



ARDS – neue Evidenz für ein altes Krankheitsbild

Das akute Lungenversagen (ARDS) ist ein schweres intensivmedizinisches Krankheitsbild mit hoher Mortalität – aber auch mit guten evidenzbasierten Therapieoptionen, die nachweislich das Überleben kritisch kranker Patienten verbessern können.

Das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) wurde vor über 50 Jahren erstmals beschrieben [1], geht aber in seinen schweren Ausprägungen auch im Zeitalter moderner Intensivmedizin mit lebensbedrohlichen Störungen des Gasaustauschs (sauerstoffrefraktäre Hypoxämie), verschlechterter Compliance der Lunge und hoher Sterblichkeit einher. Ätiologisch können dem ARDS primäre pulmonale Lungenschädigungen durch Pneumonie, Aspiration oder Inhalationstrauma zugrunde liegen, aber auch extrapulmonale Ursachen sind häufig: Sepsis mit primär nicht pulmonalem Fokus, Pankreatitis, disseminierte intravasale Gerinnung oder Immunphänomene bei Transfusionsreaktionen oder rheumatologischen Erkrankungen können Auslöser sein.

Nach der Berlin-Definition [2] wird der Schweregrad der Lungenschädigung im ARDS am Quotienten von arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und der dafür notwendigen inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO₂) – dem sog. Horovitz-Quotienten – gemessen: Bei einem Horovitz-Quotienten von 200–300 PaO₂/FiO₂ spricht man von einem leichten, bei 100–200 PaO₂/FiO₂ von einem mittelgradigen und bei < 100 PaO₂/FiO₂ von einem schwergradigen ARDS, jeweils unter Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) ≥ 5 cmH₂O. Die notwendige Beatmungsdauer und auch die Sterblichkeit dieses Krankheitsbildes skalieren mit dem Schweregrad nach Horovitz und liegen bei schwerem ARDS im Durchschnitt bei 9 Tagen, respektive bei 45% Mortalität [2]. Die Prinzipien der ARDS-Behandlung wurden in der deutschen S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ (gültig von 11/2017 bis 11/2022) zusammengefasst [3].

Lungenprotektive Beatmung

Invasive mechanische Beatmung gewinnt Zeit bis zur Genesung – schadet aber gleichzeitig dem Patienten durch beatmungsassoziierten Lun-

gensschaden („ventilator induced lung injury“, VILI): Das mit viel Evidenz untermauerte Konzept lungenprotektiver Beatmung mit hohen statischen (PEEP ≥ 12 cmH₂O) und niedrigen dynamischen Beatmungsdrücken („driving pressure“), niedrigen Tidalvolumina (< 6 ml/kg ideales Körpergewicht [KG]) und niedrigen Spitzendrücken (< 30 cmH₂O) kennzeichnet seit vielen Jahren moderne Beatmungsstrategien und verbessert eindeutig das Überleben von Patienten im ARDS [4, 5, 6].

Um abhängige, nicht belüftete Lungenanteile für den Gasaustausch zu rekrutieren, wurden lange Recruitmentmanöver eingesetzt („open the lung and keep it open“): Temporäre, starke Erhöhung des mittleren Atemwegsdrucks verbessert zwar die Oxygenierung durch Eröffnung atelektatischer Alveolen, führt jedoch auch zu alveolären Traumata. Nachdem eine Cochraneanalyse aus dem Jahr 2016 keinen Langzeitvorteil zeigen konnte [7], wurde 2017 bei 1.010 Patienten aus 120 Intensivstationen mit mittelschwerem bis schwerem ARDS eindeutig gezeigt, dass frühe Recruitmentmanöver in der Interventionsgruppe die 28-Tage-Mortalität (55,3 vs. 49,3%; p = 0,02) und auch die 6-Monats-Mortalität (65,3 vs. 59,9%; p = 0,04) signifikant erhöhten und für mehr Pneumothoraces (3,2 vs. 1,2%; p = 0,03), Barotraumatata (5,6 vs. 1,6%; p = 0,001) sowie weniger beatmungsfreie Tage (5,3 vs. 6,4; p = 0,03) verantwortlich waren [8].

Sonstige Prinzipien lungenprotektiver Beatmung (driving pressure, Tidalvolumina, PEEP, Atem-



System zur extrakorporalen Membranoxygenierung. © Kiryl Lis/stock.adobe.com

frequenz) waren zwischen den Gruppen nahezu identisch. Unter Berücksichtigung dieser neuen Daten sollten Recruitmentmanöver aus der Routinetherapie ausgenommen werden und nur in speziellen Situationen zum Einsatz kommen.

Bauchlagerung

In der randomisierten PROSEVA-Studie zeigte die Bauchlage für mindestens 16 h im ARDS mit Horovitz-Quotient < 150 PaO₂/FiO₂ einen klaren Überlebensvorteil (90-Tage-Mortalität: 23,6 vs. 41%; p < 0,001) und ist deshalb eindeutig und insbesondere früh im Erkrankungsverlauf empfohlen [9]. Mechanistisch führt Bauchlage zur Verbesserung der Belüftung abhängiger Lungenpartien, erhöht die pulmonale Compliance und reduziert Beatmungsdrücke. Die dadurch erreichte Lungenprotektion hat entscheidenden Einfluss auf die Sterblichkeit.

Trotzdem wurde in der 2018 erschienen multizentrischen Beobachtungsstudie APRONET festgestellt, dass selbst im schweren ARDS

nur 32,9% der Patienten auf 141 Intensivstationen aus 20 Ländern (überwiegend in Europa) mit Bauchlage behandelt wurden – obwohl die positiven Effekte dieser Therapie auf die Oxygenierung eindrücklich und Komplikationen selten waren [10]. Als wichtigster Grund für nicht durchgeführte Bauchlage wurde ein unzureichender Schweregrad des ARDS von den behandelnden Ärzten angegeben. Es besteht also weiterhin viel Verbesserungspotenzial in der Anwendung dieser mortalitätssenkenden Therapieoption.

Neuromuskuläre Blockade

Papazian et al. zeigten 2010 in der Studie ACURASYS bei 340 Patienten mit schwerem ARDS, dass die neuromuskuläre Blockade mit Cisatracurium in den ersten 48 h einen signifikanten 90-Tage-Überlebensvorteil gegenüber Placebobehandlung erbrachte (Hazardrate, HR: 0,68; 95%-Konfidenzintervall, KI: 0,48–0,98; p = 0,04; [11]).

In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2019 vom „The National Heart,

Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network“ wurden 1.006 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem ARDS (Horovitz-Quotienten von < 150 PaO₂/FiO₂) auf frühes Cisatracurium über 48 h vs. Kontrolle randomisiert. Hier zeigte sich jedoch kein Mortalitätsunterschied (90-Tages-Mortalität: 42,5 vs. 42,8%; p = 0,93), in der Interventionsgruppe wurden mehr unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen, die Studie wurde vorzeitig terminiert. Erklärungen für diese Effektunterschiede liegen sicherlich in den Protokollen beider Studien (z. B. PEEP-Regime, Sedierungstiefe, Lagerung).

Das unbefriedigende Ergebnis ist aber, dass Entscheidungen über neuromuskuläre Blockade im ARDS aktuell am individuellen Fall und in Abhängigkeit von Beatmungs- und Kreislaufsituation sowie Lagerung getroffen werden müssen.

Extrakorporale Lungenersatzverfahren

Mechanische Lungenersatzverfahren haben sich im letzten Jahrzehnt rasant entwickelt und stehen zunehmend auf großen Intensivstationen zur Verfügung. Im therapierefraktären schweren ARDS mit lebensbedrohlicher Hypoxämie kommt ihnen eine besondere Bedeutung als letzte Therapieoption zu. Grob kann zwischen extrakorporal CO₂-eliminierenden Verfahren (ECCO2R, „low-flow“ < 2 l/min, z. B. ILA®) und vollständigen Lungenersatzverfahren („high-flow“ > 2,5 l/min, veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung [vv-ECMO]) differenziert werden, die sich durch den technischen Aufbau, die Kanülierung und die damit einhergehenden Komplikationen unterscheiden.

Während randomisierte Daten zu ECCO2R-Verfahren fehlen, wurde die vv-ECMO im ARDS erstmalig in der CESAR-Studie untersucht, wo sie bei 180 randomisierten Patienten den primären kombinierten Endpunkt aus Mortalität oder schwerer Behinderung signifikant senken konnte (37 vs. 49%; [12]). Aufgrund des Studiendesigns (nur 75% ECMO-Behandlung in der ECMO-Gruppe, Verlegungen über weite Strecken) wurde CESAR allerdings kritisch interpretiert. In der mit Spannung erwarteten EOLIA-Studie mit 249 Patienten zur gleichen Fragestellung, war die 60-Tage-Mortalität in der ECMO-Gruppe zwar niedriger (35 vs. 46%; p = 0,09). Eine statistische Signifikanz wurde aber nicht erreicht, vermutlich wegen zahlreicher Cross-over von der Kontroll- in die ECMO-Gruppe [13].

Beide Studien deuten aber klar in Richtung eines Vorteils extrakorporaler Verfahren bei den kränksten Patienten, wobei dann die optimale Selektionierung dieser Patienten für das Therapieverfahren eine entscheidende Rolle spielt.

» TAKE HOME MESSAGE

Was tun bei akutem Lungenversagen?

- Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) leiden an hohem Mortalitätsrisiko und benötigen eine moderne, evidenzbasierte Intensivmedizin.
- Lungenprotektive Beatmung (hoher PEEP, niedrige Spitzendrücke, Tidalvolumina < 6 ml/kgKG) verringert beatmungsassoziierte Lungenschäden und verbessert das Überleben.
- Recruitmentmanöver induzieren

Barotrauma, erhöhen die Mortalität und sollten im ARDS nicht routinemäßig angewandt werden.

■ Frühe Bauchlagerung über mindestens 16 h verbessert das Überleben bei mittelschwerem bis schwerem ARDS (Horovitz-Quotient < 150 PaO₂/FiO₂).

■ Extrakorporale Lungenersatzverfahren können wahrscheinlich das Überleben im therapierefraktären schweren

ARDS mit Hypoxämie verbessern, bedürfen aber einer optimalen Patientenselektion.

■ Die Datenlage zu neuromuskulärer Blockade, Kortikosteroiden und Vasodilatoren ist uneindeutig, diese Therapieoptionen müssen auf individueller Basis angewandt werden. Vitamin C bringt im septischen ARDS nach aktueller Studienlage keinen Vorteil.



Fortsetzung von Seite 14

Kortikosteroide, Vitamin C und Vasodilatoren

Der Einsatz von Kortikosteroiden im ARDS hat nach aktueller Studienlage keine eindeutige Empfehlung und sollte nur nach differenzierter Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung anderer Faktoren (Sepsis, Schock) und potenzieller Nebenwirkungen geschehen: Kürzlich wurde z. B. eine Übersterblichkeit (27,5 vs. 18,8%; $p < 0,001$) unter Kortikosteroiden bei Influenza-Pneumonie gezeigt, weiterhin besteht eine signifikante Assoziation mit Critical-illness-Neuro-/Myopathie [14, 15].

Hochdosis-Vitamin-C (50 mg/kgKG) über die ersten 96 h i.v. hat kürzlich in der multizentrischen, randomisierten CITRIS-ALI-Studie in Patienten mit septischem ARDS im Vergleich zu Placebo keinen Vorteil im Hinblick auf Organfunktion, Inflammationsmarker oder Gefäßdysfunktion gezeigt [16]. Für Stickstoffmonoxid oder Prostaglandin gibt es bei ARDS weiterhin keine ausreichende Evidenz, sodass diese individuellen Therapieentscheidungen vorbehalten bleiben. ■

» Dr. med. Georg Wolff,
Prof. Dr. Dr. Christian Jung,
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf, Medizinische
Fakultät, Klinik für Kardiologie,
Pneumologie und Angiologie,
Moorenstraße 5,
40225 Düsseldorf,
Dr. med. Annika Wolff,
Helios Klinikum Krefeld,
Klinik für Pneumologie,
Schlaf- und Beatmungsmedizin,
Lutherplatz 40,
47805 Krefeld,
georg.wolff@med.uni-duessel-
dorf.de

Literatur:

1. Ashbaugh DG et al. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23
2. Ranieri VM et al. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33
3. DGA. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. AWMF. 2017
4. Briel M et al. *JAMA*. 2010;303(9):865-73
5. Brower RG et al. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36
6. Brower RG et al. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8
7. Hodgson C et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Cd006667
8. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. *JAMA*. 2017; 318(14):1335-45
9. Guerin C et al. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68
10. Guerin C et al. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):22-37
11. Papazian L et al. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16
12. Peek GJ et al. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63
13. Combes A et al. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-75
14. Moreno G et al. *Intensive Care Med*. 2018;44(9):1470-82
15. Yang T et al. *Crit Care*. 2018;22(1):187
16. Fowler AA et al. *JAMA*. 2019;322(13):1261-70