251
Lungenblutung	16 (16,2 %)	6 (12,0 %)	10 (20,4 %)	0,256
Bakterielle Superinfektion der Lungen	26 (26,3 %)	13 (26,0 %)	13 (26,5 %)	0,952

Tabelle 6: Aufgetretene Komplikationen bei Patienten mit und ohne vorliegende Adipositas

3.8 Einfluss von Nikotinabusus auf das Therapie-Outcome und auf das Auftreten von Komplikationen

Von den beobachteten Patienten hatten n = 57 einen Nikotinkonsum in der Vorgeschichte. Von diesen Patienten verstarben 80,7 % (n = 46). Im Gegensatz dazu verstarben nur 57,1 % (n = 24) der Nichtraucher. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,011$). Die Analyse der Komplikationen im Zusammenhang mit dem Rauchstatus zeigt, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern tendenziell häufiger von einigen Komplikationen betroffen sind. Insbesondere war das Auftreten eines akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens bei Rauchern signifikant erhöht (35,1 % vs. 16,7 %; $p = 0,008$). Auch eine Darmischämie wurde bei Rauchern mit einer signifikant höheren Prävalenz beobachtet (15,8 % vs. 2,4 %; $p = 0,029$). Darüber hinaus traten gastrointestinale Blutungen ausschließlich bei Rauchern auf, was ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellt (12,3 % vs. 0 %; $p = 0,018$). (Tabelle 7)

Weitere untersuchte Komplikationen, wie Multiorganversagen, Sepsis, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, intrakranielle Blutungen, Pneumothorax und Lungenembolien, traten ebenfalls häufiger bei Rauchern auf. Allerdings erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz. Ein Trend zu einer erhöhten Inzidenz von intrakraniellen Blutungen (33,3 % vs. 19,0 %; $p = 0,103$) sowie ischämischen Schlaganfällen (15,8 % vs. 4,8 %; $p = 0,079$) unter Rauchern war jedoch erkennbar. Auch Blutungskomplikationen insgesamt waren unter Rauchern etwas häufiger vertreten (21,1 % vs. 16,7 %; $p = 0,555$).

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Raucher insbesondere hinsichtlich des Auftretens von akutem Nierenversagen mit Dialysebedarf, Darmischämie und gastrointestinalen Blutungen ein signifikant erhöhtes Risiko tragen.

	Gesamt n = 99 (100 %)	Raucher n = 57 (100 %)	Nichtraucher n = 42 (100 %)	p
Therapie-Outcome				
Multiorganversagen	25 (25,8 %)	17 (30,4 %)	8 (19,0 %)	0,228
Sepsis	49 (50,5 %)	30 (52,6 %)	19 (45,2 %)	0,482
Akutes Nierenversagen mit Dialyse	27 (27,6 %)	20 (35,1 %)	7 (16,7 %)	0,008
Blutungskomplikation	19 (19,4 %)	12 (21,1 %)	7 (16,7 %)	0,555
Ischämischer Stroke	11 (11,2 %)	9 (15,8 %)	2 (4,8 %)	0,079
Hämorrhagischer Stroke	13 (13,3 %)	9 (15,8 %)	4 (9,5 %)	0,344
Intrakranielle Blutung	27 (27,6 %)	19 (33,3 %)	8 (19,0 %)	0,103
Krampfanfall	3 (3,0 %)	2 (3,5 %)	1 (2,4 %)	0,746
Delir	12 (12,1 %)	6 (10,5 %)	6 (14,3 %)	0,571
Darmischämie	10 (10,1 %)	9 (15,8 %)	1 (2,4 %)	0,029
Gastrointestinale Blutung	7 (7,1 %)	7 (12,3 %)	0 (0 %)	0,018
Pneumothorax	32 (32,3 %)	19 (33,3 %)	13 (31,0 %)	0,802
Lungenarterienembolie	7 (7,1 %)	4 (7,0 %)	3 (7,1 %)	0,981
Lungenblutung	16 (16,2 %)	11 (19,3 %)	5 (11,9 %)	0,323
Bakterielle Superinfektion der Lungen	26 (26,3 %)	12 (21,1 %)	14 (33,3 %)	0,170

Tabelle 7: Auftreten von Komplikationen während der ECMO-Therapie im Vergleich: Raucher und Nichtraucher

Die Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 17 vergleicht die Überlebensraten von behandelten Patienten mit und ohne Nikotinkonsum in der Vorgeschichte. Die Raucher sind durch die rote Linie dargestellt, während die Nichtraucher durch die blaue Linie dargestellt sind. Der Log-Rank-Test ergab einen p-Wert von 0,012. Da der p-Wert unter dem verwendeten Signifikanzniveau von 0,05 liegt, deutet dies darauf hin, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in den Überlebensraten zwischen den Rauchern und Nichtrauchern gibt. Die Analyse deutet darauf hin, dass Nikotinkonsum in der Vorgeschichte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der

behandelten Patienten hat. Da die Kurve der Nichtraucher durchgehend oberhalb der Kurve der Raucher verläuft, deutet dies darauf hin, dass Nichtraucher höhere Überlebenschancen haben.

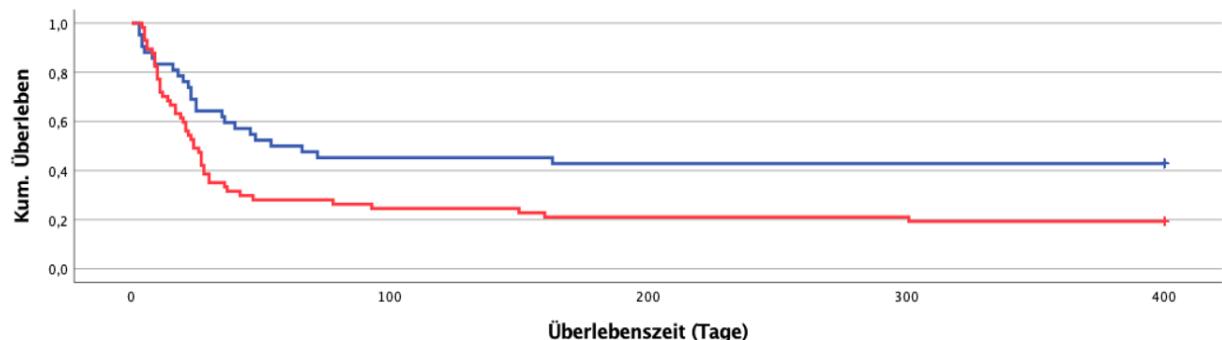


Abbildung 17: Kaplan-Meier Analyse der behandelten Patienten mit, und ohne Nikotinkonsum in der Voranamnese (rot: Raucher*innen, blau: Nichtraucher*innen), Log Rank: $p = 0,012$

3.9 Klinische Follow-up-Analyse nach 6 Monaten

Insgesamt überlebten n = 29 Personen (29,6 %) den stationären Aufenthalt. Zum Zeitpunkt der sechsmonatigen Nachbeobachtung waren noch n = 28 dieser Patientinnen und Patienten (28,6 %) am Leben. Ein Patient war, nach Angaben der Angehörigen, im Zeitraum zwischen Entlassung und Follow-up verstorben. Die genaue Ursache des Versterbens konnte nicht endgültig rekonstruiert werden. Von den Überlebenden gaben n = 27 (96,4 %) an, sich bis zu diesem Zeitpunkt nicht vollständig von der Erkrankung und der intensivmedizinischen Behandlung erholt zu haben, und berichteten über das Vorliegen von Langzeitfolgen. Die Tabelle 8 zeigt die Häufigkeiten der dokumentierten Spätfolgen. Im Rahmen der Befragung äußerten 64 % der Überlebenden das Fortbestehen einer Dyspnoe, während 46 % angaben, sich weiterhin in einem prozesshaften respiratorischen Rehabilitationsverlauf zu befinden. Zudem berichteten 43 % über kognitive Einschränkungen. Nur ein geringer Anteil von 21 % der Befragten war zum Zeitpunkt des Follow-up in der Lage, ihre beruflichen Tätigkeiten wieder aufzunehmen und 21 % waren zum Zeitpunkt der Befragung noch unter häuslicher O²-Therapie.[61]

Langzeit-Komplikation	gesamt n = 28	%
Persistierende Dyspnoe	n = 18	64,3 %
Noch in respiratorischer Rehabilitation	n = 13	46,4 %
Kognitive Einschränkungen	n = 12	42,9 %
Häusliche O ₂ -Therapie	n = 6	21,4 %
Rückkehr in den Arbeitsalltag	n = 6	21,4 %
Noch in stationärer Krankenhausbehandlung	n = 0	0,0 %
Mechanische Ventilationstherapie	n = 0	0,0 %

Tabelle 8: Auftreten von Spätfolgen und Komplikationen im 6-Monats-Follow-up nach ECMO-Therapie bei COVID-19 assoziiertem Lungenversagen

Die Gruppe der befragten Patientinnen und Patienten setzte sich aus n = 16 männlichen (59,3 %) und n = 12 weiblichen (40,7 %) Personen zusammen. Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich ein Trend zu einer höheren Belastung bei Frauen: Während 50 % der Männer über persistierende Dyspnoe klagten, berichteten 83 % der Frauen über anhaltende Atemnot (p = 0,069). Zudem befanden sich 31 % der männlichen und 67 % der weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der

Befragung weiterhin in der aktiven respiratorischen Genesung ($p = 0,063$). Kognitive Einschränkungen waren bei 31 % der Männer und 58 % der Frauen vorhanden ($p = 0,152$).

Zur weiteren Analyse wurden die Patientinnen und Patienten anhand des Vorliegens einer persistierenden Dyspnoe in zwei Gruppen unterteilt. Im Vergleich zeigte sich, dass Personen mit fortbestehender Dyspnoe im Mittel älter waren als jene ohne Dyspnoe ($50,4 \pm 11,5$ Jahre vs. $40,4 \pm 13,5$ Jahre; $p = 0,024$). Darüber hinaus war die ECMO-Laufzeit in der Gruppe mit persistierender Dyspnoe signifikant länger ($37,2 \pm 33,7$ Tage) als in der Gruppe ohne Dyspnoe ($16,8 \pm 3,1$ Tage; $p = 0,035$). Der Body-Mass-Index (BMI) unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($31,3 \pm 5,9$ vs. $29,4 \pm 6,7$; $p = 0,22$). (Tabelle 9)

Persistierende Dyspnoe oder eingeschränkte Belastbarkeit 6 Monate nach Entlassung			
	Ja	Nein	p
Intensivstationärer Aufenthalt (Tage)	$37,2 \pm 33,7$	$16,8 \pm 3,1$	0,035
Alter (Jahre)	$50,4 \pm 11,5$	$40,4 \pm 13,5$	0,024
BMI	$31,3 \pm 5,9$	$29,4 \pm 6,7$	0,220

Tabelle 9: Respiratorisches Langzeitergebnis nach ECMO-Therapie: Behandlungsdauer, durchschnittlichem Patientenalter sowie Patienten-BMI.

Weiterhin zeigten 44,4 % ($n = 8$) der Patientinnen und Patienten mit anhaltender Dyspnoe eine vorbestehende chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), und 33,3 % ($n = 6$) wiesen einen anamnestisch bekannten Nikotinabusus auf. Beide Faktoren korrelierten jedoch statistisch nicht signifikant mit dem Vorliegen einer Dyspnoe sechs Monate nach Entlassung (COPD: $p = 0,19$; Nikotinabusus: $p = 0,39$). Bemerkenswert ist, dass keiner der in die Nachuntersuchung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor der Krankenhausaufnahme und der ECMO-Therapie gegen SARS-CoV-2 geimpft war. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass ein erheblicher Anteil der COVID-19-Patienten, die eine ECMO-Therapie überleben, auch Monate nach der Behandlung unter gravierenden physischen und kognitiven Einschränkungen leidet, wobei insbesondere ältere und länger behandelte Patientinnen und Patienten von persistierenden Symptomen betroffen sind.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19-assoziiertem Lungenversagen und reiht sich damit in eine stetig wachsende wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser komplexen Therapieform ein. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen und erweitern zentrale Erkenntnisse, die bereits teilweise publiziert wurden. Ein wesentlicher Aspekt dieser Dissertation ist die Einbettung der eigenen Ergebnisse in die internationale Multicenter-Studie unter Leitung von Lorusso et al., an der auch unser Zentrum maßgeblich beteiligt war. Dadurch gelingt es, die hier präsentierten Daten nicht nur im nationalen, sondern auch im internationalen Kontext zu betrachten und zu bewerten. [55,59,63]

In der vorliegenden monozentrischen Studie wurden retrospektiv 99 intensivpflichtige COVID-19-Patienten untersucht, die aufgrund eines therapierefraktären Lungenversagens mittels ECMO behandelt wurden. Die Gesamtmortalität betrug 70,7 %, wobei sich signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen insbesondere hinsichtlich Alter, Geschlecht und Nikotinabusus zeigten. Jüngeres Alter, weibliches Geschlecht und das Fehlen eines Nikotinabusus waren mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. Der Einsatz von Virostatika war bei Verstorbenen signifikant häufiger. Eine mögliche Erklärung dafür könnte ein sogenannter Indikationsbias sein: Virostatika wurden möglicherweise bevorzugt bei klinisch schwerer erkrankten Patienten eingesetzt, sodass die höhere Sterblichkeit eher auf die zugrunde liegende Krankenschwere als auf die Therapie selbst zurückzuführen ist. Andere konservative Therapien, Komorbiditäten und Laborparameter wirkten sich nicht signifikant auf das Outcome aus. Die Komplikationsrate während der ECMO-Therapie war hoch; häufige Ereignisse waren akutes Nierenversagen, Sepsis und intrakranielle Blutungen.

Im Rahmen einer sechsmonatigen Nachuntersuchung zeigte sich, dass ein Großteil der überlebenden Patienten auch über die Akutphase hinaus unter erheblichen körperlichen und kognitiven Einschränkungen litt. Persistierende Dyspnoe, Rehabilitationsbedürftigkeit, kognitive Störungen sowie eine eingeschränkte berufliche Wiedereingliederung waren häufig. Ein längerer ECMO-Verlauf und höheres Alter korrelierten mit einem ungünstigeren funktionellen Langzeit-Outcome.

Die ELSO-Leitlinien empfehlen die Anwendung der venovenösen ECMO bei erwachsenen Patienten mit schwerem, reversiblem respiratorischem Versagen, das auf konventionelle Therapien nicht anspricht. Dabei werden Faktoren wie Alter und Dauer der mechanischen Beatmung vor ECMO-Initiation als wichtige Überlegungen bei der Patientenauswahl hervorgehoben [64]. Wie die von Lorusso et al. 2021 publizierten Daten eindrucksvoll zeigen, stellt die ECMO-Therapie bei COVID-19 weiterhin eine Therapieoption für hochselektionierte Patienten dar, wobei die Mortalität trotz aller Fortschritte und optimierter intensivmedizinischer Versorgung nach wie vor hoch bleibt [65]. Diese Beobachtung konnte auch in der vorliegenden Analyse bestätigt werden. In unserer Kohorte zeigten sich vergleichbare Überlebensraten, wobei insbesondere das Geschlecht und das Alter als entscheidende prognostische Faktoren identifiziert wurden. Darüber hinaus unterstreichen die Ergebnisse dieser Dissertation auch die Herausforderungen im Umgang mit prolongierten ECMO-Verläufen bei COVID-19-Patienten. Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass die Therapie oftmals über mehrere Wochen durchgeführt werden musste, was erhebliche personelle, technische und ethische Fragestellungen mit sich brachte [66]. Die Bedeutung einer interdisziplinären Entscheidungsfindung, wie sie von Hettlich et al. hervorgehoben wurde, wird durch unsere Daten erneut bestätigt. Insbesondere bei Patienten mit langen ECMO-Verläufen oder komplexem Multiorganversagen war die enge Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizin, Herzchirurgie, Pneumologie und Ethikkommissionen unabdingbar. [63]

Die vorliegenden Ergebnisse ergänzen und vertiefen somit die aktuellen Erkenntnisse aus der internationalen Multicenter-Studie und tragen zur besseren Charakterisierung von Risikofaktoren und möglichen Therapiegrenzen der ECMO bei COVID-19 bei. Im Folgenden sollen die zentralen Befunde kritisch im Vergleich zur aktuellen Studienlage diskutiert, Limitationen reflektiert und Implikationen für die zukünftige klinische Praxis sowie den weiteren Forschungsbedarf herausgearbeitet werden.

4.1 Patientenkollektiv und Demographie

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv umfasst n = 99 Patientinnen und Patienten mit COVID-19-assoziiertem Lungenversagen, die einer ECMO-Therapie unterzogen wurden. Die Analyse der demografischen und klinischen Ausgangscharakteristika zeigt dabei ein Kollektiv, das hinsichtlich Alter, Geschlecht und Komorbiditäten den in internationalen Multicenter-Studien beschriebenen Kohorten vergleichbar ist [59,60,67]. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 53,7 ± 11,4 Jahren und entsprach damit weitgehend dem von Lorusso et al. und Schmidt et al.

beschriebenen Durchschnittsalter von ECMO-Patienten mit COVID-19, das sich in großen internationalen Kohorten häufig zwischen 50 und 55 Jahren bewegt [59,60]. Auffällig bleibt, dass auch in unserer Kohorte, wie bereits mehrfach publiziert, ein überwiegend männliches Patientenkollektiv (73,7 %) vorherrscht, was die bekannten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Verlauf schwerer COVID-19-Erkrankungen bestätigt [59,63,68].

Besonders hervorzuheben ist der hohe Anteil an Patienten mit Adipositas (50,2 %), was den inzwischen etablierten Zusammenhang zwischen Übergewicht und schwerem COVID-19-Verlauf unterstreicht [59,69]. Der mittlere BMI von $30,2 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ liegt am oberen Rand dessen, was auch in anderen Studien (z.B. Euro ECMO-COVID-Registry) berichtet wurde, und reflektiert das bekannte erhöhte Risiko adipöser Patienten für ein schweres akutes Lungenversagen (ARDS). Diese Beobachtung korrespondiert mit der bereits von Lorusso et al. 2023 im „The Lancet“ herausgearbeiteten Tatsache, dass Adipositas nicht nur als Risikofaktor für das Entstehen eines schweren Krankheitsverlaufs gilt, sondern auch mit einer erschwerten Beatmungstherapie und einem prolongierten intensivmedizinischen Verlauf einhergeht [59,63].

Die hohe Prävalenz von Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie (66,7 %), COPD (39,4 %), Diabetes mellitus (33,3 %), koronarer Herzerkrankung (15,2 %) und chronischer Niereninsuffizienz (15,2 %) bestätigt den bekannten Einfluss von Vorerkrankungen auf die Entwicklung eines therapierefraktären Lungenversagens bei COVID-19 [60,63,68]. Die Komorbiditätslast spiegelt sich auch in den Daten großer Register wie ELSO und des internationalen COVID-ECMO-Registers wider [70]. Interessant ist hierbei, dass der Anteil an COPD-Erkrankungen in unserer Kohorte relativ hoch erscheint, verglichen mit anderen Studien, was möglicherweise auf regionale Unterschiede oder eine gezielte Selektion von Patienten für die ECMO-Therapie zurückzuführen sein könnte.

Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Indikation und des Schweregrads der respiratorischen Insuffizienz vor ECMO war die prä-ECMO-Blutgasanalyse. Hier zeigte sich ein mittlerer PaO_2 von $61,1 \pm 16,7 \text{ mmHg}$ sowie ein PaCO_2 von $75,1 \pm 33,0 \text{ mmHg}$ und ein pH von $7,24 \pm 0,16$. Diese Werte dokumentieren eindrucksvoll die ausgeprägte Hypoxämie und Hyperkapnie trotz maximaler konventioneller Therapie – ein Bild, das auch in anderen Kohorten beschrieben wurde [59,60]. Auffällig ist dabei, dass sich in unserer Analyse keine signifikanten Unterschiede der prä-ECMO- PaO_2 -, PaCO_2 - und pH-Werte zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigen ließen ($p > 0,05$). Dieses Ergebnis unterstützt die in der Literatur zunehmend diskutierte Hypothese, dass prä-ECMO-Blutgaswerte allein möglicherweise nicht ausreichend sind, um den Therapieerfolg zu

prognostizieren, sondern vielmehr die Gesamtkonstellation aus Alter, Komorbiditäten, Beatmungsdauer und inflammatorischem Status entscheidend sein könnte.

Von besonderer Bedeutung ist auch die hohe Rate an Patienten, die bereits vor ECMO-Implantation einer Bauchlagerung unterzogen wurden (87 %). Diese Rate liegt deutlich über den in früheren, nicht-COVID-bezogenen ECMO-Kohorten beschriebenen Zahlen und reflektiert den aktuellen Standard in der Behandlung von COVID-19-ARDS, wie es u.a. auch von Boeken et al. als wesentliche Therapiemaßnahme vor ECMO-Indikation herausgestellt wurde (Abbildung 18) [71]. Dennoch zeigt sich auch hier, dass trotz dieser optimierten nicht-invasiven Maßnahmen eine nicht geringe Zahl an Patienten letztlich eine ECMO-Therapie benötigte – ein Hinweis auf die Schwere der Erkrankung.

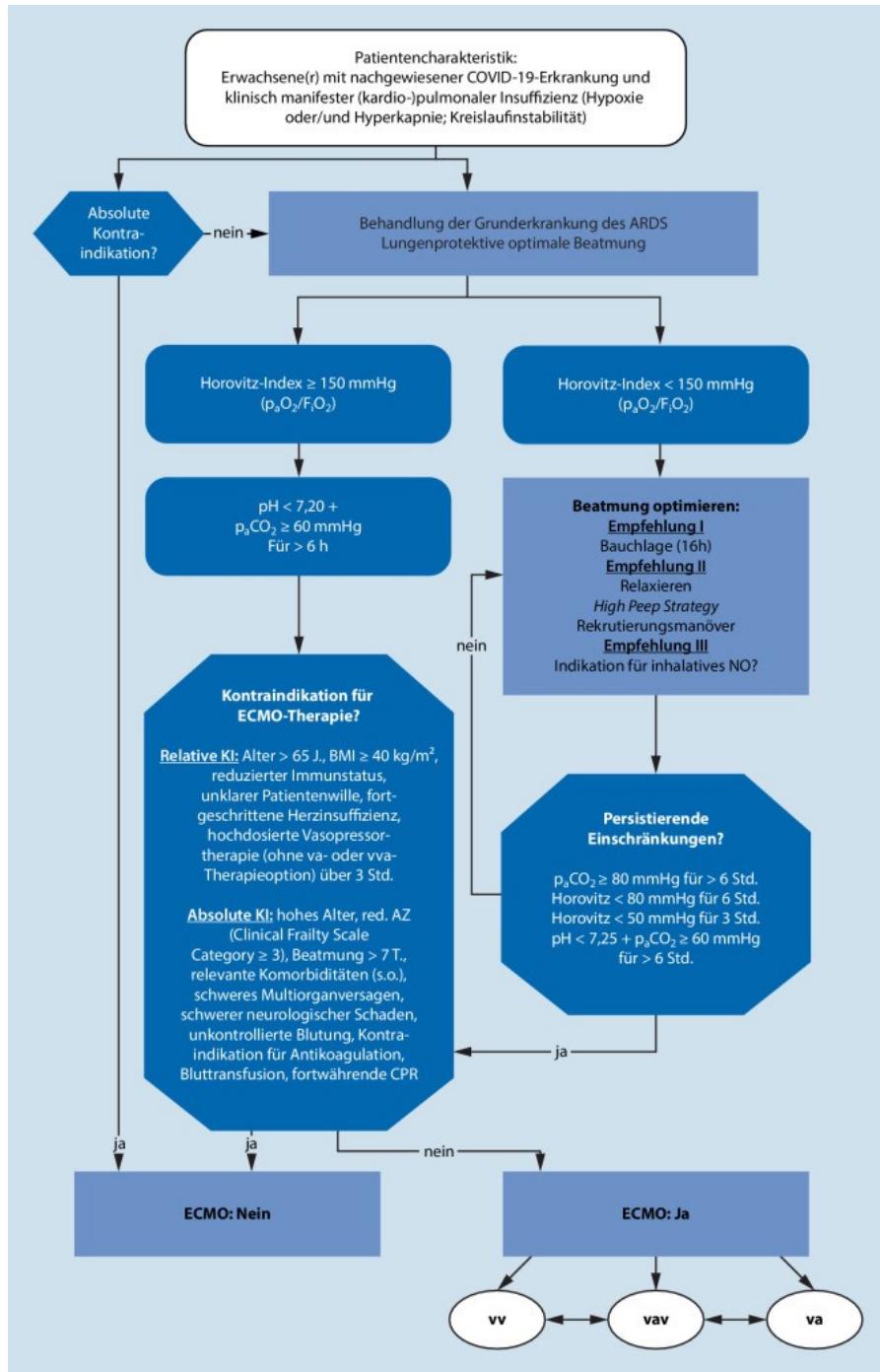


Abbildung 18: Handlungsalgorythmus für die ECMO-Behandlung von mit COVID-19, mit der freundlichen Genehmigung von U. Boeken [72]

Zusammenfassend spiegeln die demografischen und klinischen Charakteristika unserer monozentrischen Kohorte die in internationalen Studien beschriebenen Merkmale weitgehend wider. Gleichzeitig verdeutlichen unsere Ergebnisse die enorme Schwere der Erkrankung dieser Patienten, was sich auch in den ausgeprägten Blutgasentgleisungen und der hohen Komorbiditätslast manifestiert. Die fehlenden signifikanten Unterschiede der Blutgaswerte

zwischen Überlebenden und Verstorbenen unterstreichen dabei die Notwendigkeit, weitere prädiktive Faktoren zur Patientenselektion und Therapielenkung bei ECMO zu identifizieren.

4.2 Details der ECMO-Therapie

In unserer Kohorte wurde bei der Mehrheit der Patienten ein VV-ECMO-System implantiert, was dem aktuellen Stand der Technik für die Behandlung von schwerem, therapierefraktärem ARDS entspricht [73]. Die Verteilung der Kanülierungsstrategien zeigte eine Präferenz für die femoro-juguläre Implantation. Diese Konfiguration reduziert das Risiko von Rezirkulation, was bei anderen Strategien (z.B. femoro-femoral) häufiger beobachtet werden kann. Bei längerer ECMO-Therapie, was bei COVID-19-ARDS häufig der Fall war, kann die femoro-juguläre Kanülierung Vorteile hinsichtlich der Lagerung und Mobilisierung des Patienten bieten (z.B. Bauchlagerung, Physiotherapie). Die femorofemorale Kanülierung erschwert die Mobilisation deutlich. Auch internationale und nationale Empfehlungen bevorzugen diese Strategie: In aktuellen Empfehlungen und Leitlinien (z.B. ELSO-Guidelines) wird die femoro-juguläre Kanülierung als Standardzugang für VV-ECMO beschrieben. [56]

Die mittlere ECMO-Behandlungsdauer in unserer Studie betrug 30,96 Tage. Die Bandbreite der Behandlungsdauer war jedoch erheblich (0-380 Tage), was die große Variabilität im Schweregrad der Erkrankung und im Ansprechen auf die Therapie widerspiegelt. Es ist wichtig zu beachten, dass eine längere ECMO-Behandlungsdauer mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen verbunden sein kann [74]. Die lange ECMO-Behandlungsdauern stellen die Intensivmedizin vor besondere Herausforderungen. In unserer Behandlungspraxis beobachteten wir neben der hohen Rate an Komplikationen wie Infektionen, Blutungen und Thrombosen auch die Komplexität der Aufrechterhaltung einer adäquaten Sedierung und Lagerung der Patienten über Wochen hinweg. Diese benötigt besondere Aufmerksamkeit und belastet das intensivmedizinische Team enorm. Zusätzlich treten mit zunehmender Behandlungsdauer oft schwere muskuloskelettale Einschränkungen und eine ausgeprägte kritische Krankheitsneuropathie auf, die die Rehabilitation erschweren. Die ethische Abwägung zwischen Nutzen und Leid einer fortgesetzten Therapie wird mit jeder Woche dringlicher und stellt das Behandlungsteam vor zunehmend schwerwiegende ethische Fragen.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen war Heparin das am häufigsten verwendete Antikoagulans in unserer Kohorte. Obwohl Argatroban in einer kleineren Anzahl von Fällen eingesetzt wurde, unterschied sich die Mortalität im Vergleich zu Heparin nicht signifikant. Dies deutet darauf hin, dass Argatroban eine praktikable Alternative für Patienten mit Heparin-

induzierter Thrombozytopenie sein könnte. Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern war in unserer Kohorte begrenzt und zeigte keine signifikanten Auswirkungen auf die Mortalität. Es ist wichtig zu beachten, dass die Evidenzlage für den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern, während der ECMO-Therapie begrenzt ist und weitere Forschung erforderlich ist. Die Herausforderungen bei der Antikoagulation, während der ECMO-Therapie sind bereits ausgiebig dokumentiert [48,58,75]. Blutungen und thromboembolische Ereignisse sind häufige Komplikationen, die das Management erheblich erschweren können. Zukünftige Forschung sollte sich auf die Entwicklung von individualisierten Antikoagulationsstrategien konzentrieren, die das Risiko von Komplikationen minimieren und gleichzeitig eine adäquate Antikoagulation gewährleisten.

4.3 Klinischer Verlauf und Komplikationen während der ECMO-Therapie

Wie bereits von Lorusso et al. und Immohr et al. aufgezeigt, bleibt die Mortalität bei COVID-19-Patienten unter ECMO-Therapie trotz technischer Fortschritte und optimierten supportiven Therapien hoch. Unsere Daten untermauern diese Beobachtung und verdeutlichen zugleich, dass insbesondere patientenindividuelle Faktoren wie Alter und präexistente Komorbiditäten maßgeblich den Verlauf und die Überlebenswahrscheinlichkeit beeinflussen. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen eine hohe intra-hospitale Mortalität von 70,7 % bei COVID-19-assoziiertem Lungenversagen unter ECMO-Therapie. Dieses Ergebnis liegt über den in internationalen multizentrischen Studien berichteten Mortalitätsraten, die zwischen 37 % und 58 % variieren [59,60,70]. Mögliche Erklärungen für die höhere Mortalität in unserem Kollektiv könnten in der besonderen Zusammensetzung der Patientengruppe, den lokalen Versorgungsstrukturen sowie einer eventuell liberaleren Implantations-Indikationsstellung bei marginalen Patienten liegen. Die höhere Mortalität in unserem Kollektiv könnte auf die besondere Zusammensetzung der Patientengruppe, die lokalen Versorgungsstrukturen sowie eine möglicherweise großzügigere Indikationsstellung bei Patienten mit erwartbar schlechter Prognose zurückzuführen sein. Die Zahl der hospitalisierten COVID-19-Patientinnen und -Patienten zeigte im Verlauf der Pandemie deutliche Schwankungen, wobei auch die Häufigkeit intensivmedizinischer Eskalationsmaßnahmen wie der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zeitlich variierte.[2,30] Diese Unterschiede lassen sich neben saisonalen Faktoren und Impfquoten nicht zuletzt auf die sukzessive Dominanz verschiedener SARS-CoV-2-Varianten zurückführen, die sich in Hinblick auf Übertragbarkeit und Krankheitsverläufe erheblich unterschieden.[11]

Ein zentraler Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Patientenalters: Die verstorbenen Patienten waren signifikant älter ($65,3 \pm 9,7$ Jahre) als die Überlebenden ($47,2 \pm 12,9$ Jahre, $p = 0,001$). Dieses Ergebnis bestätigt die in der Literatur breit diskutierte Rolle des Alters als negativer Prädiktor für das Überleben von COVID-19-Patienten unter ECMO [54,60,70]. In den internationalen ECMO-Registers der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) wird ein Alter über 60 Jahren als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität beschrieben, was auch durch unsere Daten gestützt wird [57].

Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Mortalität ($p = 0,011$), was mit bekannten Pathophysiologien korreliert. Chronischer Nikotinkonsum führt zu einer verminderten pulmonalen Reserve und immunologischen Dysfunktionen, die den Verlauf eines ARDS negativ beeinflussen können [50,76,77]. Auch das Geschlecht hatte einen Einfluss. Männer starben häufiger als Frauen ($p = 0,028$), was mit bisherigen COVID-19-Daten korrespondiert, in denen männliches Geschlecht mit schwereren Verläufen und einer schlechteren Prognose assoziiert ist [78].

Ein auffälliges Ergebnis war der Zusammenhang zwischen der Dauer vom Symptombeginn bis zur ICU-Aufnahme und der Mortalität. Überlebende Patienten wurden signifikant früher intensivmedizinisch aufgenommen als Verstorbene ($6,2 \pm 3,6$ vs. $9,1 \pm 7,5$ Tage; $p = 0,011$). Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühen intensivmedizinischen Intervention bei schwerem COVID-19-ARDS. Interessanterweise zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Zeit von Intubation bis ECMO-Implantation, was nahelegt, dass nicht allein die Dauer der Beatmung vor ECMO, sondern die generelle Verzögerung bis zur intensivmedizinischen Betreuung den Verlauf mitbestimmen könnte.

Einen weiteren wesentlichen Aspekt stellen die beobachteten Komplikationen unter ECMO-Therapie dar, welche in 93,0 % der Fälle auftraten. Insbesondere die hohe Rate an Nierenversagen (83,3 %) und Sepsis (49,5 %) spiegelt die bekannte Komplexität und Schwere dieser Patientengruppe wider.[63] Diese Komplikationen sind in der Literatur als häufigste Ursachen für das Versagen der ECMO-Therapie dokumentiert [59,60,63]. Auch intrakranielle Blutungen (27,3 %) stellen eine schwerwiegende und in ihrer Letalität bedeutsame Komplikation dar, die gerade bei COVID-19-Patienten unter Antikoagulation ein relevantes Problem darstellt [58]. Bezuglich der Antikoagulation zeigte sich eine nicht signifikante, aber auffällige Tendenz zu einer höheren Rate schwerer Blutungskomplikationen bei mit Argatroban behandelten Patienten (35,7 %) im Vergleich zu Heparin (16,7 %; $p = 0,095$). Diese Beobachtung deckt sich mit der aktuellen Diskussion um

die optimale Antikoagulation bei COVID-19-Patienten, die aufgrund einer gleichzeitig erhöhten Thrombose- und Blutungsgefahr eine besondere Herausforderung darstellt [48,75,79].

Auch die relativ lange Dauer der intensivstationären Behandlung ($33 \pm 42,2$ Tage) verdeutlicht den extrem belastenden Verlauf dieser Patientengruppe. Frühere internationale Kohorten berichten von ähnlich langen Verläufen, wobei oft Patienten mit prompterer Therapie und weniger Komorbiditäten kürzere Behandlungsdauern und bessere Outcomes zeigen [70].

Besonders kritisch erscheint die hohe Rate an frühem Versterben. Bereits 51,4 % der verstorbenen Patienten starben innerhalb der ersten 30 Tage nach ECMO-Implantation, was die Schwere der Grunderkrankung und möglicherweise die verzögerte Zuweisung zur ECMO-Implantation reflektiert.

Eine retrospektive Kohortenstudie von Tartof et al. zeigte, dass der BNT162b2-mRNA-Impfstoff eine hohe Wirksamkeit gegen COVID-19-assoziierte Hospitalisierungen aufweist, wobei die Effektivität im Laufe von sechs Monaten nach der zweiten Dosis allmählich abnahm [80]. Die vorliegende Analyse zeigt, dass lediglich $n = 4$ Patientinnen und Patienten (4,04 %) zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation mindestens eine Dosis eines COVID-19-Impfstoffs erhalten hatten. Keiner dieser geimpften Patientinnen und Patienten überlebte die ECMO-Therapie. Obwohl dieser Befund auf eine möglicherweise ungünstige Prognose der geimpften Subgruppe hindeuten könnte, ist zu beachten, dass die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren. Zudem war der Anteil geimpfter Patientinnen und Patienten in dieser Kohorte äußerst gering, was eine belastbare Interpretation erschwert. Ein entscheidender Faktor ist der zeitliche Kontext der Studie. Ein erheblicher Teil des Studienzeitraums fiel in eine Phase, in der COVID-19-Impfstoffe noch nicht weit verbreitet oder für große Teile der Bevölkerung verfügbar waren. Daher spiegelt die niedrige Impfquote in der Kohorte nicht zwangsläufig eine mangelnde Schutzwirkung der Impfung wider, sondern vielmehr den Umstand, dass schwerstkranke ECMO-Patientinnen und -Patienten zum Großteil aus einer Zeit stammen, in der noch keine oder nur begrenzt Impfungen verfügbar waren. Zudem ist unklar, ob die geimpften Patientinnen und Patienten aufgrund individueller Risikofaktoren (z. B. höheres Alter, Vorerkrankungen oder Immunsuppression) ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf hatten, dass trotz Impfung nicht verhindert werden konnte. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine COVID-19-Impfung das Risiko für schwere Krankheitsverläufe erheblich senken kann; allerdings bleibt ungewiss, ob dies auch für Patientinnen und Patienten gilt, die trotz Impfung eine ECMO-Therapie benötigen [38,81,82]. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen sind erforderlich, um die potenzielle Rolle der Impfung in dieser spezifischen Patientengruppe zu klären.

Abschließend zeigt sich, dass unser monozentrisches Kollektiv ein insgesamt hohes Risiko-Profil mit einer Vielzahl an prämorbiden Risikofaktoren und komplexem Verlauf aufweist. Die hohe Mortalität spiegelt die Schwere des COVID-19-assoziierten Lungenversagens wider und steht in Einklang mit bisherigen Berichten über hochselektionierte und schwer kranke Patientenkollektive. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer genauen Patientenselektion, frühzeitigen ECMO-Implantation und multidisziplinären Entscheidungsfindung.

4.4 Klinische Follow-UP-Analyse nach 6 Monaten

In einer Fallserie berichteten Carfi et al., dass 87,4 % der Patienten, die nach einer akuten COVID-19-Erkrankung entlassen wurden, durchschnittlich 60 Tage nach Symptombeginn mindestens ein anhaltendes Symptom wie Fatigue oder Dyspnoe aufwiesen [83]. Eine weitere prospektiven Studie zeigte, dass Überlebende des akuten respiratorischen Distresssyndroms (ARDS) noch fünf Jahre nach der Entlassung aus der Intensivstation signifikante funktionelle Einschränkungen und eine verminderte Lebensqualität aufwiesen [84]. Auch wir beobachteten hohe Raten an Langzeitfolgen unter den Überlebenden: 96,4 % der Patientinnen und Patienten berichteten von anhaltenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Insbesondere persistierende Dyspnoe (64 %), fortdauernde Notwendigkeit respiratorischer Rehabilitation (46 %) und kognitive Defizite (43 %) fanden sich bei einem erheblichen Teil der Betroffenen.[61] Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien, die eine hohe Prävalenz von respiratorischen Symptomen nach schwerer COVID-19-Erkrankung und ECMO-Therapie beschreiben. [85] Weitere Studien belegen ebenfalls, dass ein signifikanter Anteil der Patienten, die eine ECMO-Therapie überleben, noch Monate später unter anhaltenden Einschränkungen leidet, wobei insbesondere Atemnot und neurokognitive Defizite dominieren [62,86,87]. Diese Zahlen sind besorgniserregend und unsere Daten liegen im oberen Bereich dessen, was in aktuellen Studien zu post-ECMO- und Post-Intensivsyndromen beschrieben wird [61,84,88].

Ein bedeutsamer Befund in unseren Daten ist die geschlechtsspezifische Differenz in den berichteten Langzeitfolgen, wobei Frauen häufiger über persistierende Dyspnoe (83 % vs. 50 %) und respiratorische Einschränkungen berichteten als Männer. Obwohl dieser Unterschied statistisch knapp nicht signifikant war ($p = 0,069$ bzw. $p = 0,063$), deutet sich hier ein möglicher Geschlechterunterschied in der Genesung nach schwerem COVID-19-Verlauf mit ECMO-Therapie an.[61] Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen Studien gemacht, die darauf hinweisen, dass Frauen möglicherweise eine langsamere oder schwierigere Erholungsphase nach intensivmedizinischen Verläufen durchlaufen [78,89].

Besonders hervorzuheben ist zudem die Korrelation zwischen Alter und ECMO-Laufzeit mit dem Auftreten von persistierender Dyspnoe. Patientinnen und Patienten mit anhaltender Dyspnoe waren signifikant älter und hatten eine deutlich längere ECMO-Behandlungsdauer. Dies deckt sich mit bisherigen Erkenntnissen, wonach sowohl das Alter als auch eine prolongierte intensivmedizinische Behandlung zu einer schlechteren funktionellen Erholung beitragen [87]. Dagegen zeigte sich in Bezug auf den BMI kein signifikanter Unterschied, was die Rolle von Adipositas in der Langzeitprognose dieser Patientengruppe relativiert. Auch die nicht signifikanten Assoziationen zwischen vorbestehender COPD und Nikotinabusus mit anhaltender Dyspnoe unterstreichen, dass die Schwere der akuten Erkrankung und die Dauer der intensivmedizinischen Therapie möglicherweise stärkere Prädiktoren für die Langzeitprognose sind als Komorbiditäten allein.

Insgesamt verdeutlichen die Daten, dass Patientinnen und Patienten mit COVID-19, die eine ECMO-Therapie überleben, eine extrem vulnerable Gruppe mit hoher Morbidität darstellen. Die geringe Rate an beruflicher Reintegration (nur 21 %) und die hohe Zahl an Patientinnen und Patienten, die noch auf eine häusliche Sauerstofftherapie angewiesen sind (ebenfalls 21 %), belegen den erheblichen Bedarf an langfristiger Nachsorge und Rehabilitationsangeboten. Diese Ergebnisse unterstützen aktuelle Forderungen nach spezialisierten Post-ICU- und Post-COVID-Programmen zur systematischen Betreuung dieser Patientengruppe [21,61,90].

Zusammenfassend spiegeln unsere monozentrisch erhobenen Daten den kritischen Gesundheitszustand von COVID-19-Patienten nach ECMO-Therapie wider, die auch lange nach der Akutphase an erheblichen physischen und kognitiven Einschränkungen leiden. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, die Langzeitfolgen in zukünftigen ECMO-Programmen systematisch zu berücksichtigen und multidisziplinäre Nachsorgekonzepte zu etablieren, um die Genesung dieser schwer betroffenen Patientinnen und Patienten zu unterstützen.

4.5 Ethische Aspekte

Ein zentraler Aspekt in der Diskussion um die ECMO-Therapie bei COVID-19-assoziiertem Lungenversagen sind die erheblichen ethischen Herausforderungen, die sich aus der Indikationsstellung, der Therapiebegrenzung und dem prolongierten intensivmedizinischen Verlauf ergeben. Besonders in der COVID-19-Pandemie, in der Ressourcenknappheit — sowohl hinsichtlich verfügbarer ECMO-Kapazitäten als auch in Bezug auf Pflegepersonal und Intensivbetten — eine reale Problematik darstellte, gewinnt die Frage nach einer gerechten und verantwortungsvollen Patientenauswahl enorme Relevanz. Die hohen Mortalitätsraten, wie auch in

unserer Kohorte von 70,7 % beobachtet, werfen die ethische Frage auf, ob und wann ein Therapieversuch mit ECMO bei schwerem ARDS gerechtfertigt ist und wo möglicherweise die Grenzen einer Maximaltherapie liegen. Während die ECMO als Ultima Ratio eine Überlebenschance bieten kann, ist zugleich anzuerkennen, dass nicht alle Patienten von dieser Therapie profitieren — insbesondere Patienten mit hohem Alter, multiplen Komorbiditäten oder stark prolongiertem Verlauf bis zur Implantation.

Darüber hinaus zeigt sich auch aus pflegerischer Perspektive ein erhebliches Spannungsfeld: Patienten, die an einer ECMO behandelt werden, sind in der Regel hochgradig instabil und benötigen eine intensivste, hochspezialisierte Pflege. Dies betrifft nicht nur die Überwachung der komplexen Technik, sondern auch das Management von Begleitkomplikationen wie Sepsis, Multiorganversagen oder neurologischen Ereignissen. Pflegende sind hier häufig mit der Betreuung von Patienten konfrontiert, bei denen die Prognose ungewiss ist und die Therapiedauer Wochen bis Monate betragen kann. Die psychische und physische Belastung für das Personal ist in solchen Situationen enorm und wurde auch in der Pandemie vielfach als Überforderung beschrieben. Dazu kommen moralische Belastungen, etwa wenn Pflegende an der Fortsetzung einer aus ihrer Sicht aussichtslosen Therapie beteiligt sind, ohne dass eine klare Kommunikation über Therapieziele erfolgt.

Ein weiterer oft unterschätzter Bereich betrifft die psychosoziale Dimension der ECMO-Therapie: Viele COVID-19-Patienten, die eine ECMO benötigen, erleben lange Phasen tiefer Sedierung, invasive Maßnahmen und Isolation von ihren Angehörigen. Nach dem Überleben einer solchen Therapie bestehen häufig schwere postintensive neurokognitive Störungen (PICS), wie Angststörungen, Depressionen, oder posttraumatische Belastungsstörungen. Die notwendige Aufklärung über diese Risiken gegenüber Patienten und Angehörigen gestaltet sich in der akuten Situation schwierig, da die Entscheidung zur ECMO häufig unter Zeitdruck getroffen werden muss. Auch die Angehörigen stehen vor großen psychischen Herausforderungen, da die Prognose lange unklar bleibt und oft zwischen Hoffen und Bangen gewechselt werden muss.

Die Frage nach der Therapiebegrenzung und der palliativen Begleitung gewinnt in diesem Zusammenhang besondere Bedeutung: Ein erheblicher Teil der Patienten, wie auch in unserer Kohorte beobachtet, verstirbt trotz maximaler Therapie. Dennoch fehlt es vielfach an etablierten Konzepten für den Übergang von einer kurativen zu einer palliativen Therapie bei ECMO-Patienten. Die Entscheidung, die ECMO abzuschalten, stellt eine der schwersten ethischen Entscheidungen in der Intensivmedizin dar und erfordert eine enge Abstimmung zwischen dem behandelnden Team, Ethikkommissionen und den Angehörigen.

Insgesamt wird deutlich, dass die ECMO-Therapie bei COVID-19-Patienten nicht nur eine medizinisch-technische Herausforderung darstellt, sondern immer auch eine ethische Gratwanderung zwischen "Leben retten" und "Leiden verlängern" bedeutet. Es bedarf dringend klarer ethischer Leitlinien und interprofessioneller Entscheidungsprozesse, die sowohl die medizinischen Erfolgsaussichten, die Lebensqualität, die Patientenautonomie als auch die psychischen und moralischen Belastungen der Behandler berücksichtigen.

4.6 Limitationen

Diese Studie hat mehrere Einschränkungen, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Analyse, die nur die Erfahrungen und Resultate eines einzigen Behandlungszentrums widerspiegelt. Dies begrenzt die Übertragbarkeit der Erkenntnisse auf andere Kliniken mit möglicherweise unterschiedlichen Patientengruppen, Behandlungsansätzen und Ressourcen erheblich. Darüber hinaus gab es keine Vergleichsgruppe von Patienten mit schwerem COVID-19-ARDS, die keine ECMO-Therapie erhielten, sodass der tatsächliche Einfluss der ECMO auf die Überlebensrate oder das Auftreten von Langzeitfolgen nur eingeschränkt bewertet werden kann.

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist die begrenzte Fallzahl, die die statistische Aussagekraft insbesondere bei Subgruppenanalysen, etwa im Vergleich von Überlebenden und Nicht-Überlebenden oder bei Komplikationen unter verschiedenen Antikoagulanzen, einschränkt. Einige beobachtete Unterschiede, wie etwa die Tendenz zu mehr Blutungskomplikationen unter Argatroban, erreichten möglicherweise auch aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz.

Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die Erhebung von Langzeitfolgen im 6-Monats-Follow-up überwiegend auf Selbstangaben der Patienten basiert, die subjektiven Verzerrungen unterliegen können und durch fehlende standardisierte Testungen (z.B. Lungenfunktion, neurokognitive Tests) keine vollständige objektive Einschätzung der Gesundheitsfolgen erlauben. Auch der teilweise fehlende Impfstatus aller eingeschlossenen Patienten reflektiert das Pandemiegeschehen zu einem Zeitpunkt, als Impfstoffe noch nicht breit verfügbar waren, sodass die Übertragbarkeit auf spätere Patientenkohorten mit weit verbreiteter Impfung eingeschränkt ist.

Nicht zuletzt könnte die im Studienzeitraum variierende Behandlung von COVID-19 (einschließlich neuer Medikamente und sich ändernder intensivmedizinischer Standards) die Homogenität des Kollektivs beeinflusst haben. Zukünftige prospektive, multizentrische Studien

mit größeren Fallzahlen und standardisierten Erhebungen zur Lebensqualität und funktionellen Genesung sind daher dringend notwendig, um belastbare Aussagen zur Rolle der ECMO bei COVID-19-ARDS und den langfristigen Verläufen zu treffen.

4.7 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit bietet eine umfassende Darstellung der Ergebnisse der ECMO-Therapie bei schwerem COVID-19-assoziiertem ARDS aus einem monozentrischen Patientenkollektiv und ordnet diese kritisch in den aktuellen wissenschaftlichen und klinischen Kontext ein. Mit einer Krankenhausüberlebensrate von nur 29,6 % zeigt sich in unserem Kollektiv erneut die hohe Mortalität von COVID-19-Patienten unter extrakorporaler Membranoxygenierung, trotz maximaler intensivmedizinischer Therapie. Die Überlebenden zeigten sich zudem als eine stark selektierte Patientengruppe, die in wesentlichen demografischen und klinischen Parametern Unterschiede zu den verstorbenen Patienten aufwiesen, wie z.B. ein signifikant geringeres Alter, ein niedrigerer Anteil von Komorbiditäten wie Nikotinabusus und ein geringerer Anteil männlicher Patienten.

Besonders eindrücklich unterstreichen die erhobenen Daten des 6-Monats-Follow-ups die Notwendigkeit, das Therapieziel der ECMO nicht allein am kurzfristigen Überleben zu messen. Von den 28 Patienten, die sechs Monate nach überstandener ECMO-Therapie noch am Leben waren, gaben 27 Patienten (96,4 %) an, nicht vollständig genesen zu sein und weiterhin unter relevanten physischen und psychischen Einschränkungen zu leiden. Am häufigsten wurden persistierende Dyspnoe (64 %), anhaltender Bedarf an respiratorischer Rehabilitation (46 %) und kognitive Einschränkungen (42 %) berichtet. Besonders erschütternd ist, dass nur 21 % der Überlebenden in ihren beruflichen Alltag zurückkehren konnten.

Die Ergebnisse unserer Studie verdeutlichen somit, dass die Langzeitmorbidität nach ECMO bei COVID-19 erheblich ist und dass viele Patienten auch Monate nach der intensivmedizinischen Therapie schwer in ihrer Lebensqualität eingeschränkt bleiben. Auffällig ist hierbei die Assoziation zwischen längerer ECMO- und Intensivtherapiedauer und dem Auftreten persistierender Dyspnoe, was in unserer Analyse signifikant war ($p = 0,035$). Dies zeigt, dass insbesondere Patienten mit einem sehr schweren Verlauf und einer prolongierten ECMO-Therapie von Langzeitfolgen betroffen sind, was bereits in vergleichbaren Studien beschrieben wurde.

Aus psychosozialer und ethischer Perspektive werfen diese Ergebnisse grundlegende Fragen auf. Zwar kann die ECMO-Therapie das Leben von Patienten retten, doch die Qualität des Überlebens

bleibt in vielen Fällen eingeschränkt. Dies stellt nicht nur Patienten, sondern auch ihre Angehörigen und das medizinische Team vor erhebliche Herausforderungen. In Anbetracht der hohen Komplikationsraten und der schwerwiegenden Folgen sollte die Indikation zur ECMO bei COVID-19-Patienten immer im Kontext einer umfassenden interdisziplinären Beurteilung unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und individuellem Gesundheitszustand getroffen werden. Besonders wichtig sind hierbei auch frühzeitige, ehrliche Gespräche mit Patienten und Angehörigen über realistische Therapieziele und mögliche Langzeitfolgen.

Von den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten lediglich vier Personen vor Einleitung der ECMO-Therapie mindestens eine Dosis eines COVID-19-Impfstoffs erhalten. Diese geringe Impfquote spiegelt den zeitlichen Kontext der frühen Pandemiephasen wider, in denen Impfstoffe teilweise noch nicht verfügbar waren. Dennoch legt das Ergebnis nahe, dass ein relevanter Anteil der behandelten Schwerstverläufe möglicherweise durch rechtzeitige Immunisierung hätte verhindert werden können. Dies unterstreicht retrospektiv die zentrale Bedeutung breit angelegter Impfkampagnen zur Prävention lebensbedrohlicher COVID-19-Verläufe und zur Entlastung intensivmedizinischer Ressourcen.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die ECMO-Therapie eine lebensrettende Option bei therapierefraktärem COVID-19-ARDS darstellen kann, jedoch mit hoher Mortalität, beträchtlichen Komplikationen und weitreichenden Langzeitfolgen verbunden ist. Die Entscheidungsfindung für eine ECMO-Therapie muss daher nicht nur medizinische, sondern auch ethische, pflegerische und psychosoziale Aspekte berücksichtigen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

- [1] Chlamydas S, Papavassiliou AG, Piperi C. Epigenetic mechanisms regulating COVID-19 infection. *Epigenetics* 2020; 16: 263. doi:10.1080/15592294.2020.1796896
- [2] COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. datadot. Im Internet: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>; Stand: 06.11.2024
- [3] Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiological Genomics* 2020; 52: 549. doi:10.1152/physiolgenomics.00089.2020
- [4] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450–452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9
- [5] Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9: 221–236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
- [6] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 155–170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
- [7] Sharma A, Tiwari S, Deb MK, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): a global pandemic and treatment strategies. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020; 56: 106054. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106054
- [8] Sahin AR. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *EJMO* 2020; doi:10.14744/ejmo.2020.12220
- [9] Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, et al. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses* 2010; 2: 1804–1820. doi:10.3390/v2081803
- [10] <abbr title="Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus 2">SARS-CoV-2</abbr>: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten im Zeitraum von 2020 - 2022. . Im Internet: https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/C/COVID-19-Pandemie/Virologische_Basisdaten.html; Stand: 21.08.2025
- [11] Immohr MB, Hettlich VH, Kindgen-Milles D, et al. Changes in Therapy and Outcome of Patients Requiring Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19. *Thorac Cardiovasc Surg* 2024; 72: 311–319. doi:10.1055/s-0043-57032
- [12] Brehm TT, Heyer A, Woo MS, et al. Comparative analysis of characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients infected with different SARS-CoV-2 variants between January 2020 and April 2022 – A retrospective single-center cohort study. *Journal of Infection and Public Health* 2023; 16: 1806–1812. doi:10.1016/j.jiph.2023.08.010
- [13] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465–469. doi:10.1038/s41586-020-2196-x

- [14] Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* 2020; 41: 1100–1115. doi:10.1016/j.it.2020.10.004
- [15] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382: 1199. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- [16] Cheng C, Zhang D, Dang D, et al. The incubation period of COVID-19: a global meta-analysis of 53 studies and a Chinese observation study of 11 545 patients. *Infectious Diseases of Poverty* 2021; 10: 119. doi:10.1186/s40249-021-00901-9
- [17] Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology* 2020; 92: 441–447. doi:10.1002/jmv.25689
- [18] Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75: 1730–1741. doi:10.1111/all.14238
- [19] Zhang J, Dong X, Liu G, et al. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2022; 64: 90. doi:10.1007/s12016-022-08921-5
- [20] Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, et al. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23: 1716. doi:10.3390/ijms23031716
- [21] Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* 2022; 399: 2263–2264. doi:10.1016/S0140-6736(22)00941-2
- [22] Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatric Infectious Disease Journal* 2021; 40: e482–e487. doi:10.1097/INF.0000000000003328
- [23] Länsivaara A, Lehto K-M, Hyder R, et al. Comparison of Different Reverse Transcriptase–Polymerase Chain Reaction–Based Methods for Wastewater Surveillance of SARS-CoV-2: Exploratory Study. *JMIR Public Health and Surveillance* 2024; 10: e53175. doi:10.2196/53175
- [24] Arshadi M, Fardsanei F, Deihim B, et al. Diagnostic Accuracy of Rapid Antigen Tests for COVID-19 Detection: A Systematic Review With Meta-analysis. *Front Med* 2022; 9. doi:10.3389/fmed.2022.870738
- [25] Clebak KT, Snyder J, Felix TM. Accuracy of Point-of-Care Rapid Antigen Tests for Diagnosis of COVID-19. *afp* 2023; 107: 354–355
- [26] Scheiblauer H, Nübling CM, Wolf T, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 for more than one year – kinetics and persistence of detection are predominantly determined by avidity progression and test design. *Journal of Clinical Virology* 2022; 146: 105052. doi:10.1016/j.jcv.2021.105052

- [27] Pressemitteilungen - Antikörper nach SARS-CoV-2-Infektion – neue Erkenntnisse über die Sensitivität und Nachweisdauer von Antikörpertests - Paul-Ehrlich-Institut. . Im Internet: <https://www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2022/03-antikoerper-sars-cov-2-infektion-neue-erkenntnisse-sensitivitaet-nachweisdauer-antikoerptests.html>; Stand: 20.11.2024
- [28] Weigl J. Lehren aus der Russischen Grippe für das Endspiel der derzeitigen Pandemie – die Exitstrategie für Deutschland. Präv Gesundheitsf 2022; 17: 257–265. doi:10.1007/s11553-021-00882-5
- [29] Infektionsprävention im Rahmen der Pflege und Behandlung von Patienten mit übertragbaren Krankheiten. Bundesgesundheitsbl 2015; 58: 1151–1170. doi:10.1007/s00103-015-2234-2
- [30] Dobson AP, Pimm SL, Hannah L, et al. Ecology and economics for pandemic prevention. Science 2020; 369: 379–381. doi:10.1126/science.abc3189
- [31] Paaben A, Anderle L, John K, et al. Betriebliches SARS-CoV-2-Risikomanagement zur wirkungsvollen Eindämmung von Infektionsketten. Zbl Arbeitsmed 2022; 72: 154–164. doi:10.1007/s40664-022-00467-9
- [32] Khazaei Y, Küchenhoff H, Hoffmann S, et al. Using a Bayesian hierarchical approach to study the association between non-pharmaceutical interventions and the spread of Covid-19 in Germany. Sci Rep 2023; 13: 18900. doi:10.1038/s41598-023-45950-2
- [33] Vitiello A, Ferrara F, Troiano V, et al. COVID-19 vaccines and decreased transmission of SARS-CoV-2. Inflammopharmacology 2021; 29: 1357. doi:10.1007/s10787-021-00847-2
- [34] WHO's Science Council issues report on mRNA vaccine technology. . Im Internet: <https://www.who.int/news/item/13-12-2023-who-s-science-council-issues-report-on-mrna-vaccine-technology>; Stand: 26.11.2024
- [35] Chaudhary N, Weissman D, Whitehead KA. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. Nat Rev Drug Discov 2021; 20: 817–838. doi:10.1038/s41573-021-00283-5
- [36] The different types of COVID-19 vaccines. . Im Internet: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>; Stand: 26.11.2024
- [37] Wang S, Liang B, Wang W, et al. Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. Signal Transduction and Targeted Therapy 2023; 8: 149. doi:10.1038/s41392-023-01408-5
- [38] Bostanghadiri N, Ziaeefar P, Mofrad MG, et al. COVID-19: An Overview of SARS-CoV-2 Variants—The Current Vaccines and Drug Development. BioMed Research International 2023; 2023: 1879554. doi:10.1155/2023/1879554
- [39] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020; 383: 1813–1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
- [40] Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med 2022; 386: 509–520.

doi:10.1056/NEJMoa2116044

- [41] Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis* 2023; 76: e342–e349. doi:10.1093/cid/ciac443
- [42] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693–704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- [43] REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 1491–1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
- [44] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 795–807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
- [45] Iannizzi C, Chai KL, Piechotta V, et al. Convalescent plasma for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 5: CD013600. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub6
- [46] Focosi D, McConnell S, Casadevall A, et al. Monoclonal antibody therapies against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: e311–e326. doi:10.1016/S1473-3099(22)00311-5
- [47] Hwang Y-C, Lu R-M, Su S-C, et al. Monoclonal antibodies for COVID-19 therapy and SARS-CoV-2 detection. *J Biomed Sci* 2022; 29: 1. doi:10.1186/s12929-021-00784-w
- [48] Chandra A, Chakraborty U, Ghosh S, et al. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. *Postgrad Med J* 2022; 98: 395–402. doi:10.1136/postgradmedj-2021-139923
- [49] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2021; 398: 622–637. doi:10.1016/S0140-6736(21)00439-6
- [50] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022; 400: 1145–1156. doi:10.1016/S0140-6736(22)01485-4
- [51] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
- [52] Windisch W, Karagiannidis C. Die schwierige Extubation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2012; 107: 537–542. doi:10.1007/s00063-012-0091-4
- [53] Goulon M, Raphael JC, Gajdos Ph, et al. Membrane oxygenators for acute respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 1978; 4: 173–179. doi:10.1007/BF01902544
- [54] Furzan A, Krajewski ML, Dalia AA, et al. What is New in ECMO for COVID-19? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2023; 37: 331–334. doi:10.1053/j.jvca.2022.10.030
- [55] Immohr MB, Hettlich V, Brandenburger T, et al. ECMO-Kanülierung bei COVID-19:

Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung bei COVID-19: Einfluss der Kanülierungsstrategie auf das Therapieergebnis. Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2022; 36: 255–259. doi:10.1007/s00398-022-00504-y

[56] Ann Arbor, MI, USA. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017.

[57] Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. ASAIO J 2020; 66: 472–474. doi:10.1097/MAT.0000000000001173

[58] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratan D, et al. 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. ASAIO Journal 2022; 68: 303. doi:10.1097/MAT.0000000000001652

[59] Lorusso R, De Piero ME, Mariani S, et al. In-hospital and 6-month outcomes in patients with COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation (EuroECMO-COVID): a multicentre, prospective observational study. Lancet Respir Med 2023; 11: 151–162. doi:10.1016/S2213-2600(22)00403-9

[60] Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2020; 8: 1121–1131. doi:10.1016/S2213-2600(20)30328-3

[61] Hettlich V, Immohr MB, Jenkins F, et al. Ein Leben nach ECMO: 6-Monats-Follow-up-Untersuchung nach ECMO-Unterstützung bei therapierefraktärem ARDS bei SARS-CoV-2-Infektion. Z Herz- Thorax- Gefäßchir 2024; 38: 120–124. doi:10.1007/s00398-023-00622-1

[62] Rajajee V, Fung CM-C, Seagly KS, et al. One-Year Functional, Cognitive, and Psychological Outcomes Following the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Coronavirus Disease 2019: A Prospective Study. Critical Care Explorations 2021; 3: e0537. doi:10.1097/CCE.0000000000000537

[63] Hettlich V, Immohr MB, Brandenburger T, et al. Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung bei COVID-19. Z Herz Thorax Gefasschir 2022; 36: 323–327. doi:10.1007/s00398-022-00528-4

[64] Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ASAIO Journal 2021; 67: 601–610. doi:10.1097/MAT.0000000000001432

[65] Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, et al. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. Intensive Care Med 2021; 47: 344–348. doi:10.1007/s00134-020-06272-3

[66] Boeken U, Holst T, Hettlich V, et al. Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Herzchirurgie. Z Herz Thorax Gefasschir 2022; 36: 284–291. doi:10.1007/s00398-022-00539-1

[67] De Piero ME, Mariani S, van Bussel BCT, et al. In-hospital outcomes and 6-month follow-up results of patients supported with extracorporeal membrane oxygenation for COVID-

19 from the second wave to the end of the pandemic (EuroECMO-COVID): a prospective, international, multicentre, observational study. Lancet Respir Med 2025; S2213-2600(24)00369-2. doi:10.1016/S2213-2600(24)00369-2

[68] Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. Lancet 2020; 396: 1071–1078. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0

[69] Caussy C, Pattou F, Wallet F, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2020; 8: 562–564. doi:10.1016/S2213-8587(20)30160-1

[70] Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. Lancet (London, England) 2021; 398: 1230. doi:10.1016/S0140-6736(21)01960-7

[71] Boeken U, Akhyari P, Beckmann A. [Algorithm for action: ECMO/ECLS in SARS-CoV-2 disease]. Z Herz Thorax Gefasschir 2022; 36: 97–99. doi:10.1007/s00398-021-00483-6

[72] Boeken U, Akhyari P, Beckmann A. Handlungsalgorithmus: ECMO/ECLS bei SARS-CoV-2 Disease. Z Herz Thorax Gefasschir 2022; 36: 97–99. doi:10.1007/s00398-021-00483-6

[73] Combes A, Brodie D, Bartlett R, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 488–496. doi:10.1164/rccm.201404-0630CP

[74] Ratnani I, Tuazon D, Zainab A, et al. The Role and Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critical Care. Methodist DeBakey Cardiovascular J 2018; 14. doi:10.14797/mdcj-14-2-110

[75] Raffini L. Anticoagulation with VADs and ECMO: walking the tightrope. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017: 674–680

[76] Heydari G, Arfaeinia H. COVID-19 and smoking: More severity and death – An experience from Iran. Lung India 2021; 38: S27–S30. doi:10.4103/lungindia.lungindia_757_20

[77] Bowsher R, Marcylo TH, Gooch K, et al. Smoking and vaping alter genes related to mechanisms of SARS-CoV-2 susceptibility and severity: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2024; 64: 2400133. doi:10.1183/13993003.00133-2024

[78] Galbadage T, Peterson BM, Awada J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Sex-Specific COVID-19 Clinical Outcomes. Front Med (Lausanne) 2020; 7: 348. doi:10.3389/fmed.2020.00348

[79] Bradbury CA, McQuilten Z. Anticoagulation in COVID-19. Lancet 2022; 399: 5–7. doi:10.1016/S0140-6736(21)02503-4

[80] Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet 2021; 398: 1407–1416. doi:10.1016/S0140-6736(21)02183-8

- [81] Man MA, Rosca D, Bratosin F, et al. Impact of Pre-Infection COVID-19 Vaccination on the Incidence and Severity of Post-COVID Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2024; 12: 189. doi:10.3390/vaccines12020189
- [82] Kirwan PD, Charlett A, Birrell P, et al. Trends in COVID-19 hospital outcomes in England before and after vaccine introduction, a cohort study. *Nat Commun* 2022; 13: 4834. doi:10.1038/s41467-022-32458-y
- [83] Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
- [84] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293–1304. doi:10.1056/NEJMoa1011802
- [85] Lung transplantation for post-COVID-19 pulmonary fibrosis - Gogia - 2021 - *Respirology Case Reports* - Wiley Online Library. . Im Internet: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcr2.862>; Stand: 17.03.2025
- [86] Laurent R, Correia P, Lachand R, et al. Long-term outcomes of COVID-19 intensive care unit survivors and their family members: a one year follow-up prospective study. *Front Public Health* 2023; 11: 1236990. doi:10.3389/fpubh.2023.1236990
- [87] Mayer KP, Jolley SE, Etchill EW, et al. Long-term recovery of survivors of coronavirus disease (COVID-19) treated with extracorporeal membrane oxygenation: The next imperative. *JTCVS Open* 2021; 5: 163–168. doi:10.1016/j.xjon.2020.11.006
- [88] Hodgson CL, Higgins AM, Bailey MJ, et al. The impact of COVID-19 critical illness on new disability, functional outcomes and return to work at 6 months: a prospective cohort study. *Crit Care* 2021; 25: 382. doi:10.1186/s13054-021-03794-0
- [89] Raza HA, Sen P, Bhatti OA, et al. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int* 2021; 41: 1375–1386. doi:10.1007/s00296-021-04873-9
- [90] Davidson TA, Rubenfeld GD, Caldwell ES, et al. The effect of acute respiratory distress syndrome on long-term survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1838–1842. doi:10.1164/ajrccm.160.6.9903058

6 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES SARS-COV-2 VIRUS -----	2
ABBILDUNG 2: COMPUTERTOMOGRAPHIE UND RÖNTGEN EINES PATIENTEN MIT ARDS BEI COVID-19 INFektION; (EIGENE DARSTELLUNG AUS DEM PACS-SYSTEM DES UNIVERSITÄTSKLINIKUM DÜSSELDORF, 2025)-----	9
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG (ECMO) -----	11
ABBILDUNG 4: WEANING PROZESS VON COVID-19 ECMO-PATIENTEN AUF DER INTENSIVSTATION (FOTOGRAFIE VON DER CHIRURGISCHEN INTENSIVSTATION DES UNIVERSITÄTSKLINIKUM DÜSSELDORF, 2022) ----	15
ABBILDUNG 5: VERSCHIEDENE KANÜLIERUNGSMETHODEN BEI DER IMPLANTATION DER EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG --	20
ABBILDUNG 6: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS -----	23
ABBILDUNG 7: ÜBERLEBENSRATE IM BEZUG ZUR BEHANDLUNGSDAUER IN TAGEN-----	26
ABBILDUNG 8: PROZENTUALE VERTEILUNG DER TODESURSACHEN DER PATIENTEN-----	27
ABBILDUNG 9: VERTEILUNG DES IMPFSTATUS DER BEHANDELTN PATIENTEN; ROT: PATIENTEN, WELCHE ZUM ZEITPUNKT DER ECMO- IMPLANTATION MINDESTENS EINE DOSIS EINES ZUGELASSENEN COVID- 19 IMPFSTOFF APPLIZIERT BEKOMMEN HATTEN; BLAU: PATIENTEN OHNE COVID-19-IMPFUNG -----	28
ABBILDUNG 10: VERTEILUNG DER VERWENDETEN ECMO-SYSTEME IN PROZENT (%)-----	29

ABBILDUNG 11: PATIENTENMORTALITÄT MIT HEPARIN UND ARGATROBAN ALS ANTIKOAGULATION WÄHREND DER ECMO-THERAPIE -----	30
ABBILDUNG 12: WÄHREND DER ECMO-THERAPIE AUFGETRETENE KOMPLIKATIONEN, ABSOLUTE ANZAHL DER BETROFFENEN PATIENTEN -----	31
ABBILDUNG 13: ROC-KURVE, PATIENTENALTER IM BEZUG ZUR GESAMTMORTALITÄT-----	32
ABBILDUNG 14: KAPPLAN MEIER ANALYSE DER PATIENTEN ÜBER- UND UNTER 48,5 JAHREN ANGEgeben IN TAGEN. ROT: PATIENTEN UNTER 48,5 JAHRE, BLAU PATIENTEN ÜBER 48,5 JAHRE. (P = < 0,001)-----	33
ABBILDUNG 15: ÜBERLEBENSKURVE NACH KAPLAN-MEIER FÜR UNTERSCHIEDLICHE GESCHLECHTER, ROT: WEIBLICHE PATIENTEN, BLAU: MÄNNLICHE PATIENTEN (LOG RANK TEST: P = 0,059)-----	34
ABBILDUNG 16: KAPLAN-MEIER ANALYSE DER BEHANDELten PATIENTEN MIT, UND OHNE ADIPOSITAS (ROT: ADIPOSITAS, BLAU. KEINE ADIPOSITAS), LOG RANK: P = 0,386 -----	36
ABBILDUNG 17: KAPLAN-MEIER ANALYSE DER BEHANDELten PATIENTEN MIT, UND OHNE NIKOTINKONSUM IN DER VORANAMNESE (ROT: RAUCHER*INNEN, BLAU: NICHTRAUCHER*INNEN), LOG RANK: P = 0,012 --	40
ABBILDUNG 18: HANDLUNGSALGORYTHMUS FÜR DIE ECMO-BEHANDLUNG VON MIT COVID-19, MIT DER FREUNDLICHEN GENEHMIGUNG VON U. BOEKEN [72]-----	47

6.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND PERIOPERATIVE PARAMETER IM VERGLEICH ZWISCHEN ÜBERLEBENDEN UND VERSTORBENEN PATIENTEN-----	25
TABELLE 2: VERGLEICH DER ÜBERLEBENDEN PATIENTEN MIT DEN VERSTORBENEN PATIENTEN MIT FOKUS AUF DIE ZEITINTERWALLE ZWISCHEN ERSTEM SYMPTOMBEGINN, AUFNAHME AUF DIE INTENSIVSTATION, INTUBATION UND BEGINN DER ECMO-THERAPIE ----	27
TABELLE 3: ERGEBNISSE DER BLUTGASANALYSE DER PATIENTEN VOR DER ECMO-IMPLANTATION -----	28
TABELLE 4: PATIENTENMORTALITÄT FÜR DIE ANWENDUNG VON ANTIKOAGULATION UND THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN -	30
TABELLE 5: PATIENTEN OUTCOME SOWIE AUFGETRETENE KOMPLIKATIONEN IM GESCHLECHTERVERGLEICH -----	35
TABELLE 6: AUFGETRETENE KOMPLIKATIONEN BEI PATIENTEN MIT UND OHNE VORLIEGENDE ADIPOSITAS-----	37
TABELLE 7: AUFTREten VON KOMPLIKATIONEN WÄHREND DER ECMO-THERAPIE IM VERGLEICH: RAUCHER UND NICHTRAUCHER-----	39
TABELLE 8: AUFTREten VON SPÄTFOLGEN UND KOMPLIKATIONEN IM 6-MONATS-FOLLOW-UP NACH ECMO-THERAPIE BEI COVID-19 ASSOZIIERTEM LUNGENVERSAGEN -----	41
TABELLE 9: RESPIRATORISCHES LANGZEITERGEBNIS NACH ECMO-THERAPIE: BEHANDLUNGSDAUER, DURCHSCHNITTLICHEM PATIENTENALTER SOWIE PATIENTEN-BMI. -----	42

7 Anhang

Follow-up-Fragebogen: Gesundheitszustand nach ECMO bei COVID-19 sechs Monate nach Klinikentlassung

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:

Persistierende Dyspnoe oder limitierter Belastbarkeit?

Ja: ____ Nein: ____

Persistierende O2 – Abhängigkeit

Ja: ____ Nein: ____

Weiterhin mechanische Beatmungs-Therapie?

Ja: ____ Nein: ____

Weiterhin im Krankenhaus o. Pflegeeinrichtung?

Ja: ____ Nein: ____

Kardiale Symptome (Tachykardie, Erschöpfung, neue kardiale Therapie)?

Ja: ____ Nein: ____

Kognitive Einschränkungen?

Ja: ____ Nein: ____

Wieder Berufstätig (Halbtags)?

Ja: ____ Nein: ____

Wieder Berufstätig (Vollzeit)?

Ja: ____ Nein: ____

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hug Aubin, meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Seine stets wohlwollende und fachlich exzellente Betreuung, sein Engagement bei der Planung, Durchführung und Auswertung des Projektes sowie seine wertvollen Anregungen bei der Anfertigung dieser Dissertation haben maßgeblich zu ihrem Gelingen beigetragen. Er war mir nicht nur ein vorbildlicher akademischer Mentor, sondern zugleich ein wichtiger Impulsgeber für meine eigene berufliche Entwicklung.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg, Direktor der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, für die wertvolle Möglichkeit, diese Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Udo Boeken, der mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit kontinuierlich gefördert und mit fundierten Hinweisen, kritischen Fragen sowie inspirierenden Ideen entscheidend zur Weiterentwicklung dieser Dissertation beigetragen hat.

In besonderer Weise danke ich Amparo, die mir mit unerschütterlicher Geduld, beständiger Ermutigung und großem Verständnis zur Seite stand.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Hans-Joachim und Marion, die mich in allen Etappen meiner Ausbildung mit uneingeschränkter Unterstützung begleitet haben. Sie haben mir die Werte vermittelt, die mich auf meinem Weg motiviert haben, und ohne ihren beständigen Rückhalt wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen.