



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Fakultät für Medizin

**Behandlung des Multiorganversagens mit dem extrakorporalen
Organ-Ersatzverfahren ADVOS (Advanced Organ Support) mit
speziellem Fokus auf die Machbarkeit der CO₂- Elimination bei
Patienten mit ARDS und COVID-19**

Julia Carolina Allescher

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Priv.-Doz. Dr. Christoph Spinner

Die Dissertation wurde am 14.04.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022 angenommen.



Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Einleitung – Die COVID-19 Pandemie erfordert weitere Strategien zur Therapie des ARDS	1
3	ARDS	3
3.1	Definition und Epidemiologie des ARDS.....	3
3.2	Pathophysiologie des ARDS.....	4
4	COVID-19	5
4.1	Pathophysiologie der COVID-19 Erkrankung.....	6
4.2	Therapieoptionen des ARDS vor der COVID-19 Pandemie.....	7
4.3	Neue Erkenntnisse und Therapieoptionen des ARDS im Rahmen der COVID-19-Pandemie	8
5	Multiorganversagen und Multiorganunterstützung	10
5.1	Systemische Auswirkungen der Hyperkapnie.....	11
5.2	Protektive Beatmung durch CO ₂ Elimination.....	12
5.3	Einsatz minimalinvasiver Methoden zur CO ₂ -Elimination.....	14
5.4	Funktionsweisen von Dialyseverfahren und deren Weiterentwicklung zur Multiorgan-Ersatz-Therapie.....	16
5.5	Funktionsweise des Advanced Organ Support (ADVOS) Verfahrens.....	17
5.6	CO ₂ Elimination durch das ADVOS System.....	20
6	Fragestellung	22
7	Material, Patienten und Methodik	23
7.1	Studienkollektiv	23
7.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
7.3	Abbruchkriterien.....	24
7.4	Intervention - ADVOS System.....	24
7.5	PiCCO Messungen	25
7.6	Behandlungslängen	26
7.7	Art der erfassten klinischen Daten	26
7.8	Berechnung der CO ₂ Entfernung	27
7.9	Auswertung und Statistik	28
8	Ergebnisse	29
8.1	Basischarakteristika	29
8.2	Vorerkrankungen	30
8.3	Durchgeführte Behandlungen	30
8.4	CO ₂ Elimination.....	32
8.5	Zusammenhang von Parametern mit der CO ₂ Elimination.....	36
8.6	Verlauf der ersten drei Einzelbehandlungen	41
8.7	Variation der Bicarbonatkonzentration des Dialysats (Pilotversuche).....	43
8.8	Vergleich der letzten Behandlung und Ende der Gesamtbehandlungen mit den Baseline-Werten	44
8.9	COVID-19 im Vergleich zu nicht-COVID-19.....	45
8.10	Komplikationen im Verlauf der Behandlung	52
8.11	Mortalität der Patienten.....	52
8.12	Einzeldarstellung Baselinewerte vor der ersten Behandlung	54

9	Diskussion	58
9.1	Vor- und Nachteile des ADVOS Systems	58
9.2	Vergleich von ADVOS mit anderen Systemen	58
9.3	CO ₂ Elimination und abhängige Faktoren	59
9.4	Bisherigen Kriterien zum Beginn einer CO ₂ - Eliminationstherapie	63
9.5	Rolle des Patientenguts - Unterschiede zwischen COVID-19 und nicht- COVID-19	65
9.6	Effekte durch die Dialyse und durch den pH-Ausgleich	66
9.7	Sicherheit des ADVOS Systems	66
9.8	Organunterstützung von Niere und Leber	67
9.9	Mortalität	68
9.10	Ultra-protective Beatmung– die ADVOS Zukunft?	69
9.11	Limitationen.....	71
10	Zusammenfassung	72
11	Tabellenverzeichnis	74
12	Abbildungsverzeichnis	75
13	Danksagung	76
14	Literaturverzeichnis	77

1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>	Angiotensin Converting Enzym
ADVOS	<i>Advanced Organ Support</i>	Spezielle System zum Multi-Organ-Ersatz System
ALT	<i>alanine aminotransferase</i>	Alanin-Aminotransferase
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>	Intensivmedizinischer Score zur Einteilung der Erkrankungsschwere und der Mortalität
apTT	<i>activated partial thromboplastin time</i>	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>	Form des akuten Lungenversagens
AZV	<i>tidal volume</i>	Atemzugvolumen
BMI	<i>body mass index</i>	
BUN	<i>blood urea nitrogen</i>	Harnstoff-Stickstoff
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>	Durch SARS-Co-V2 ausgelöste Erkrankung
CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i>	Beatmungsverfahren bei Spontanatmung mit kontinuierlicher positive Druckunterstützung
CRP	<i>C-reactive protein</i>	C-reaktives Protein
CRRT	<i>continuous renal replacement therapy</i>	Kontinuierliche Nierenersatztherapie
CT	<i>computed tomography</i>	Computertomographie
DIC	<i>disseminated intravascular coagulation</i>	disseminierte intravasale Koagulopathie
ECCO ₂ R	<i>extracorporeal CO₂ removal</i>	Extrakorporale CO ₂ Entfernung

ECMO	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>	Extrakorporal Membranoxygenierung
ECOS	<i>extracorporeal organ support</i>	Extrakorporale Organunterstützung
ELWI	<i>extravascular lung water index</i>	Extravasaler Lungenwasserindex
FiO ₂	<i>fraction of inspired oxygen</i>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>	Glasgow Coma Score
GIST	<i>gastro-intestinal-stromal-tumor</i>	Gastrointestinaler Stromatumor
HZV		Herzzeitvolumen
ICU	<i>intensive care unit</i>	Intensivstation
iLA	<i>interventional lung assist</i>	Spezielles extrakorporales Lungenunterstützungsverfahren
INR	<i>international normalized ratio</i>	standardisierter Quick-Wert
IQR	<i>interquartile range</i>	Interquartilsabstand
KG		Körpergewicht
MARS	<i>molecular adsorbent recirculating system</i>	Spezielle Albumindialyse
MODS	<i>multiorgan dysfunction syndrome</i>	Multiorgan Dysfunktionssyndrom
MOST	<i>multiple organ support therapy</i>	Unterstützungstherapiesystem für multiple Organe
MOV	<i>multiorgan failure</i>	Multiorganversagen
mmol		Millimol
n.s.	<i>not significant</i>	Nicht signifikant
NIV	<i>non-invasive ventilation</i>	nicht-invasive Beatmung
P _{insp}	<i>inspiratory pressure</i>	Inspirationsdruck
PVPI	<i>pulmonary vascular permeability index</i>	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex.

paO ₂	<i>partial arterial oxygen pressure</i>	arterielle O ₂ -Partialdruck
PBW	<i>predicted body weight</i>	Geschätztes ideales Körpergewicht
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>	Polymerase-Kettenreaktion
PECLA	<i>pumpless extracorporeal lung assist</i>	Pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung
PEEP	<i>positive end-expiratory pressure</i>	positiver endexpiratorischer Druck
SARS COV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>	Schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2
SID	<i>strong ion difference</i>	Differenz starker Ionen
SOFA Score	<i>sequential organ failure assessment score</i>	Score zur Beurteilung des Organversagens bei Sepsis
TIPSS	<i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UFH	<i>unfractionated heparin</i>	unfraktioniertes Heparin
VILI	<i>ventilator induced lung injury</i>	Durch künstliche Beatmungsdrücke induzierter Lungenschaden
V _T	<i>tidal volume</i>	Atemzugvolumen
ZVD	<i>central venous pressure</i>	zentralen Venendrucks

Die chemischen Elemente und Verbindungen werden gemäß dem internationalen Periodensystem abgekürzt. Die Angabe von Mengen erfolgt nach dem internationalen Einheitensystem.

Zur Vereinfachung und Verbesserung des Textflusses wurde im Text die kürzere männliche Form gewählt, die Ergebnisse beziehen jedoch auf jegliches Geschlecht. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant eingestuft. Für die Darstellung des Signifikanzniveaus wurde folgende Darstellung gewählt:

n.s.	$p > 0.05$	(nicht signifikant)
*	$p \leq 0.05$	
**	$p \leq 0.01$	
***	$p \leq 0.001$	

2 Einleitung – Die COVID-19 Pandemie erfordert weitere Strategien zur Therapie des ARDS

Die durch das Coronavirus SARS CoV-2 (COVID-19) ausgelöste Pandemie stellt derzeit eine der größten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts dar. Da die wissenschaftlichen Erkenntnisse durch die fortwährende intensive Forschung raschen Änderungen unterliegen, beziehen sich die nachfolgenden Angaben über die Hintergründe der Arbeit auf den Stand Februar 2022. Zu Beginn der COVID-19 Pandemie wurden bei einer ungeimpften Population 15% der positiv auf das Virus getesteten Patienten hospitalisiert, davon benötigen 5% eine intensivmedizinische Behandlung (Marini and Gattinoni, 2020, Ronco et al., 2020). Durch das Virus kann es zu einer unkontrollierten systemischen Entzündung, dem „cytokine storm“, kommen (Sinha et al., 2020, Fajgenbaum and June, 2020), der zu einem akuten respiratorischen Versagen führt. 14% aller hospitalisierten Patienten entwickeln ein acute respiratory distress syndrom (ARDS) (Potere et al., 2020), bei dem es zu einem Problem des Gasaustausches von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid kommt (Sinha et al., 2020, Diehl et al., 2020, Fajgenbaum and June, 2020). Eine Hypoxie ist eine der häufigsten klinischen Präsentationen des COVID-19 assoziierten ARDS. Gemäß der Berlin Definition des ARDS muss auch eine Oxygenierungsstörung zur Diagnosestellung vorliegen (Force et al., 2012). Ein Teil der Patienten entwickelt im Rahmen der respiratorischen Insuffizienz eine Störung der CO₂ Elimination und es kommt zur respiratorischen Azidose (Pfeifer et al., 2020, Gattinoni et al., 2020a).

Das ARDS ist kein neuartiges Syndrom und es gibt unterschiedliche Ursachen, jedoch stehen Intensivmedizinern nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung. Zu den Optionen zählen unter anderem die Beatmung mit geringen Atemzugvolumina (AZV), die Bauchlage und die Kreislaufunterstützung. Die invasive extrakorporale Membraneoxygenierung (ECMO) wird generell eher als Rescue Verfahren angewandt und die Datenlage, ob die ECMO das Überleben bzw. den Outcome günstig beeinflusst, ist aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (Haiduc et al., 2020). Ein neuer Ansatz der Lungenunterstützung ist die weniger invasive Alternative, die extrakorporale CO₂ Entfernung mit geringem Blutfluss, optional in der Kombination mit einem renalen Dialyseverfahren, continuous renal replacement therapy (CRRT) durchzuführen. Das Konzept ist die extrakorporale Entfernung von CO₂ zu nutzen, um

die respiratorische Azidose auszugleichen und die Atemzugvolumina der Beatmung letztendlich niedrig zu halten und somit die Beatmung protektiv durchführen zu können (Terragni et al., 2009). Das Verfahren der CO₂ Elimination mit geringen Blutflüssen (ECCO₂R) in Kombination mit Nierenersatzverfahren wurde bei ARDS Patienten im Rahmen von Studien eingesetzt (Schmidt et al., 2018, Husain-Syed et al., 2020, Chen et al., 2021, Nentwich et al., 2019).

Bei ARDS Patienten auf der Intensivstation stellt das Multiorganversagen zusätzlich eine der häufigsten Todesursachen dar (de Roquetaillade et al., 2021, Ketcham et al., 2021, Stapleton et al., 2005). Im Hinblick auf die Multiplizität der Organausfälle scheint es sinnvoll, auch einen kombinierten Therapieansatz zu verfolgen. Das ADVOS System (Advanced Organ Support, ADVITOS GmbH, München) ist ein System, das zur simultanen Multiorganunterstützung entwickelt wurde. Es arbeitet mit geringen Blutflüssen basierend auf einem erweiterten Albumindialyseverfahren und dient der Unterstützung der Leber-, Nieren- und Lungenfunktion, sowie des Säure-Base Haushalts (Jarczak et al., 2017, Fuhrmann et al., 2020, Acharya et al., 2022). Durch ein chemisches wassergebundenes Eliminationsverfahren, das dem physiologischen Konzept eines der wichtigsten Puffersysteme der Nieren nachempfunden wurde (Skelton et al., 2010, Dorman et al., 1954), konnte in-vitro gezeigt werden, dass durch das System neben der Organunterstützung eine CO₂ Elimination direkt aus dem Blut machbar war (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019).

Die Zielsetzung der im weiteren Verlauf beschriebenen Arbeit ist es, die Machbarkeit der CO₂ Elimination im klinischen Setting, sowie die Effektivität und Sicherheit der ADVOS Therapie bei ARDS Patienten mit Multiorganversagen, vor allem im Hinblick auf die CO₂-Elimination, aufzuzeigen.

3 ARDS

3.1 Definition und Epidemiologie des ARDS

Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) war schon vor der COVID-19 Pandemie eine häufige Erkrankung auf Intensivstationen, die bei bis zu 23% der beatmeten Patienten auftrat (Bellani et al., 2016, Pham and Rubenfeld, 2017). Die Mortalität ist mit bis zu 45% beim schweren ARDS, 32% beim moderaten und 27% milden ARDS trotz medizinischer Fortschritte und effizienter Therapien weiterhin hoch (Force et al., 2012) und die Therapieoptionen sind relativ limitiert. 2012 wurde das ARDS durch die Berlin Definition mit dem Vorliegen von vier Faktoren definiert: Erstens der zeitliche Verlauf, zweitens die klinische Bildgebung, drittens den Ausschluss von anderen Ursachen für das klinische Erscheinungsbild und viertens die Oxygenierungsstörung, die auch für die Schweregradeinteilung der Erkrankung herangezogen wird (Force et al., 2012).

Tabelle 1: Berlin Definition ARDS (Force et al., 2012)

Berlin Definition ARDS	
Zeitpunkt	≤ 1 Woche nach einem bekannten klinischen Ereignis oder neu aufgetretene oder sich verschlechternde respiratorische Symptome
Bildgebung (Röntgen Thorax oder CT)	Bilaterale Verdichtungen (nicht erklärbar durch Pleuraergüsse, Lungenkollaps oder Rundherden)
Ursache des Ödems	Lungenversagen nicht vollständig erklärbar durch Herzinsuffizienz oder Hypervolämie (objektiv Beurteilung bei fehlenden Risikofaktoren notwendig)
Oxygenierungsstörung	mild PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg PaO ₂ /FiO ₂ > 200 mmHg und PEEP or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O
	moderat PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg PaO ₂ /FiO ₂ > 100mmHg und PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
	schwer PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg und PEEP ≥ 5 cm H ₂ O

Für die Diagnose eines ARDS müssen demnach vier Faktoren gegeben sein: der Zeitraum des Auftretens der Symptome innerhalb einer Woche eines bekannten klinischen Ereignisses, eine Bildgebung mit bilateralen Verdichtungen im Röntgen Thorax oder in der Computertomographie, für die zusätzlich andere Ätiologien ausgeschlossen sind. Die Ursache des Ödems sollte nicht auf ein Herzversagen oder

eine Hypervolämie zurückzuführen sein und viertens liegt immer eine Oxygenierungsstörung vor, die durch den Oxygenierungsindex nach Horowitz das ARDS in drei Schweregrade einteilt (Force et al., 2012)(siehe Tabelle 1)

3.2 Pathophysiologie des ARDS

Das ARDS ist eine spezielle Form des Lungenversagens, bei dem es durch eine massiven Entzündungsreaktion zur Einschränkung der Oxygenierung kommt. Ein ARDS kann sich auf Grundlage verschiedener Auslöser entwickeln. Der häufigste zugrundeliegende Risikofaktor für die Entwicklung eines ARDS stellt die Pneumonie und die extrapulmonale Sepsis dar, aber auch der nicht-kardiogene Schock kann zur Entwicklung des Krankheitsbilds führen (Pierrakos and Vincent, 2012, Bellani et al., 2016). Der spezifische zeitliche Verlauf des ARDS ist jedoch unabhängig vom Auslöser. Dem pathophysiologischen Mechanismus liegt meist ein diffuser alveolärer Schaden zu Grunde. Zunächst kommt es zu einer Erhöhung der Membranpermeabilität des Lungenepithels und dadurch zur Bildung eines interstitiellen alveolären Ödems, zusätzlich kommt es durch die Inflammation zu einer reduzierter Clearance von Flüssigkeit (Sharp et al., 2015). Die Clearance ist ein aktiver Prozess, der durch Natrium-Kalium-Pumpen an der alveolären Membran aufrechterhalten wird und intraalveoläre Flüssigkeitsansammlung aus der Lunge entfernt. Durch die Akkumulation von Leukozyten wird der Surfactant zerstört und es bilden sich Atelektasen in der Lunge aus, die die Ventilation reduzieren (Fanelli and Ranieri, 2015). Im Verlauf kommt es zum fibrotischen Umbau des Lungengewebes (Tomashefski, 2000). Schlussendlich ist die Ventilation und der Gasaustausch in der Lunge reduziert.

4 COVID-19

Bei COVID-19 handelt es sich um eine infektiöse Erkrankung, die durch den Coronavirus-Subtyp SARS CoV-2 ausgelöst wird. Das Virus trat erstmals im Dezember 2019 in Wuhan, China auf und nahm einen pandemischen Verlauf. Die Infektion wird durch direkten Kontakt, Tröpfchen und Aerosole übertragen (van Doremalen et al., 2020). In der Mehrzahl der Fälle verläuft die COVID-19 Erkrankung mit einer milden Symptomatik, die keine Behandlung in einem Krankenhaus nach sich zieht. Durch Immundefekte (Ballou and Haga, 2021) und auch aus noch weitgehend unbekanntem Ursachen verläuft die Erkrankung ohne Impfungen bei bis zu circa 15% der Infektionen schwer. Bei 5% aller Patienten hat die Erkrankung einen kritischen Verlauf und diese benötigen im Verlauf eine intensivmedizinische Therapie. In etwa 2,3% der Fälle hat die Erkrankung einen letalen Ausgang (Marini and Gattinoni, 2020, Ronco et al., 2020, Wu and McGoogan, 2020). In einer repräsentativen Studie aus Italien zeigte sich eine Sterblichkeit auf der Intensivstation von 21%, wobei die Mortalität mit steigendem Alter zunahm. Die mediane Verweildauer auf der Intensivstation betrug neun Tage (Grasselli et al., 2020b).

Patienten mit Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für einen schwereren Verlauf und eine erhöhte Mortalität. Zu diesen Vorerkrankungen zählen arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, chronische Lungenerkrankungen, koronare Herzerkrankungen und Krebserkrankungen. Ein hoher SOFA Score und ein D-Dimer Wert über 1µg/ml verschlechtern die Prognose (Zhou et al., 2020, Wu and McGoogan, 2020, Richardson et al., 2020). Adipositas stellt vor allem in der Bevölkerungsgruppe der unter Sechzigjährigen und in der männlichen Bevölkerungsgruppe einen weiteren wichtigen Faktor dar, der die Mortalität erhöht (Tartof et al., 2020, Anderson et al., 2020). Auch ein erhöhter Kreatininwert sowie die hepatische Dysfunktion, mit einer erhöhten ALT, zählte in der Kohortenstudie in Wuhan zu den Risikofaktoren, die die Krankenhausmortalität erhöhen (Zhou et al., 2020).

4.1 Pathophysiologie der COVID-19 Erkrankung

Mittels des Spike-Proteins binden die Viren an den Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) Rezeptor und gelangen so Eintritt ins Zytoplasma der Zellen, die den ACE-2-Rezeptor exprimieren und lösen dort eine Entzündungsreaktion aus. (Loganathan et al., 2021). Der ACE2-Rezeptor wird unter anderem im respiratorischen Epithel, den Pneumozyten, aber auch in anderen Zellen exprimiert (Hamming et al., 2004). Neben der direkten diffusen alveolaren Schädigung mit ödematösen Veränderungen, die das Virus in der Lunge hervorruft, (Xu et al., 2020), kann eine unkontrollierte überschießende Entzündungsreaktion, ein "Zytokinsturm", durch das Virus initiiert werden. Bei dieser Reaktion, die auch bereits bei anderen Pathogenen beobachtet werden konnte (Potere et al., 2020), kommt es zu einer massiven Freisetzung von Zytokinen und dadurch zu einer überschießende systemischen Entzündungsreaktion. In der Lunge kann es dadurch zu einem akuten respiratorischen Versagen kommen. 14% aller hospitalisierten Patienten entwickeln ein acute respiratory distress syndrom (ARDS) (Potere et al., 2020). Durch das ARDS kommt es zu einer gestörten Diffusion von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid in der Lunge (Sinha et al., 2020, Diehl et al., 2020, Fajgenbaum and June, 2020). Eine Oxygenierungsstörung ist definitionsgemäß Teil der klinischen Präsentationen des ARDS. Etwa 24 % der hospitalisierten Patienten entwickelt zusätzlich eine Decarboxylierungsstörung - eine Störung der CO₂ Elimination und einer daraus resultierenden Akkumulation des CO₂ im Körper (Madotto et al., 2020, Bae et al., 2020). Die Anreicherung von CO₂ führt zu einer respiratorischen Azidose (Pfeifer et al., 2020, Gattinoni et al., 2020a). Pathologische Befunde zeigten als pathophysiologisches Korrelat einen diffusen Alveolarschaden mit Infiltration von T-Zellen in die Lungengefäße, ein Endothelschaden und Mikrothromben in Kapillaren mit Bildung von neuen Blutgefäßen (Ackermann et al., 2020).

Ein zeitgleiches Auftreten eines akuten Nierenversagen bei hospitalisierten COVID-19 Patienten ist häufig - die Prävalenz beträgt circa 28%. 9% aller Patienten erhielten eine Dialyse (Silver et al., 2021). Das Auftreten ist mit einer erhöhten Mortalität (bei akutem Nierenversagen war die Mortalität bis zu 50%; bei Patienten ohne Nierenversagen lag diese bei 7%) assoziiert (Chan et al., 2021, Cheng et al., 2020, Burke et al., 2021).

Bei einer COVID-19 Erkrankung sind auch noch weitere Organsysteme direkt durch das Eindringen des Virus über den ACE-2-Rezeptor (Loganathan et al., 2021) sowie

indirekt durch die überschießende Entzündungsreaktion betroffen: die Leber (Jothimani et al., 2020), der Dünndarm (Lamers et al., 2020) und das Herz-Gefäßsystem (Escher et al., 2020).

4.2 Therapieoptionen des ARDS vor der COVID-19 Pandemie

Insgesamt sind die Therapieoptionen beim ARDS relativ limitiert und in den Jahren vor der COVID-19 Pandemie zeigte sich in Studien keine Verbesserung der Mortalität im Vergleich zum vorherigen Jahrzehnt (Pierrakos and Vincent, 2012). In diesem Kapitel soll speziell auf die Datenlage zur Therapie des ARDS vor der COVID-19 Pandemie eingegangen werden, die auch die Grundlage zur Behandlung der ersten Patienten darstellte. Die S3-Leitlinie 2017 zur *Invasiven Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz* (Fichtner et al., 2017) empfiehlt eine Beatmungstherapie bei kritischer Hypoxie oder Hyperkapnie. Bei milden bis moderaten ARDS ist eine HighFlow- Sauerstofftherapie (HFNNC) oder die Verwendung der nicht-invasiven Beatmung (NIV), bei dem ein positiver Druck bei erhaltender Eigenatmung appliziert wird, indiziert (Antonelli et al., 1998). Laut Leitlinien von 2017 ist bei invasiver Beatmung die Verwendung eines hohen PEEP empfohlen, sowie geringe Atemzugvolumina (6 ml/kg KG) unter Inkaufnahme einer permissiven Hyperkapnie (Fichtner et al., 2017). Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass hohe Beatmungsdrücke und große Volumina die Lunge irreversibel schädigen, daher sollten die geringe Atemzugvolumina angewandt werden (Hickling et al., 1994, Amato et al., 1995). Weiterhin zeigte sich die restriktive Volumentherapie und die gezielte Bilanzierung als Therapieoptionen, da eine Metaanalyse zeigte, dass dadurch die Beatmungsdauer verkürzt werden konnte (Silversides et al., 2017). Die intermittierende Bauchlagerung stellt bei der Therapie des ARDS eine prognoseverbessernde Option zur Reduktion der minderbelüfteten Lungenareale dar (Guerin et al., 2013).

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) stellt laut den Leitlinien eine Rescue-Therapie bei Patienten mit einem schwerem ARDS und einer zusätzlichen schweren Oxygenierungsstörung dar, die nicht auf die oben genannte Therapie angesprochen haben (Fichtner et al., 2017).

4.3 Neue Erkenntnisse und Therapieoptionen des ARDS im Rahmen der COVID-19-Pandemie

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie wurden weltweit viele Erkenntnisse zu Therapieoptionen des speziell Virus-assoziierten ARDS gewonnen. Im Verlauf der Pandemie konnte wahrscheinlich durch Erfahrung regional in der zweiten Welle die Sterblichkeit in bayerischen Kliniken der hospitalisierten Patienten und Intensivpatienten gesenkt werden (Budweiser et al., 2021). Inwiefern die Erfahrungen bei nicht-COVID-19-assoziiertem ARDS angewandt werden können müssen zukünftige Studien zeigen. Bei COVID-19-assoziierten ARDS kommt es zu Beginn der Erkrankung oft zu dem atypischen Phänomen, dass die Compliance der Lunge bei einer gleichzeitig starken Hypoxie wenig beeinträchtigt ist (Gattinoni et al., 2020b). Man nimmt an, dass ein Regulationsverlust der Lungendurchblutung und eine verminderte Vasokonstriktion zu einer relativ höheren Durchblutung von wenig ventilieren Lungengewebe führt und dies somit zu einem höheren Shuntvolumen kommt. Dies führt wiederum zu einer ausgeprägten Hypoxie. In Fachkreisen wurde daher diskutiert, ob das COVID-19-assoziierte ARDS eine Form des atypischen ARDS darstellt (Goligher et al., 2021). Studien konnten jedoch zeigen, dass es im späteren Verlauf keine Unterschiede zwischen COVID-19-assoziierten und nicht-COVID-19-assoziiertem ARDS gibt (Grasselli et al., 2020a, Ferrando et al., 2020). Diese Tatsache legt nahe, dass gewonnene Erkenntnisse in Zukunft auch auf andere Formen des ARDS angewandt werden können.

Ob die ECMO einen Überlebensvorteil bei der Behandlung des ARDS darstellt ist derzeit ein kontroverses Thema (Haiduc et al., 2020). Die CESAR-Studie und Metaanalysen vor der COVID-19-Pandemie ergaben erste Hinweise, dass die Anwendung der ECMO eine Rescue-Therapie bei ARDS darstellt (Peek et al., 2009, Tramm et al., 2015). Im Verlauf der COVID-19-Pandemie konnten einige Studien und Metaanalysen einen Überlebensvorteil aufzeigen (Shaefi et al., 2021, Combes et al., 2020, Barbaro et al., 2020). Andererseits konnten weitere Studien ein schlechtes Outcome und eine hohe Mortalität der ECMO-Therapie zeigen (Henry and Lippi, 2020, Jang et al., 2021, Lai et al., 2021). Obwohl die ECMO ein schon Jahrzehnte genutztes Verfahren ist, gibt es nur wenige Studien zum Langzeit-Outcome oder zur Lebensqualität nach ECMO-Therapie. Eine der wenigen Follow-up-Studien nach 6 Monaten im Rahmen der COVID-19-Pandemie zeigte, dass viele Patienten weiterhin

körperlich eingeschränkt sind und unter anderem eine verminderte 6-Minuten Gehstrecke aufweisen (Huang et al., 2021). Zum derzeitigen Stand in der COVID-19 Pandemie stellt die ECMO laut Leitlinien weiterhin eine Rescue-Therapie dar, die nur zur Kreislaufunterstützung nach Ausschöpfen aller anderen Maßnahmen angewandt werden sollte (Kluge et al., 2021).

Die intermittierende Bauchlagerung wird in den aktuellen S3 COVID-19- Leitlinien vom Oktober 2021 auch bei wachen Patienten mit einem hypoxischen respiratorischen Versagen empfohlen (Kluge et al., 2021). Es konnte gezeigt werden, dass durch die Bauchlagerung im wachen Zustand bei Sauerstoffbedarf die Häufigkeit des Therapieversagens und die Notwendigkeit der Intubation im weiteren Verlauf gesenkt werden können (Ehrmann et al., 2021).

Die aktuelle S3 Leitlinie spricht eine neue starke Empfehlung für den Einsatz systemischer Glucocorticoide bei Patienten mit ARDS und Sauerstoffbedarf aus (Kluge et al., 2021). Es konnte in Studien gezeigt werden, dass durch den Einsatz von systemischen Glucocorticoiden die Mortalität gesenkt (Group et al., 2021, Wagner et al., 2021) und die beatmungsfreie Zeit erhöht werden kann (Tomazini et al., 2020).

Dennoch stellen die SARS-COV-2-Impfungen bisher den effizientesten Weg der Prävention des COVID-19 assoziierten ARDS dar - durch die Impfung konnten symptomatische Infektionen, schwere Verläufe, die Hospitalisierungsrate und Mortalität drastisch gesenkt werden (Dooling et al., 2021, Polack et al., 2020, Thomas et al., 2021, Baden et al., 2021).

5 Multiorganversagen und Multiorganunterstützung

Die häufigste Todesursache des COVID-19 assoziierten und des nicht COVID-19 assoziierten ARDS stellt das Multiorganversagen dar (de Roquetaillade et al., 2021, Ketcham et al., 2021, Stapleton et al., 2005, Pierrakos and Vincent, 2012). Das Multi-Organ-Versagen (MOV) oder auch Multi Organ Dysfunction Syndrom (MODS) ist ein klinisches Bild des Versagens von zwei oder mehr Organen, für das keine einheitliche Definition besteht. Die Pathophysiologie ist bisher noch nicht verstanden, da sie multifaktoriell und komplex ist – jedoch steht eine systemische immunologische Dysregulation im Vordergrund (Asim et al., 2020, Gu et al., 2018).

Im Rahmen eines ARDS bei COVID-19 kommt es häufig zu einem Sepsis-assoziierten Multiorganversagen. Nach der neuen Definition der Sepsis handelt es sich um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion mit einer Dysregulation der Immunantwort als Antwort auf eine Infektion (Singer et al., 2016). Bei der COVID-19 Erkrankung spielt zusätzlich die erworbene Gerinnungsstörung und die disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Multiorganversagens (Gando et al., 2020).

Beim ARDS kommt es zusätzlich zu den immunologischen Folgen des Multiorganversagens zu einem respiratorischen Versagen. Der reduzierte Gasaustausch führt zu einer Hypoxie mit einer Sauerstoffunterversorgung der Organe. Die Anreicherung von CO₂ führt zu einer respiratorischer Azidose mit einer Dysfunktion von Enzym-gesteuerten Funktionen (Fritsch and Bickenbach, 2018).

Um den Schweregrad des Multiorganversagens zu beurteilen und zu klassifizieren wurden verschiedene Scores vorgeschlagen. Der SOFA-Score wurde entwickelt, um die Mortalität eines Multiorganversagens anhand von leicht zu erfassenden, klinischen, therapieunabhängigen Routineparametern abschätzen zu können. In den SOFA Score gehen sechs Organsystem ein: Lunge, Gerinnung, Leber, kardiovaskuläres System, zentrales Nervensystem und Nieren. Für jedes Organsystem werden 0 Punkte (normal), 1-2 Punkte (Dysfunktion des Organsystems) bis 3-4 Punkte (Versagen des Organssystems) vergeben (Vincent et al., 1996).

5.1 Systemische Auswirkungen der Hyperkapnie

Eine respiratorische Azidose während der ersten 24 Stunden Intensivstationsaufenthalt erhöht die Krankenhausmortalität der Patienten signifikant (Tiruvoipati et al., 2017). Eine Hyperkapnie und auch die damit verbundene respiratorische Azidose haben vielfältige negative extrapulmonale Auswirkungen auf den Körper und die enzymatischen Funktionen, sowie das Gehirn und das kardiovaskuläre System (Tasker and Peters, 1998). Neben diesen direkten Auswirkungen der Hyperkapnie ist die extrakorporale CO₂ Elimination für die künstliche Beatmung relevant, da diese die Kapazität der CO₂ Elimination sonst nur durch die Erhöhung der Beatmungsdrücke, die in einer Schädigung der Lunge und einem Barotrauma resultieren, erreichen werden kann (Slutsky and Ranieri, 2013).

Die Frage, welchen Einfluss die Hyperkapnie auf die Mortalität der Patienten hat ist derzeit Gegenstand der Forschung. Es gibt Hinweise unter anderem durch Tierstudien, dass die moderate Hyperkapnie auch protektive Auswirkung auf die Lunge hat (Contreras et al., 2012, Yang et al., 2015, Laffey et al., 2000). Andere Studien konnten wiederum zeigen, dass es durch eine prolongierte Hyperkapnie zu einer stärkeren Entzündungsreaktion und Destruktion der Lunge kommt (O'Croinin et al., 2008, Lang et al., 2005). Eine Studie zeigte, dass der pulmonale Shunt durch die Hyperkapnie erhöht wird, wodurch die Ventilation verschlechtert wird (Feihl et al., 2000). Weitere Studien zeigten, dass eine Hypokapnie im Rahmen des milden ARDS die Mortalität erhöht (Madotto et al., 2020) und dass insbesondere die schwere Hyperkapnie und auch die damit verbundene Azidose die Mortalität erhöht (Nin et al., 2017, Tiruvoipati et al., 2017). Schon in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass bei dem Vorliegen einer Azidose die Mortalität deutlich erhöht ist (Jung et al., 2011). Jedoch muss bei den Studien zur permissiven Hyperkapnie, bei denen reduzierte Beatmungsdrücke und Beatmungsvolumina angewandt werden, um die Lunge zu schonen, auch der Effekt dieser protektiven Beatmung und das dadurch reduzierte Trauma in Betracht gezogen werden. Bezüglich des Langzeitoutcomes konnte eine Follow-up Studie Hinweise für eine Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im ersten Jahr nach Behandlung mit permissiver Hyperkapnie finden (Bein et al., 2020).

Die Azidose ist zusätzlich ein starker Störfaktor der Gerinnung (Engstrom et al., 2006) und führt zu einer Reduktion der Sauerstoff-Hämoglobin-Affinität (Stringer et al., 1994). Zusätzlich führt diese zu einer Vasokonstriktion in der Lunge, dadurch kommt es zu einer erhöhten Rechtsherzbelastung (Stengl et al., 2013).

5.2 Protektive Beatmung durch CO₂ Elimination

Die extrakorporale Entfernung von CO₂ hat in den vergangenen Jahren nicht zuletzt auch durch die COVID-19 Pandemie an Bedeutung gewonnen. Giosa et al konnten die physiologischen Hintergründe für die CO₂ Elimination aufzeigen. Die Entfernung von CO₂ stellt einen effektiven Weg dar, um CO₂ aus den Kompartimenten des Körpers zu mobilisieren und eine Änderung des PaCO₂ abhängig vom mobilisierten CO₂ aus den Kompartimenten zu erreichen (Giosa et al., 2021).

Um ein Barotrauma der Lunge, ein ventilator induced lung injury (VILI) durch zu hohe Atemzugvolumen (AZV) zu vermindern, müssen niedrige Atemzugvolumina und niedrige Driving Pressure verwendet werden. Eine Absenkung des AZV verringert das Barotrauma, das ansonsten durch die unphysiologische Beatmung besteht. Da eine protektive Beatmung jedoch zu einer stark reduzierten Elimination von CO₂ führt, ist diese häufig wegen der resultierenden respiratorischen Azidose nicht möglich. Um die Hyperkapnie zu verhindern, können extrakorporale Systeme verwendet werden, um das Kohlenstoffdioxid aus dem Körper zu entfernen (Fan et al., 2018, Botta et al., 2021, Huber and Ruiz de Garibay, 2020).

Die protektive Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina (6mL/kg predicted bodyweight) stellt eine der wenigen effektiven Therapiemaßnahmen („low tidal volume ventilation“) des ARDS dar (Petrucci and De Feo, 2013, Putensen et al., 2009, Amato et al., 1998, Terragni et al., 2009, Acute Respiratory Distress Syndrome et al., 2000). Zudem gibt es Hinweise, dass eine „ultra-protektive Beatmung“ mit AZV von 4mL/kg predicted bodyweight den Verlauf eines ARDS günstig beeinflussen können (Costa and Amato, 2013, Bein et al., 2013). Durch hohe Beatmungsdrücke wird die alveoläre und pulmonale Durchblutung reduziert, wodurch die Belastung des rechten Ventrikels zunimmt. Bei einem Teil der Patienten kommt es allerdings durch die reduzierte CO₂-Elimination zu einer Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose. Bei einem anderen Teil der Patienten mit einer eingeschränkten Dehnbarkeit der Lunge, können schädlich

hohe Beatmungsdrücke zur Vermeidung der Hyperkapnie erforderlich sein. Die ultra-protective Beatmung ist aufgrund der zahlreichen Nebenwirkungen wie Hyperkapnie nicht unumstritten.

Die Kombination von protektiver Beatmung mit extrakorporaler CO₂-Elimination war zunächst ein Nebeneffekt der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Es konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass die Entfernung von CO₂ mit geringerem Blutfluss als der einer ECMO machbar ist, um eine ultra-protective Beatmung zu ermöglichen und das Barotrauma „ventilator-induced lung injury“ bei ARDS Patienten zu vermindern (Combes et al., 2019, Schmidt et al., 2018, Augy et al., 2019). Für die Systeme DeCAP, Primalung, iLA (Novalung) und Hemolung liegen Pilotstudien vor, die nahelegen, dass unter Einsatz dieser Geräte eine ultra-protective Beatmung ohne Auftreten einer relevanten Hyperkapnie möglich ist (Terragni et al., 2009, Fanelli et al., 2016, Schmidt et al., 2018, Combes et al., 2019) (Bein et al., 2013). Alle Pilotstudien verwendeten eine miniaturisierte Membran-Lunge und Blutflüsse zwischen 300 und 500ml/Minute. Oft wird nur eine geringe CO₂-Eliminationskapazität erreicht (ca. 50-100ml/min). In den Studien wurden die Organunterstützung auf die Lunge beschränkt und Patienten mit anderen Organversagen als ARDS wurden ausgeschlossen.

Das System der ECCO₂R kann auch zusätzlich mit einem renalen Dialyseverfahren kombiniert werden. Dass die Kombination der Systeme machbar ist, konnte bereits in Studien gezeigt werden (Husain-Syed et al., 2020, Chen et al., 2021, Schmidt et al., 2018). Jedoch konnten größere Studien zeigen, dass das kombinierte Verfahren trotz seiner geringen Invasivität nicht ohne Nebenwirkungen ist (Combes et al., 2019, Schmidt et al., 2018, Fanelli et al., 2016).

Viele Patienten mit ARDS leiden an einem Mehrorgan-Versagen, das auch die häufigste Todesursache der ARDS Patienten auf der Intensivstation darstellt, daher scheint der kombinierte Organersatz bei diesen Patienten ein vermutlich sinnvoller Ansatz und weniger belastend als ein sequenzieller oder isolierter Organersatz. Das ADVOS (Advanced Organ Support) System bietet den Vorteil des Mehrorgan-Supports und durch in-vitro-Studien konnte auch gezeigt werden, dass das System in der Lage ist, CO₂ durch ein flüssigkeitsgebundenes Puffersystem zu entfernen.

Vorteilhaft erscheinen die dafür niedrigen notwendigen Blutflüsse (100-300 ml/min), die mit wenig invasiven konventionellen Dialysekathetern erreicht werden können. Zusätzlich führen die niedrigen Flussraten zu einer geringen Herz-Kreislauf-Belastung, die mit einer geringeren Schwankung des HZV verbunden sind.

5.3 Einsatz minimalinvasiver Methoden zur CO₂-Elimination

Für die extrakorporale CO₂ Entfernung kommen zwei verschiedene Methoden zum Einsatz: extrakorporale Systeme, die mit einer Gasphase arbeiten und CO₂ Eliminierungsverfahren, die flüssigkeitsgebunden arbeiten und das CO₂ ähnlich dem physiologischen Puffersystem der Niere als Bicarbonat und Säure (H⁺) entfernen. Auf die Systeme, die CO₂ flüssigkeitsgebunden entfernen, wird im Kapitel zur Funktionsweise des ADVOS Systems eingegangen.

Zu den bekanntesten extrakorporalen Systemen, die mit einem Membranoxygenator arbeiten, gehört die ECMO. Das System imitiert die Funktion der Lunge: Über eine Gasphase wird CO₂ eliminiert und das Blut kann mit Sauerstoff angereichert werden. Die ECMO stellt ein Verfahren dar, mit dem es möglich ist, Kreislauf und Lungenfunktion vollumfänglich zu unterstützen. Doch durch ihre hohe Invasivität, den hohen personellen Aufwand und zahlreiche Komplikationen stellt die ECMO, wie schon in vorangegangenen Abschnitten dargestellt, eine Ultima ratio bei der Lungenunterstützung dar (Karagiannidis et al., 2022). Bei Anwendung der ECMO kommt es durch die großlumigen Katheter und die verwendete Pumpe sowie die benötigten hochdosierten Heparindosierungen als Nebenwirkung zu Blutungen, Ischämien der Extremitäten, Nierenversagen, Leberversagen, Thrombosen, neurologischen Problemen und Hämolyse (Zangrillo et al., 2013, Munshi et al., 2019, Yau et al., 2019). Für die Oxygenierung werden hohe Blutflüsse (2-5 l/min) und dementsprechend invasive und großlumige Kathetersysteme benötigt (Esper et al., 2014). Hohe Invasivität und hohe Blutflüsse sind in der Behandlung von älteren Patienten mit vielen Vorerkrankungen durch die erhöhte Kreislaufbelastung ein limitierender Faktor (Rajagopal et al., 2020, Supady et al., 2021).

Der Prozess der Decarboxylierung funktioniert auch mit niedrigeren Blutflüssen, so dass weniger invasive Katheter benötigt werden. ECCO₂R (englische Abkürzung für extracorporeal CO₂ removal) ist ein extrakorporales CO₂ Eliminationsverfahren, das

auch unter Verwendung von mittleren bis kleinen Blutflüssen bis 500ml/min CO₂ entfernt (Inal and Efe, 2021). Im Gegensatz zu einer ECMO ist das System daher weniger invasiv.

Die Weiterentwicklung der ECCO₂R Systeme machte es möglich, die CO₂ Entfernung mit immer geringen Blutflüssen und kleinumigeren Kathetern effektiv durchzuführen. Grundsätzlich gibt es veno-venöse und arterio-venöse ECCO₂R Systeme. Bei einer arterio-venösen Anwendung ist durch den arteriellen Mitteldruck des Körpers eine pumpenlose Anwendung möglich. Das Konzept der pumpenlosen Anwendung ermöglicht die Reduktion der mechanischen Belastung auf die Blutzellen durch das Fehlen der Pumpe und somit die Reduktion der Hämolyse. Wird das System veno-venöse angewendet benötigen es eine Pumpe, um den Blutfluss aufrecht zu erhalten. Der Nachteil von pumpenlosen Systemen ist, dass es durch die arterielle Katheterisierung vermehrt zu Ischämie von Extremitäten kommen kann (Bein et al., 2006) und die Systeme einen stabilen arteriellen Mitteldruck benötigen und somit bei einem Schock schlechter verwendet werden können (Pilarczyk et al., 2013).

Für unterschiedliche ECO₂R Systeme konnte gezeigt werden, dass eine effiziente CO₂ Entfernung machbar ist, die es ermöglicht, die Beatmungsdrücke der simultan durchgeführten maschinellen Beatmung zu reduzieren und somit eine sogenannte ultra-protective maschinelle Beatmung durchzuführen. Zu diesen Systemen zählen: das System des „Interventional lung assist“ (kurz iLA) (Novalung, Heilbronn, Deutschland) mit einem mittleren Flussbereich von 1,5-2 l/min, (Florchinger et al., 2008, Bein et al., 2013, Muellenbach et al., 2008, Zimmermann et al., 2009, Combes et al., 2019), die Hemolung, einem veno-venösen System mit Blutflüssen von 350 und 550 ml/min (Fanelli et al., 2016), die PrismaLung, ein veno-venöse System mit einem Blutfluss von 400 - 450 ml/min (Schmidt et al., 2018), sowie das venovenöse DeCAP System (Hemodec, San Pietro Vimiano, Italien) mit Blutflüssen von zwischen 191 and 422 ml/min (Terragni et al., 2009). Jedoch ist der Effekt der ultra-protectiven Beatmung aktuell umstritten, so konnte eine randomisierte multizentrische Studie keine Verbesserung der 90-Tage-Mortalität zeigen (McNamee et al., 2021).

Zusammenfassend liegen für die verschiedenen ECCO₂R Systeme unterschiedlicher Hersteller mit mittleren bis geringen Blutflüssen Studien vor, die zeigen, dass unter

Einsatz dieser Geräte eine ultra-protective Beatmung ohne Auftreten einer relevanten Hyperkapnie möglich ist. Da sich die Systeme entwicklungsgeschichtlich aus ECMO Systemen entwickelten haben, sind in den meisten Systemen weiterhin zusätzliche Membranoxygenatoren mit einer Gasphase vorhanden.

5.4 Funktionsweisen von Dialyseverfahren und deren Weiterentwicklung zur Multiorgan-Ersatz-Therapie

Bei Nierenersatzverfahren differenziert man bekannterweise zwei Verfahren: die Hämodialyse, bei dem die Toxine mittels Diffusion durch eine semipermeable Membran in ein Dialysat entfernt werden, und die Hämofiltration, bei dem eine Druckdifferenz zur Filtration von Toxinen und Flüssigkeit verwendet wird. Die Hämodiafiltration stellt eine Kombination der beiden Verfahren dar. Diese Nierenersatzverfahren können nur wasserlösliche Substanzen (z.B. Harnstoff, Kalium) und Volumen entfernen. Um proteingebundene Substanzen zu entfernen, muss dem Dialysat zusätzlich Albumin zugesetzt werden, um so auf der Dialysat-Seite Bindungsstellen bereitzustellen. Es entsteht ein Konzentrationsgradient und proteingebundene Substanzen werden nach dem Übertritt über die semipermeable Membran an die freien Bindungsstellen des Albumins gebunden. Zu proteingebundenen Substanzen zählen Toxine, Bilirubin sowie Hormone und Medikamente (Schreiber et al., 2008). Dieses Prinzip bildet die Grundlage der Leberersatztherapie, wie z.B. der Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) (Stange et al., 1993).

Das Prinzip der „Multiple Organ Support Therapy“ (MOST) wurde erstmals Anfang des 21. Jahrhunderts beschrieben. Die Theorie der MOST ist multifunktionell konzipiert. Dieses Konzept kombiniert die Entfernung von Toxinen inklusive der proteingebundenen Substanzen mit der Kontrolle von Temperatur, Säure-Base-Haushalt, Volumen und einer Unterstützung von Herz und Lunge, sowie der indirekte Schutz von Gehirn, Knochenmark und Endothel in einem System (Ronco and Bellomo, 2002, Ranieri et al., 2017).

5.5 Funktionsweise des Advanced Organ Support (ADVOS) Verfahrens

Das Advanced Organ Support- Verfahren (ADVOS) (ADVITOS GmbH, München, Deutschland), zuvor auch bekannt als HepaWash Verfahren, stellt eine spezielle kombinierte Art der Multiorganunterstützung mit einer integrierten Albumindialyse dar. Das multifunktionale System dient der zeitgleichen Unterstützung von Leber, Lunge, Niere, der CO₂-Entfernung und des Säure-Base-Haushalt. Die Entfernung von CO₂ erfolgt durch eine weniger invasive Methode mit Entfernung des CO₂ durch die Aufbereitung des Dialysats. Durch das System können wasserlösliche und proteingebundenen Toxine aus dem Körper eliminiert werden. Ferner können durch die Entfernung von CO₂ und Säuren respiratorische und metabolische Azidosen korrigiert werden. (Huber et al., 2017, Perez Ruiz de Garibay et al., 2019, Fuhrmann et al., 2021, Falkensteiner et al., 2020).

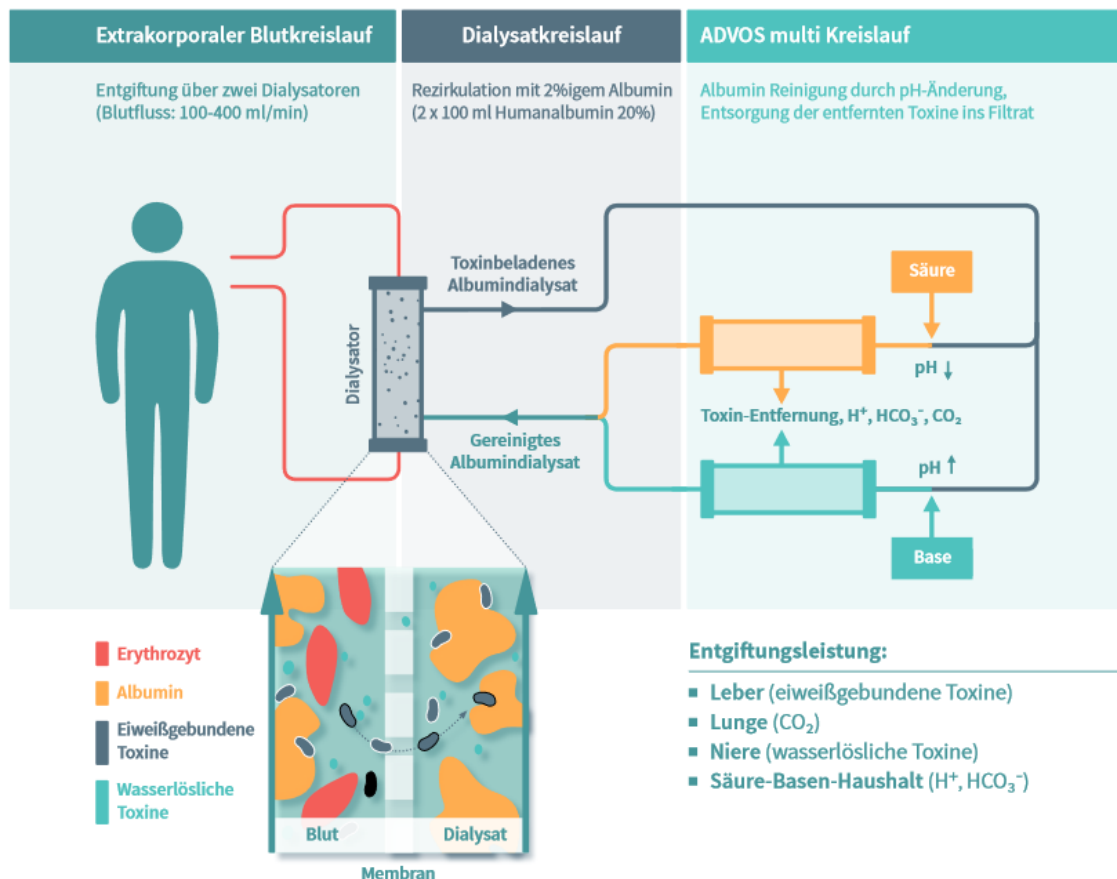


Abbildung 1: Die ADVOS Kreisläufe (ADVITOS, 2019).

Quelle: ADVITOS Broschüre, Ein einziges Verfahren für Leber, Lunge, Niere und Säure-Basen Haushalt- ADVOS. ADVanced Organ Support, 2019 (ADVITOS GmbH, München, Deutschland) (ADVITOS, 2019)

Insgesamt teilt sich das System in drei Kreisläufe auf (siehe Abbildung 1). Im primären Kreislauf wird das Blut durch eine Pumpe aus dem Patienten in den extrakorporalen Kreislauf gepumpt und fließt durch zwei Dialysatoren mit einer semipermeablen Membran (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019, Huber et al., 2017, Al-Chalabi et al., 2013).

Der sekundäre Kreislauf ist ein Albumindialysat-Kreislauf, der parallel mit dem Blutkreislauf verläuft (Huber et al., 2017). Das Dialysat ist ein Gemisch aus einem Säurekonzentrat (überwiegend HCl) und einem basischen Konzentrat (überwiegend NaOH und optional noch zusätzliches Bicarbonat), Wasser und Albumin. Im sekundären Kreislauf nehmen die freien Bindungsstellen des Albumins die Toxine aus dem Blut auf (Jarczak et al., 2017, Fuhrmann et al., 2020, Perez Ruiz de Garibay et al., 2019).

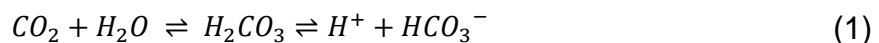
Der tertiäre Kreislauf, der ADVOS-multi- Kreislauf, wurde speziell zur Aufbereitung des Dialysats entwickelt, insbesondere zur Regeneration der Bindungsstellen des Albumins und Entfernung der Toxine. Dies erfolgt mit der Hilfe von pH- und Temperaturveränderungen. Im Wiederaufbereitungsprozess des Dialysats werden wasserlösliche und proteingebundenen Toxine entfernt (Fuhrmann et al., 2020, Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). Das Toxin- beladene Albumindialysat gelangt in den ADVOS Multi Kreislauf. Der Kreislauf teilt sich in zwei Schenkel mit unterschiedlicher pH-Konzentration auf. In den beiden Schenkeln wird entweder Base oder Lauge zum Dialysat hinzugefügt, hierdurch werden die proteingebundenen Toxine, durch die chemische und durch eine thermische Veränderung gelöst und es entstehen wieder freie Bindungsstellen (Huber et al., 2017, Al-Chalabi et al., 2017). Die gelösten Toxine werden durch einen konvektiven Transport über eine high-flux Membran, die sich jeweils in beiden Schenkeln befindet, aus dem ADVOS multi Kreislauf eliminiert (Fuhrmann et al., 2020, Fuhrmann et al., 2021). Das Dialysat der beiden Schenkel wird schließlich wieder vermischt. Durch den konvektiven Transport über die High-flux-Membran werden auch die wasserlöslichen Substanzen entfernt (Huber et al., 2017).

Im Tiermodell konnten Bilirubin und Kreatininwerte durch die ADVOS Behandlung effektiv reduziert sowie die Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gesenkt werden (Al-Chalabi et al., 2017). Klinische Studien zeigten, dass bei Patienten eine signifikante Reduktion des Kreatinins und Harnstoffs möglich ist (Fuhrmann et al., 2020, Huber et al., 2017, Falkensteiner et al., 2020, Fuhrmann et al., 2021, Kaps et al., 2021). Wasserlösliche und proteingebunden Substanzen konnten aus dem Körper entfernt werden (Falkensteiner et al., 2020, Fuhrmann et al., 2021, Kaps et al., 2021). Um eine effiziente Elimination von Toxinen aus dem Körper zu erreichen, muss eine Behandlung über mehrere Stunden durchgeführt werden, nur so werden Toxine aus Interstitium in den Blutkreislauf diffundieren und können schließlich in den sekundären Kreislauf zur Elimination gelangen (Elloot et al., 2016). Diese Verschiebung in die jeweils anderen Kompartimente ist bei einem 24-stündigen Behandlungszeitraum gegeben.

Eine Azidose, kann im klinischen Setting grundsätzlich durch mehrere Mechanismen normalisiert werden: Erhöhung der Ventilation, Bicarbonat Infusion oder Entfernung der Säure. Eine Besonderheit des ADVOS Systems ist, dass durch das Zusammenführen der Schenkel im tertiären Kreislauf mit dem basischen und dem sauren Dialysat der pH im Gesamtdialysat, und somit durch den Konzentrationsgradienten auch der pH des Blutes adjustiert werden können (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). Zusätzlich fungiert Albumin als Puffer und stellt eine schwache Säure dar, die die chemische Umwandlung von CO₂ zu Bicarbonat begünstigt (Fuhrmann et al., 2020). Im ex-vivo Modell konnte eine Normalisierung der pH-Werte bei einer metabolischen Azidose mit der ADVOS multi Maschine innerhalb von weniger als einer Stunde erzielt werden (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019).

5.6 CO₂ Elimination durch das ADVOS System

Das Verfahren, das bei der CO₂ Elimination durch das ADVOS Systems genutzt wird, imitiert die physiologischen Regulationsmechanismen der renalen proximalen Tubuli und funktioniert flüssigkeitsgebunden ohne eine Gasphase oder einen Druckgradienten im Vergleich zu anderen ECCO₂R Systemen (Skelton et al., 2010, Dorman et al., 1954). Durch eine niedrige Konzentration von H⁺ im Dialysat kommt es durch einen Konzentrationsgradienten zur Entfernung von mehr H⁺. Im Blut liegt CO₂ meist als HCO₃⁻ vor, das durch den Konzentrationsgradienten ebenso entfernt werden kann (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). Beträgt der pH-Wert des Dialysates des sekundären Kreislaufs zwischen 7,4-9,5, so entsteht ein Konzentrationsgefälle für H⁺ vom Blut in Richtung des Dialysats. Durch den verminderten Zusatz von H⁺ bzw. HCO₃⁻ ins Dialysat kann die Elimination von H⁺ und HCO₃⁻ durch den entstehenden Konzentrationsgradienten erfolgen. Der Körper strebt ein physiologisches Gleichgewicht an, das durch die Henderson-Hasselbalch- Gleichung verdeutlicht wird:



Durch die Elimination von H⁺ und HCO₃⁻ auf der rechten Seite der Gleichung kommt es zu einer vermehrten Bildung von H⁺ und HCO₃⁻ aus CO₂ und H₂O, um wieder ein Equilibrium herzustellen. Somit wird indirekt CO₂ entfernt. Die Elimination ist nur durch die Pufferkapazität des Albumins im Dialysat möglich.

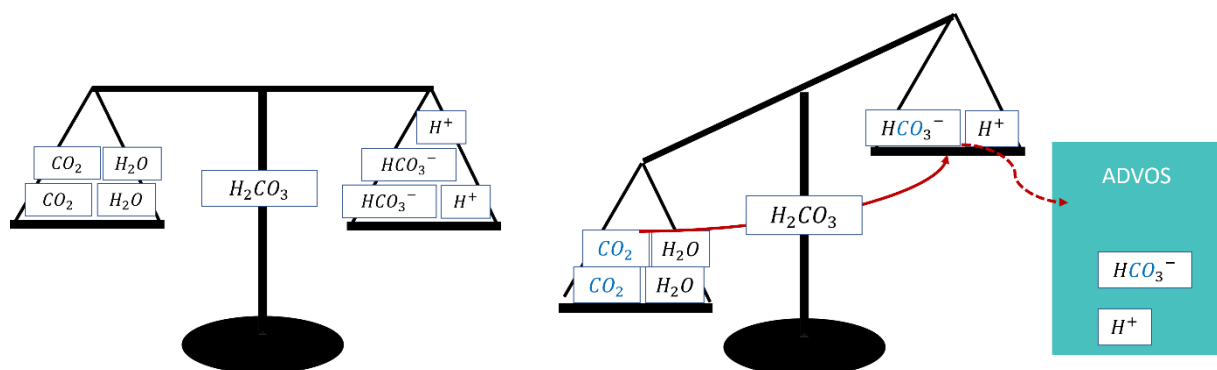


Abbildung 2: Darstellung des Einflusses der ADVOS Therapie auf die Henderson-Hasselbalch- Gleichung

In-vitro Daten zur CO₂ Elimination des ADVOS Systems konnten zeigen, dass es möglich ist, unter simulierten physiologischen Bedingungen 61ml/min CO₂ und unter hyperkapnischen Bedingungen sogar 142 ml/min CO₂ zu entfernen (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). Das entspricht der Entfernung von 25% bzw. 50% eines vom Körper eines gesunden erwachsenen Menschen produzierten CO₂ (unter der Annahme, dass ein gesunder Erwachsener 210ml/min CO₂ produziert) (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019, Bindslev et al., 1987).

Die in-vitro Daten zur CO₂ Entfernung mit ADVOS unter Verwendung von Tierblut haben gezeigt, dass der Prozess der CO₂-Elimination von drei Hauptaspekten abhängig ist: Erstens von der Menge an CO₂ zu Beginn der Behandlung (je mehr CO₂ vorhanden ist, desto mehr kann entfernt werden), zweitens vom Dialysat-pH (bei einem Dialysat pH>8,5 kann durch einen höheren Gradienten mehr CO₂ entfernt werden) und drittens vom Blutfluss (je höher der Fluss, desto effizienter die Entfernung). Umso basischer der pH-Wert des Dialysates, desto höher ist die CO₂ Eliminationskapazität, da es mit steigendem pH-Wert zu einem Absinken des pCO₂ kommt. Die Studie zeigte jeweils bei einem erhöhten Blutfluss von 400ml/min und einem Konzentrationsfluss von 160 ml/min die besten Ergebnisse (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). In einer klinischen Studie konnte in einer Subgruppenanalyse von 26 Einzelbehandlungen bei 10 Patienten mit ARDS bereits gezeigt werden, dass eine Reduktion des pCO₂ und ein Ausgleich der Azidose durch die ADVOS Therapie möglich ist und die Zusammensetzung des Dialysats einen Faktor für die Entfernung von Bicarbonat darstellt (Fuhrmann et al., 2020).

6 Fragestellung

Aufgrund von verschiedenen Störfaktoren, der geringen Behandlungszahl insgesamt und die Diversität der behandelten Patienten durch die multiplen Ursachen des ARDS, steht eine Optimierung und Analyse des ADVOS Verfahrens hinsichtlich Machbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit bei der Anwendung vor allem hinsichtlich der Machbarkeit der CO₂ Entfernung, im Vordergrund. Durch eine Erfassung von Labordaten, Beatmungsdaten, Verläufen und der Einteilung in Scoring-Systeme wie SOFA oder APACHE II, sollen Rückschlüsse über die Effizienz und Sicherheit im Rahmen der Kohlenstoffdioxid-Elimination bei respiratorischer Insuffizienz gezogen werden.

Primärer Endpunkt ist die Machbarkeit der CO₂-Elimination im klinischen Setting bei Patienten mit ARDS unter einer 24-stündigen ADVOS Therapie. Die sekundären Endpunkte stellen Parameter der Nieren- und Leberersatztherapie, Beatmungsparameter, potenzielle Nebenwirkungen und die unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die Effektivität der CO₂ Elimination dar. Weiterhin soll das Eliminationsverfahren hinsichtlich der Unterschiede und einem früherem Behandlungszeitpunkt in den beiden Gruppen des COVID-19 und des nicht COVID-19 assoziiertem ARDS analysiert werden. Da viele Patienten mit ARDS im Verlauf ein Multiorganversagen (Goligher et al.) erleiden, ist der kombinierte Organersatz bei diesen Patienten vermutlich besonders sinnvoll und weniger belastend als ein sequentieller oder isolierter Organersatz.

7 Material, Patienten und Methodik

7.1 Studienkollektiv

Diese retrospektive Studie umfasst 18 Patienten, die insgesamt 223 ADVOS Behandlung im Zeitraum von November 2017 bis Juni 2020 erhalten haben. Alle Patienten wurden der internistischen Intensivstation R3a (2/11), der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Rechts der Isar in München, Deutschland, behandelt. Von den 18 Patienten haben 9 Patienten ein COVID-19 assoziiertes ARDS und 9 ein nicht COVID-19- assoziiertes ARDS. Die 9 COVID-19 assoziierten ARDS Patienten waren die ersten COVID-19 Patienten, die diese Art der Behandlung auf der Intensivstation R3a erhielten. Die Patienten mit dem nicht-COVID-19 assoziierten ARDS waren die zeitlich letzten ARDS- Patienten vor dem Ausbruch der COVID-19 Pandemie. Der gesamte Beobachtungszeitraum endet mit der Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus beziehungsweise dem Tod des Patienten. Die Studie wurde vom Ethikkommission der Technischen Universität München (178/20S) bewilligt.

7.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur volljährige Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich für ein extrakorporales Verfahren eignen und eine entsprechende hämodynamische Stabilität zum Zeitpunkt des Therapiebeginns zeigten. Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn diese nach der Berlin Definition ein mindestens moderates ARDS haben (pO_2/FiO_2 100-200mmHg) und ein akutes Nierenversagen nach KDIGO Definition und/oder Leberversagens oder Beginn der Therapie als Rescue-Verfahren. Ein ARDS mit der entsprechenden Hyperkapnie und die Ausreizung aller vorhandenen Therapiemaßnahmen ohne Erfolg und eine bestehende Beatmung für mindestens 72 Stunden war ebenfalls ein Einschlusskriterium. Bei Therapiebeginn musste eine hämodynamische Stabilität des Patienten vorliegen. Bei der Patientengruppe mit COVID-19-assoziierter Pneumonie musste eine durch PCR bestätigte SARS-COV-2 Infektion, sowie typische Laborkonstellationen und eine Computertomographie mit COVID-19- typischen Zeichen (milchglasartige Trübungen etc.) vorliegen. Die Einwilligung kann durch den Patienten, den Betreuer oder nach Gießener Modell erteilt werden.

Ausschlusskriterien stellen eine Schwangerschaft, sowie ein Alter unter 18 Jahren dar. Fehlte das Einverständnis des Patienten, des Betreuers oder das Einverständnis nach Gießener Modell, so erfolgt ebenfalls der Ausschluss aus der Studie. Weitere Ausschlusskriterien stelle eine Creutzfeldt-Jakobs-Krankheit oder eine Kontraindikation für eine Citrat Antikoagulation dar.

Tabelle 2: Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Moderates- schweres ARDS (Berlin Definition)• Akutes Nierenversagen nach KDIGO Kriterien oder Rescue Verfahren, wenn alle ARDS-Therapien ausgeschöpft waren (Bauchlagerung, invasive Beatmung)• Invasive mechanische Beatmung >72 Stunden• Hämodynamische Stabilität bei Therapiebeginn

Tabelle 3: Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Schwangerschaft, Stillzeit• Alter < 18 Jahre• Creutzfeldt-Jakob-Krankheit• Fehlendes Einverständnis des Patienten oder Betreuers• Kontraindikationen gegen Citrat-Antikoagulation• Fehlende hämodynamische Stabilität zum Zeitpunkt des Therapiebeginns

7.3 Abbruchkriterien

Ein „Clotting“, einem Verschluss im extrakorporalen Kreislauf, war eine Indikation für den Abbruch der 24-Stunden Einzelbehandlungen. In diesem Fall wurde die Einzelbehandlung abgebrochen und eine neue Einzelbehandlung zeitnah begonnen. Die abgebrochenen Einzelbehandlungen wurden mit in die Analyse eingeschlossen.

7.4 Intervention - ADVOS System

Die Behandlungen wurden mit dem ADVOS System (ADVITOS GmbH, München, Deutschland), ein etabliertes CE-zertifiziertes Medizinprodukt, in einer zugelassenen Indikation durchgeführt. Die ADVOS multi Typ LK2001 erfüllt alle Anforderungen der Medizinprodukte-Richtlinie 93/42/EWG, der 2007/47/EG und der RoHS-Richtlinie 2011/65/EU. Das ADVOS System ist ein extrakorporales weiterentwickeltes

Albuminhämodialyseverfahren, das zur Behandlung des Multiorganversagens entwickelt wurde. Es wurden konventionelle Dialysekatheter (13 Fr Katheter mit Doppellumen), zur Anlage des extrakorporalen Kreislaufs verwendet. Das System arbeitet mit kleinen Blutflüssen von 100-400ml/min. Die Membran, die im extrakorporalen Kreislauf verwendet wurde, besteht aus zwei semipermeablen high-flux Membranen (ELISIO-19H, Nipro, Osaka, Japan). Das Dialysat enthält zur Entfernung der proteingebundenen Toxine Albumin. Die Aufbereitung des Dialysats im tertiären Kreislauf, insbesondere die Regeneration der Bindungsstellen des Albumins und die Entfernung der Toxine, erfolgt mit der Hilfe von pH-Veränderungen und Temperaturveränderungen. Die variable Zusammensetzung des Dialysates erlaubt die Regulation des Säure-Base-Haushalts und die potenzielle CO₂-Elimination.

Standardgemäß setzt sich das Dialysat des ADVOS System aus zwei Komponenten aus Säuren und Basen zusammen, die im tertiären Kreislauf vermischt werden. Für den basischen Anteil wird routinemäßig BC-Bic-20 verwendet. Der Bicarbonatgehalt im Dialysat kann durch die Verwendung eines kohlenstoffärmeres basischen Dialysat-Zusatz BC-Bic-10 (weniger Na₂CO₃ enthalten) oder BC-Bic-0 (keine Na₂CO₃ enthalten) reduziert werden. In einem Pilotversuch im Rahmen dieser Studie wurde bei 51 Einzelbehandlung in der Subgruppe der COVID-19 Patienten, bei dem nach dem Beginn der Einzelbehandlung mit dem routinemäßig verwendeten BC-BIC-20, die Konzentration des Bicarbonats im Dialysat durch die Verwendung von BC-Bic 10 reduziert und in einem weiteren Schritt das BC-Bic 0. Um den Effekt der Konzentrationen auf die CO₂ Elimination zu untersuchen.

7.5 PiCCO Messungen

Die PiCCO Messungen wurden mit dem PiCCO (Pulsion Medical systems SA, Feldkirchen, Germany) und EV-1000 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) durchgeführt.

7.6 Behandlungslängen

Das Behandlungskonzept der ARDS Patienten mit ADVOS waren als Therapie mit jeweils aufeinanderfolgenden 24-Stunden-Einzeltherapien angelegt. Durch die schwere gesundheitliche Beeinträchtigung der Patienten konnten die Behandlungslängen nicht streng eingehalten werden. Bei dringlichen therapeutischen oder diagnostischen Maßnahmen (so wie z.B. CT Untersuchungen und endoskopische Untersuchungen) wurden die Therapien unterbrochen.

Die Patienten wurden bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder bis zu ihrem Tod nachverfolgt.

7.7 Art der erfassten klinischen Daten

Die klinischen Daten umfassen Laborparameter inklusive Kreatinin, BUN, CRP, Procalcitonin, Bilirubin, Calcium, Albumin, INR, apTT, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Blutgasanalysen. Zusätzlich wurden die Beatmungsdaten erfasst, inklusive Atemzugvolumen, Minutenvolumen, Atemfrequenz, PEEP und Sauerstoffsättigung. Die Daten umfassen zusätzlich die Vorerkrankungen der Patienten und Menge an verabreichten Katecholaminen, sowie die ADVOS System spezifischen Behandlungsdaten. Die Parameter wurden jeweils vor und nach dem Ende jeder 24-Stunden ADVOS Behandlung erfasst. Analysiert wurden die Werte nach der ersten Einzelbehandlung, nach dem Ende der Gesamtbehandlung, sowie die Veränderung nach den ersten drei Einzelbehandlungen.

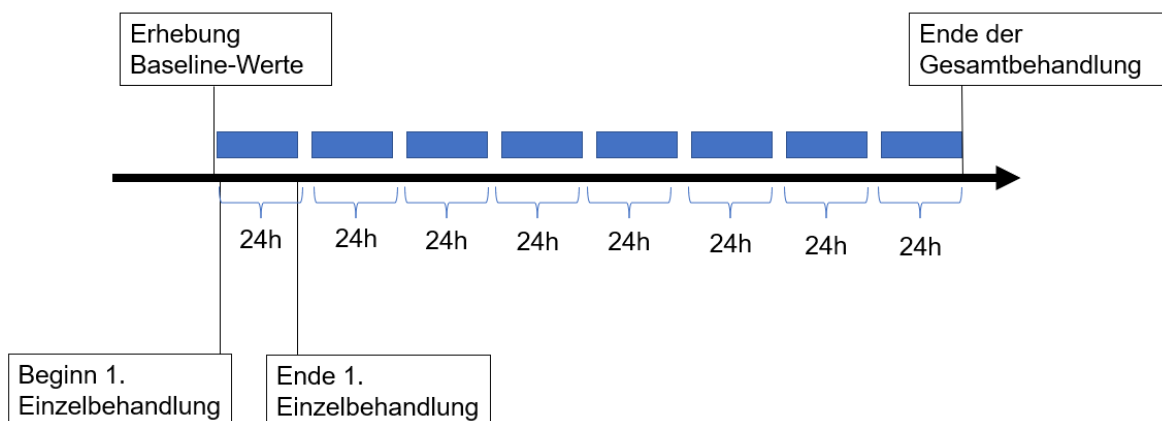


Abbildung 3: Behandlungszeiträume der ADVOS Behandlung im Zeitstrahl.

7.8 Berechnung der CO₂ Entfernung

Um die Kapazität der CO₂ Entfernung durch das ADVOS System zu ermitteln, wurden Blutgasanalysen vor und nach dem Dialysator durchgeführt. Es wurde die gleiche Formel herangezogen, die zur Berechnung in der in-vitro Studie zur Kapazität der CO₂ Entfernung des ADVOS Systems verwendet wurde. Die Formel berechnet die Kapazität der CO₂ Entfernung in ml/min: (May et al., 2017, Perez Ruiz de Garibay et al., 2019):

$$V_{CO_2} = (\Delta HCO_3^- + \Delta pCO_2 * K_s) * Q_b * V_m \quad (2)$$

ΔHCO_3^- ist die Differenz des Bicarbonates vor (Einlass) und nach (Auslass) dem Dialysator in mmol/L. ΔpCO_2 ist die Differenz der partiellen Kohlenstoffdioxid drücke vor und nach dem Dialysator in mmHg. K_s entspricht der Löslichkeitskonstante von CO₂ im Blut (0,03 mmol/L/mmHg). Q_b entspricht dem Blutfluss in l/min zum Zeitpunkt der Beobachtung. V_m entspricht dem molekularen Volumen von CO₂ unter Standardbedingungen (22,4 mL/mmol).

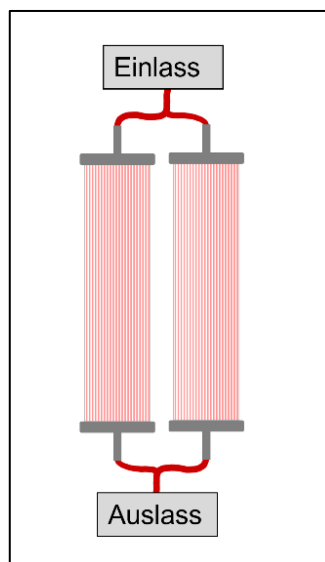


Abbildung 4: Einlass und Auslass Dialysator

7.9 Auswertung und Statistik

Die Daten wurden mit Hilfe von Excel (Microsoft Corporation, 2018, Version 2112, Microsoft Excel) gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgt mittels IBM SPSS 27 für Windows (IBM Corp. Released 2020. IBM SPSS Statistics für Windows, Version 27.0. Armonk, USA) und Graph Pad Prism 9 (GraphPad Prism Version 9.3.1 für Windows, GraphPad Software, San Diego, California, USA). Die Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert, auf Normalverteilung mittels Graphik und des Shapiro-Wilk-Test geprüft. Die Datensätze wurden auf Ausreißer und Eingabefehler untersucht. Die Variablen wurden als Mediane und als 25-75% Interquartil Range (IQR) berechnet, wenn dies nicht anders angegeben ist. Die Darstellung von nominalen Variablen erfolgt über die absolute und relative Häufigkeit (in Prozent). Im Rahmen der explorativen Analyse wurden neben deskriptiven numerischen Verfahren Vergleiche von kontinuierlichen Verlaufsparemtern gegenüber den erhobenen Baseline-Werten zu Beginn der Behandlung durchgeführt.

Für Korrelationsanalysen wurde der Spearman Koeffizient herangezogen. In Rahmen von Regressionsanalysen wurden die Stärke des Zusammenhangs durch das Bestimmungsmaß r^2 angegeben, die die Streuung der Werte um die Regressionsgerade des linear errechneten Modells angibt. Es erfolgte zusätzlich ein Vergleich der Baseline- Werte vor der ersten Therapie mit den Werten am Ende der Gesamtbehandlungen mittels des t-Tests für verbundenen Stichproben.

Für den Vergleich der Baseline-Werte mit den Werten nach den ersten drei Einzelbehandlungen wurde eine einfaktorielle ANOVA mit post-hoc Korrektur nach Bonferroni verwendet.

Das statistische Signifikanzniveau wurde mit p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant eingestuft.

Für die Darstellung des Signifikanzniveaus wurde folgende Darstellung gewählt:

n.s. $p > 0.05$ (nicht signifikant)
* $p \leq 0.05$
** $p \leq 0.01$
*** $p \leq 0.001$

8 Ergebnisse

Teile der nachfolgenden Ergebnisse wurden in Rahmen einer Zwischenanalyse bereits veröffentlicht (Allescher et al., 2021).

8.1 Basischarakteristika

Insgesamt wurden 18 Patienten (67% Männer; 33% Frauen) mit einem medianen Alter von 59 (IQR 51-68) und einem medianen BMI von 28,4 (IQR 23,4-32,8) untersucht. Tabelle 5 zeigt die Basischarakteristika der Patienten. Der Schweregrad der Erkrankung der Patienten wurde durch klinische Scores unmittelbar vor Beginn der Behandlung erfasst. Im Median lag der APACHE II bei 18,5, der SOFA Score bei 11, der SAPS II bei 40 und der MELD Score bei 21,6. Bei den untersuchten Patienten liegen multiple Vorerkrankungen vor, so haben 56% der Patienten einen BMI über 25 (Übergewicht), in 39% der Fälle liegt bei den Patienten mit einem BMI über 30 (Adipositas) vor.

Tabelle 4: Patientencharakteristika.

Patientencharakteristika		Gesamt (n=18)
Patienten	n	18
Einzelbehandlungen pro Patienten	Median (IQR 25-75%)	10 (6-17)
Geschlecht	n (%)	männlich 12 (67%); weiblich 6 (33%)
Alter [Jahren]	Median (IQR 25-75%)	59 (51-68)
Körpergewicht [kg]	Median (IQR 25-75%)	85 (70-96)
BMI	Median (IQR 25-75%)	28,4 (23,4 – 32,8)
APACHE II	Median (IQR 25-75%)	18,5 (16,5-22,5)
SOFA SCORE	Median (IQR 25-75%)	11 (9,0-15,0)
SAPS II	Median (IQR 25-75%)	40 (32-51)
MELD SCORE	Median (IQR 25-75%)	21,6 (14,0 -31,6)

8.2 Vorerkrankungen

Neben Übergewicht und Adipositas liegt in 56% der Fälle ein Diabetes, in 44% eine Hypertonie, in 33% eine Leberzirrhose und in 33% findet sich in der Vorgeschichte eine Neoplasie vor. Bei 22% der Patienten ist ein chronisches Nierenversagen bekannt, 11% weisen eine Pankreatitis auf. Zudem leiden einige Patienten an vorbestehenden Lungenerkrankungen, so haben 11% ein bekanntes Asthma bronchiale und 11% eine COPD. Tabelle 6 fasst die Vorerkrankungen der Patienten zusammen.

Tabelle 5: Vorerkrankungen der Patienten (n=18).

Vorerkrankungen	Gesamt (n=18)
Diabetes n (%)	10 (56%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	7 (39%)
Hypertension n (%)	8 (44%)
COPD n (%)	2 (11%)
Asthma n (%)	2 (11%)
Chronisches Nierenversagen n (%)	4 (22%)
Leberzirrhose n (%)	6 (33 %)
Neoplasie n (%)	6 (33%)
Pankreatitis n (%)	2 (11%)

8.3 Durchgeführte Behandlungen

Es wurden insgesamt 223 Einzelbehandlung durchgeführt, die jeweils auf 24-Stunden-Behandlung angesetzt waren. Jeder Patient erhielt im Median 10 (IQR 6-17) Einzelbehandlungen. Aufgrund von Unterbrechungen (CT Untersuchung etc.), technischen Gründen (Auffangbehälter des Dialysats leer etc.) oder Abbrüchen dauerten die Behandlungen im Median 22,4 (IQR 17,3-23,6) Stunden. Im Verlauf der Einzelbehandlungen wurde der Blutfluss gesteigert – zu Beginn lag dieser im Median bei 150 (IQR 100-300) ml/h, nach einer Stunde bei 200 (IQR 100-300) ml/min und das Maximum im Median bei 200 (IQR 100-300) ml/min. Der Dialysat pH-Wert lag zu Beginn bei 8,4 (IQR 8,2 – 8,7), die Ultrafiltrationsrate lag zu Beginn im Median bei 100 (20-170) ml/h und der Konzentratfluss lag bei den Behandlungen konstant bei 160 ml/min oder 320 ml/min. Bei allen Patienten wurde eine Antikoagulation durchgeführt, wobei 31,8% der Patienten eine reine regionale Citrat-Antikoagulation erhielten und bei 68,2 % erfolgte eine Kombination Citrat-Antikoagulation und Antikoagulation mit

unfraktioniertem Heparin. Die Tabelle 7 zeigt die Dosierung der Antikoagulationen und weitere Parameter der ADVOS Behandlungseinstellungen.

Tabelle 6: Behandlungsparameter aller Behandlungen (n= 223).

	Kategorie	Gesamt (n=223)
ADVOS Behandlungen		
Anzahl der Einzelbehandlungen	n	223
ADVOS Behandlung pro Patienten	median (IQR 25%-75%)	10 (6-17)
Behandlungsdauer Einzelbehandlung [h]	median (IQR 25%-75%)	22,4 (17,3-23,6)
ADVOS Einstellungen		
Maximaler Blutfluss [ml/min]	median (IQR 25%-75%)	200 (100-300)
Medianer Blutfluss Beginn [ml/min]	median (IQR 25%-75%)	150 (100-300)
Blutfluss nach 1h [ml/min]	median (IQR 25%-75%)	200 (100- 300)
Dialysat- pH	median (IQR 25%-75%)	8,4 (8,2 – 8,7)
Konzentratfluss [ml/min]	median (IQR 25%-75%)	160 (160-160)
Ultrafiltrationsrate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	100 (20-170)
Antikoagulation		
Keine Antikoagulation	n (%)	0 (0%)
Citrat (keine Kombination)	n (%)	71 (31,8%)
Citrate Rate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	190 (190-203)
Calcium Rate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	10 (10-10)
Ionisiertes Calcium prä-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	1,15 (1,07-1,21)
Ionisiertes Calcium post-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	0,31 (0,28-0,32)
UFH (keine Kombination)	n (%)	0 (0%)
Citrate in Kombination mit UFH	n (%)	152 (68,2 %)
Citrate Rate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	362 (190- 540)
Calcium Rate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	16 (10-20,8)
Ionisiertes Calcium prä-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	1,17 (1,10-1,28)
Ionisiertes Calcium post-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	0,30 (0,27-0,33)
Heparin Dosis bei Therapiebeginn [I.U./h]	median (IQR 25%-75%)	600 (0-1200)

8.4 CO₂ Elimination

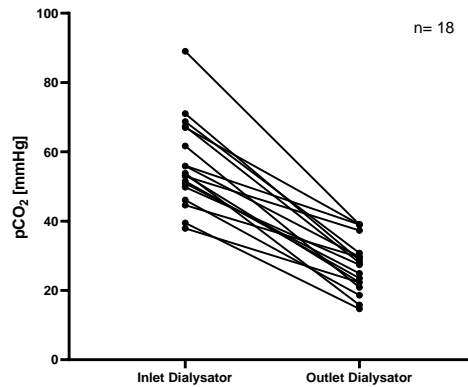


Abbildung 5: Graphische Darstellung des pCO₂ vor und nach dem Dialysator für die erste Einzelbehandlung.

Um die Machbarkeit der CO₂ Elimination durch das ADVOS System aufzuzeigen, wurden jeweils pCO₂ Messungen am Einlass und am Auslass des Dialysators am Anfang und am Ende der Einzelbehandlungen durchgeführt. In der Graphik sind die Messungen der pCO₂ Werte am Einlass und am Auslass des Dialysators beispielhaft für die Messungen zu Beginn der ersten Einzelbehandlung dargestellt. Im Median liegt der pCO₂ bei einer Betrachtung aller 446 Einzelmessungen vor dem Dialysator bei 57,7 (IQR 48,0- 67,5) mmHg und am Outlet des Dialysators bei 23,4 (IQR 19,2- 29,0) mmHg, es ergibt sich eine mittlere Differenz von 33,3 mmHg mit einer Signifikanz von $p < 0,001$. Die ist graphisch in der Abbildung 6 veranschaulicht.

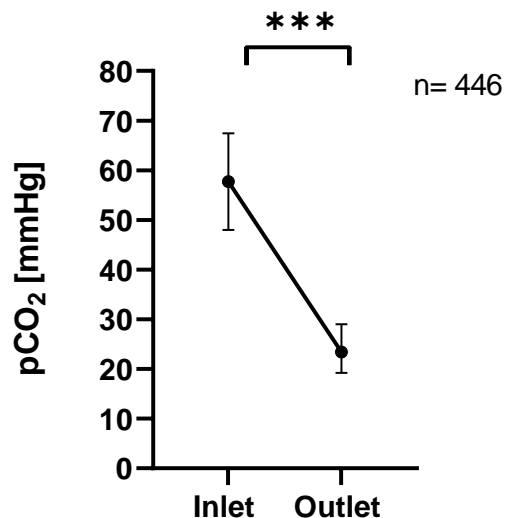


Abbildung 6: Medianer pCO₂ mit IQR 25% und 75% der Messungen am Einlass und am Auslass des Dialysators (n=446).

t-Test für verbundene Stichproben bei n=446 Messungen, 446 Einzelmessungen Inlet 57,7 (IQR 48,0- 67,5) mmHg und Outlet 23,4 (IQR 19,2- 29,0) mmHg, mittlere Differenz 33,3 mmHg; mit einer Signifikanz von $p < 0,001^{***}$.

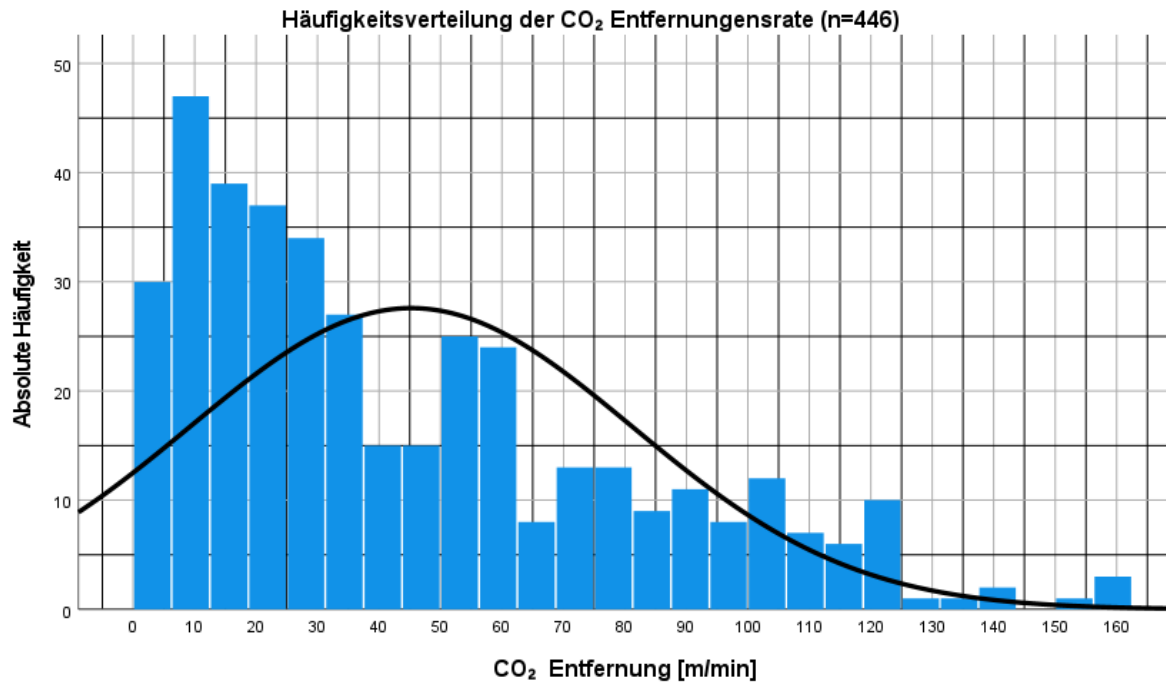


Abbildung 7: Häufigkeit der CO₂ Entfernung [ml/min] bei allen Einzelbehandlungen (n=446).

Im Median wurden bei der ersten Messung zu Beginn der jeweils ersten Einzelbehandlung 31,0 (IQR 12,8- 55,4) ml/min CO₂ bei einem medianen Blutfluss von 150 (IQR 100-300) ml/min entfernt. Zum Ende der Behandlung zeigte sich eine CO₂ Entfernung von 40,7 (IQR 18,9- 85,3) ml/min CO₂ bei einem medianen Blutfluss von 200 (100-300) ml/min. Der mediane maximale Blutfluss während der gesamten Behandlungen war 200 (IQR 100-300) ml/min. Analysiert man beide Zeitpunkte zusammen, so ergibt sich eine mediane Eliminationsrate von 32,9 (IQR 15,9- 66,3) ml/min bei einem medianen Blutfluss von 200 (100-300) ml/min.

Bei der Subgruppe der Patienten mit einem COVID-19 assoziiertem ARDS konnten zu Beginn der Behandlung 49,2 (IQR 26,9-72,3) ml/min CO₂ bei einem medianen Blutfluss von 250 (150-300) ml/min entfernt werden. Zum Ende der Behandlung konnten 70,4 (IQR 41,6- 100,9) ml/min CO₂ bei einem medianen Blutfluss von 300 (IQR 200- 300) ml/min im Median entfernt werden. Der maximale Blutfluss während der gesamten Behandlungszeit lag bei 300 (IQR 250- 300) ml/min. Im Median ergibt sich daraus für die COVID-19 Subgruppe eine CO₂ – Entfernungsrates von 57,5 (IQR 31,8-88,6) ml/min bei einem medianen Blutfluss von 300 (IQR 200-300) ml/min.

Teilt man die Gesamtheit der Daten in Gruppen anhand des Blutflusses ergibt sich bei einem Blutfluss von 400 ml/min eine mediane CO₂ Entfernung von 83,5 (IQR 41,7-73,6) bei einem medianen Dialysat-pH von 8,8. Diese Unterteilung in Gruppen erfolgte zur Veranschaulichung und für den exakteren Vergleich mit den in-vitro Daten. Es gab auch eine Zwischeneinstellung, diese wurden jedoch zu wenig angewendet, um repräsentative Mediane zu errechnen. Diese Zwischenwerte fließen jedoch in die folgende Regressionsanalyse mit ein.

Tabelle 7: Mediane CO₂ Entfernungsrate bei bestimmten Blutflüssen.

Blutfluss	CO ₂ Entfernung Median (IQR 25-75%)	Dialysat pH Median (IQR 25-75%)
100 ml/min (n=164)	15,1 (8,2-17,7)	8,2 (8,0-8,4)
150 ml/min (n=23)	30,8 (19,0- 35,6)	8,4 (8,2-9,0)
200 ml/min (n=49)	50,8 (29,4-73,6)	8,6 (8,5-8,7)
250 ml/min (n=15)	43,6 (25,4-59,6)	8,7 (8,4-9,0)
300 ml/min (n=102)	70,7 (49,5- 96,4)	8,8 (8,6-8,9)
400 ml/min (n=30)	83,5 (41,7-120,0)	8,8 (8,6-9,0)

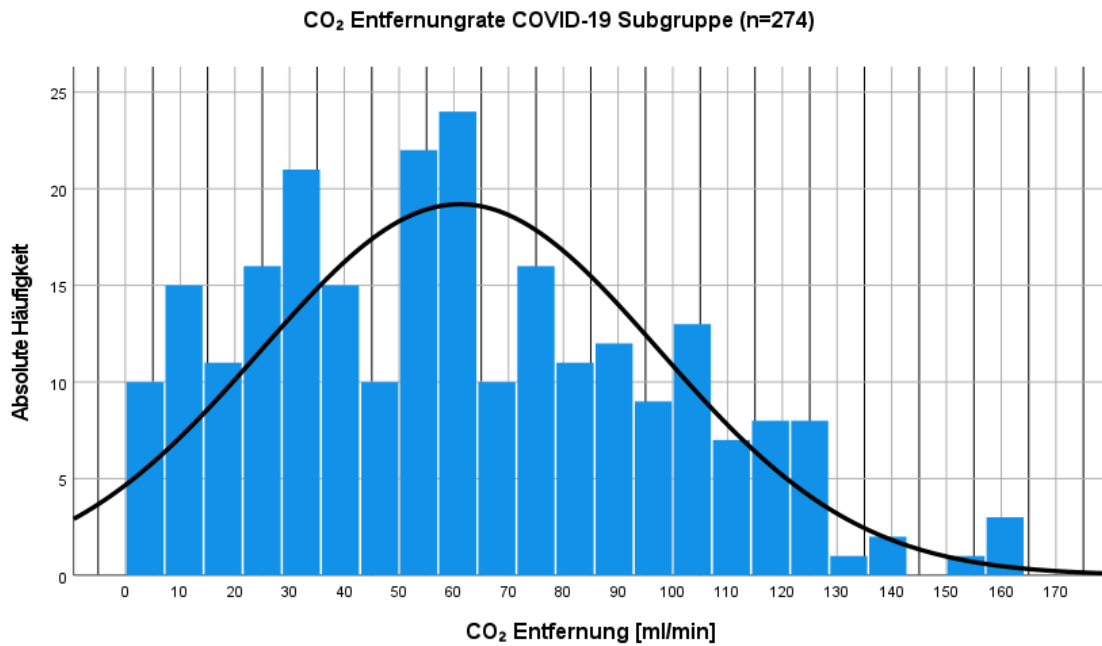


Abbildung 8: CO₂ Entfernungsrate bei Zusammenfassung aller Einzelmessungen an Anfang und zum Ende der Einzelbehandlung der COVID-19 Subgruppe (n=274).

Tabelle 8: Vergleich der Werte vor und nach dem Dialysator (n=446 Einzelmessungen).

	Einlass Dialysator	Auslass Dialysator	Mittlere Differenz	p-Wert
	median (IQR 25%-75%)	median (IQR 25%-75%)		
pH	7,37 (7,30- 7,43)	7,66 (7,53- 7,73)	0,25	<0,0001 (8,3*10 ⁻¹²¹)***
pCO ₂ [mmHg]	57,7 (48,0 – 67,4)	23,4 (19,2- 29,0)	-33,2	<0,0001 (7,5*10 ⁻¹⁵⁸)***
HCO ₃ [mmol/l]	32,9 (28,5- 36,9)	25,3 (21,4- 28,9)	-7,5	<0,0001 (1,2*10 ⁻¹¹³)***

Im t-Test für verbundene Stichproben zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten am Einlass und am Auslass des Dialysators bei n=446 Einzelmessungen.

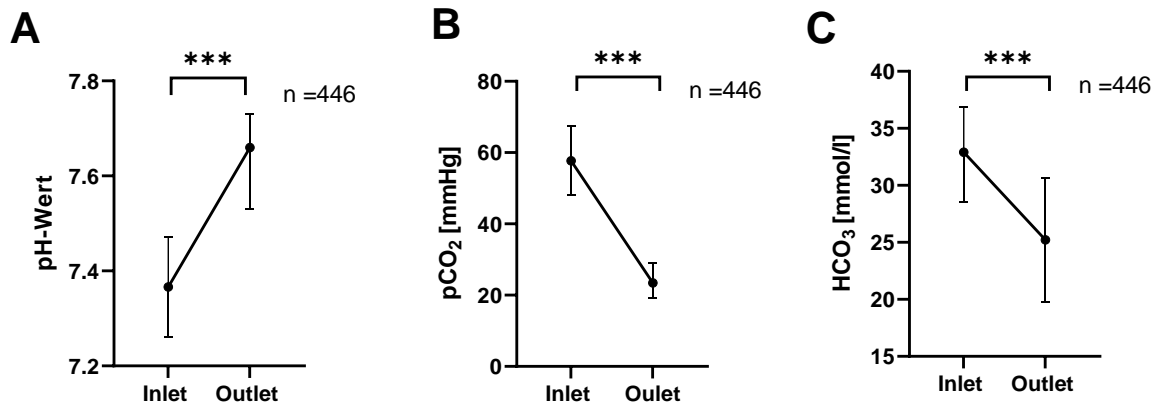


Abbildung 9 Graphische Zusammenfassung der Mediane und IQR 25-75% des pH-Wertes, pCO₂, HCO₃ am Einlass und Auslass des Dialysators und die signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen

8.5 Zusammenhang von Parametern mit der CO₂ Elimination

Es wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern und der CO₂ Elimination untersucht.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Spearman Korrelation zwischen Parameter und CO₂ Eliminationsrate.

	Korrelationskoeffizient r	Signifikanz (2-seitig)
Blutfluss [ml/min]	0,675***	<0,0001 (3,8 *10 ⁻⁵⁴)***
Dialysat-pH	0,528***	<0,0001 (7,9 *10 ⁻³⁰)
MAD [mmHg]	0,066	n.s (0,226)
ZVD [cmH ₂ O]	0,037	n.s. (0,563)
BGA Parameter		
pH-Wert	- 0,193***	0,0001***
pCO ₂ [mmHg]	0,542***	<0,0001 (9,5 *10 ⁻³²)***
HCO ₃ [mmol/l]	0,527***	<0,0001 (9,1 *10 ⁻³⁰)***
Base Excess [mmol/l]	0,436***	<0,0001 (6,9 *10 ⁻²⁰)***
Anionenlücke [mmol/l]	- 0,575***	<0,0001 (2,3 *10 ⁻³⁶)***
** p < 0,05		

Bei allen zusammengefassten Einzelmessungen (n=446) vor und nach der Behandlung wurde der Zusammenhang zwischen medianer CO₂ Entfernung und unterschiedlichen Parametern mittels der Spearman Korrelation untersucht. Die Tabelle 9 zeigt die signifikanten Werte.

In den Korrelationsanalysen zeigt sich der stärkste Zusammenhang der CO₂ Eliminationsrate in absteigender Reihenfolge mit dem Blutfluss, Anionenlücke, pCO₂, Dialysat-pH, HCO₃, Base Exzess und pH-Wert. Der Zusammenhang wurde durch Regressionsanalysen weiter untersucht.

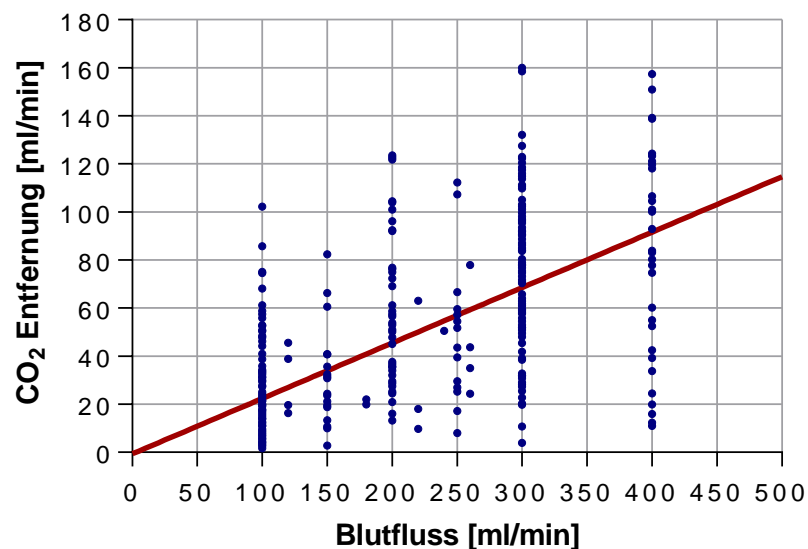


Abbildung 10: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden - Zusammenhang zwischen der CO₂ Entfernung und Blutfluss

Das Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden zeigt den statistisch signifikanten Zusammenhang (Abbildung 10). In der statistischen Auswertung ergibt

sich in der linearen Regression ein $r^2 = 0,42$ (somit sind 42% durch dieses Modell erklärbar), einem Regressionskoeffizient von 0,23 einem T-Wert von 16,8 und einem p-Wert von $<0,001$ ($2,6 \cdot 10^{-48}$). Das bedeutet, es besteht einen Zusammenhang zwischen dem Blutfluss und der Rate an CO_2 Entfernung (Regressionsgleichung $y = -0,68 + 0,23 \cdot x$ (n= 446 Messungen bei n= 223 Behandlungen)).

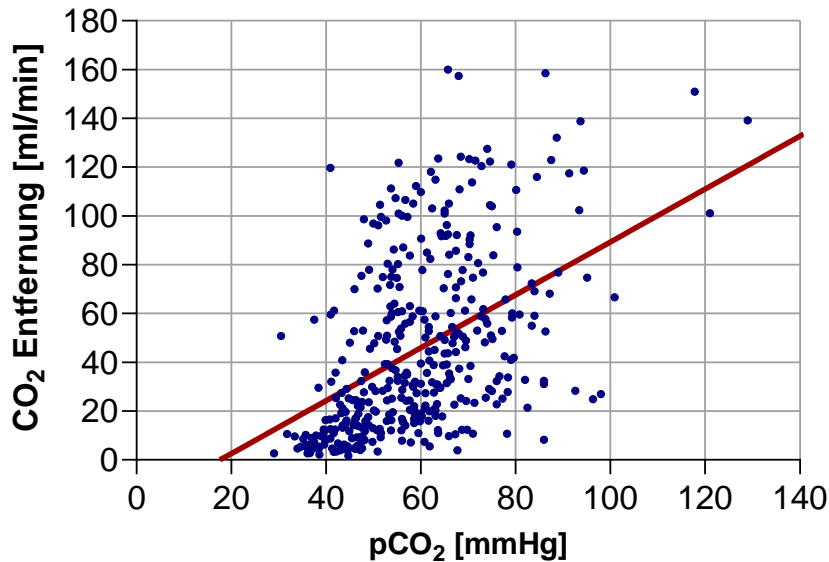


Abbildung 11: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO_2 Entfernung und pCO_2 .

In der Graphik veranschaulicht das Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden (Abbildung 11) den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen pCO_2 des Patienten zu Beginn der Behandlung und CO_2 Entfernung. In der statistischen Auswertung ergibt sich in der linearen Regression ein $r^2 = 0,218$ (somit sind 22% durch dieses Modell erklärbar), einem Regressionskoeffizient von 1,09 einem T-Wert von 10,5 und einem p-Wert von $<0,001$ ($6,1 \cdot 10^{-23}$). Das bedeutet, es gibt einen Zusammenhang zwischen dem pCO_2 und der Rate an CO_2 Entfernung. Es ergibt sich eine Regressionsgleichung von $y = -19,2 + 1,09 \cdot x$. (n= 446 Messungen bei n= 223 Behandlungen).

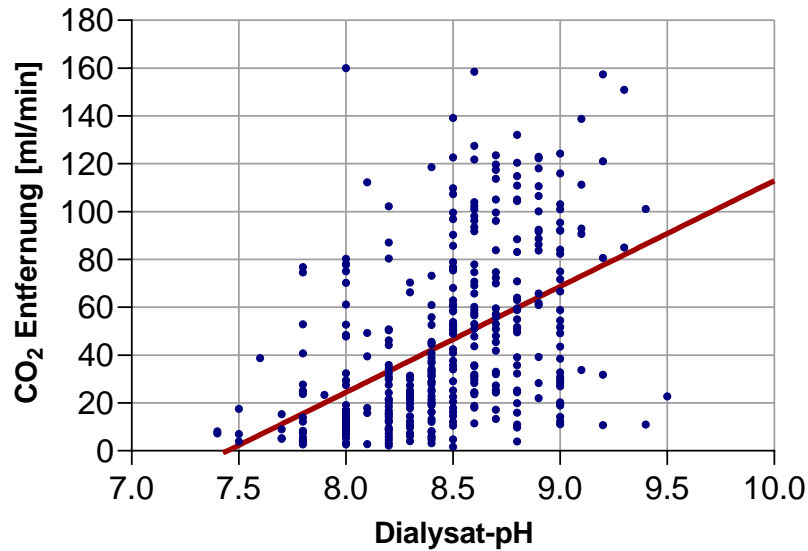


Abbildung 12: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO₂ Entfernung und Dialysat-pH.

Das Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden (Abbildung 12) zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Dialysat-pH und CO₂ Entfernung. In der statistischen Auswertung ergibt sich in der linearen Regression ein $r^2 = 0,218$ (somit sind 22% durch dieses Modell erklärbar), einem Regressionskoeffizient von 44,2 einem T-Wert von 10,5 und einem p-Wert von $<0,001$ ($7,6 \cdot 10^{-23}$). Das bedeutet, es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Dialysat-pH und der Rate an CO₂ Entfernung. Es ergibt sich eine Regressionsgleichung von $y = -329,6 + 44,3 \cdot x$ (n= 439 Messungen bei n= 223 Behandlungen).

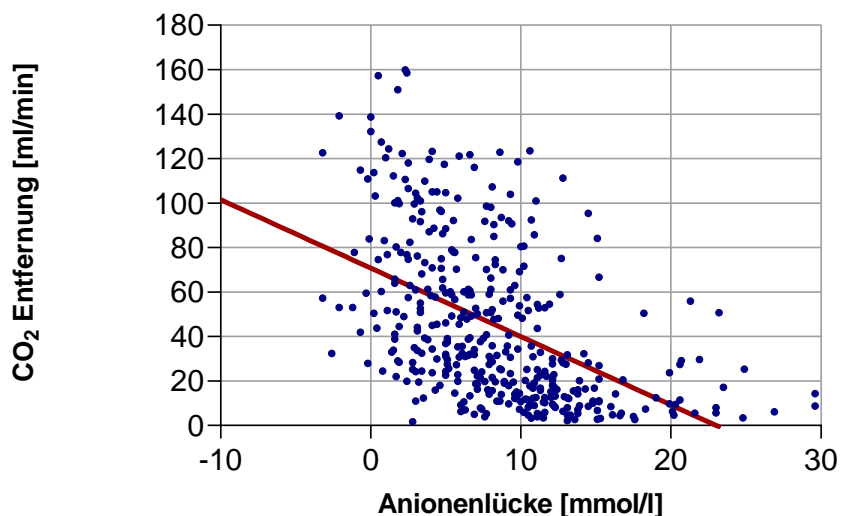


Abbildung 13: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden - Zusammenhang zwischen der CO₂ Entfernung und Anionenlücke.

Die Abbildung 13 zeigt das Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden mit einem statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Anionenlücke des Patienten und CO₂ Entfernung. Die statistische Auswertung ergibt eine lineare Regression mit einem $r^2 = 0,242$ (somit sind 24% durch dieses Modell erklärbar), einem Regressionskoeffizient von -3,1 einem T-Wert von -11,2 und einem p-Wert von $<0,001$ ($1,2 \cdot 10^{-25}$). Das bedeutet, es besteht einen inversen Zusammenhang zwischen dem Anionenlücke und der Rate an CO₂ Entfernung (Regressionsgleichung von $y = 70,75 - 3,1 \cdot x$ (n= 445 Messungen bei n= 223 Behandlungen))).

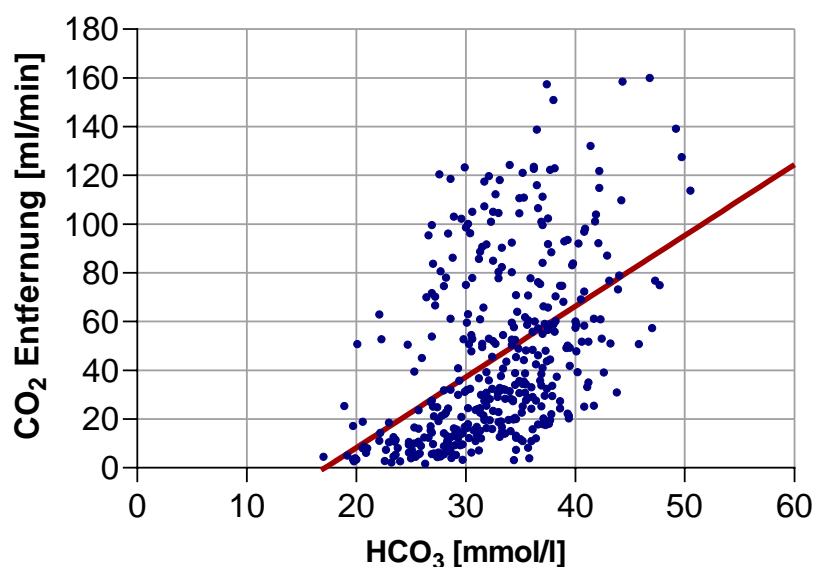


Abbildung 14: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO₂ Entfernung und HCO₃.

In diesem Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden (Abbildung 14) ist der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen HCO₃ des Patienten und CO₂ Entfernung dargestellt. Die statistische Auswertung ergibt eine lineare Regression mit einem $r^2 = 0,28$ (28% können durch dieses Modell erklärt werden), einen Regressionskoeffizient von 2,9, einen T-Wert von 10,78 und einen p-Wert von $<0,001$ ($6,1 \cdot 10^{-24}$). Das bedeutet, es gibt einen Zusammenhang zwischen dem HCO₃ und der Rate an CO₂ Entfernung. Es ergibt sich eine Regressionsgleichung von $y = -49,9 + 2,91 \cdot x$ (n= 400 Messungen bei n= 223 Behandlungen).

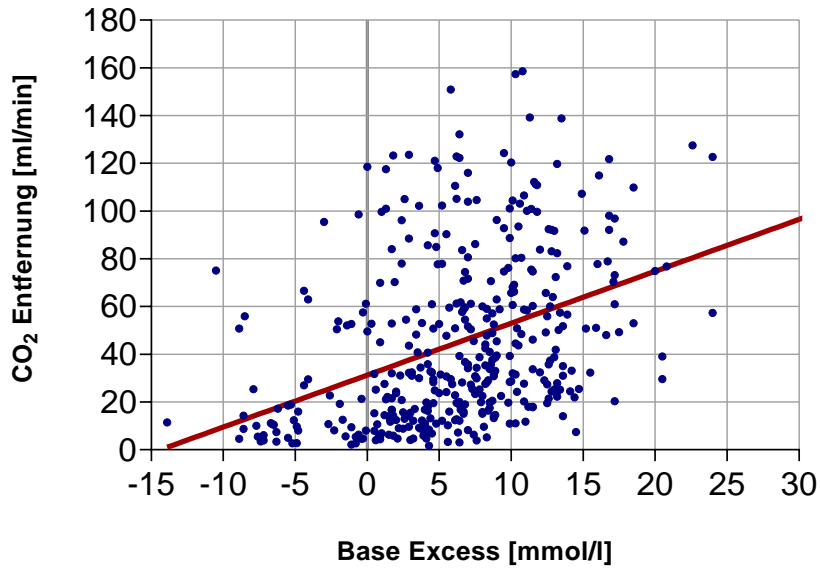


Abbildung 15: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO₂ Entfernung und Base Excess.

Das Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Base Excess und CO₂ Entfernung (Abbildung 15). Statistisch zeigt sich in der linearen Regression ein $r^2 = 0,154$ (somit sind 15% durch dieses Modell erklärbar), ein Regressionskoeffizient von 2,2, ein T-Wert von 8,5 und ein p-Wert von $<0,001$ ($4,7 \cdot 10^{-16}$). Das bedeutet, es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Base Excess und der Rate an CO₂ Entfernung. Es ergibt sich eine Regressionsgleichung von $y = 31,3 + 2,2 \cdot x$ (n= 444 Messungen bei n= 223 Behandlungen).

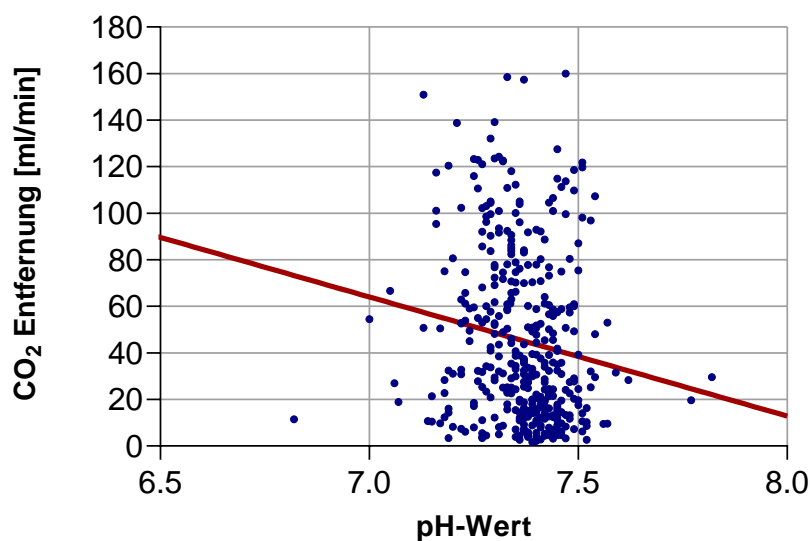


Abbildung 16: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO₂ Entfernung und pH

Das Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden (Abbildung 16) zeigt einen statistisch inversen signifikanten Zusammenhang zwischen pH- Wert des Patienten und CO₂ Entfernung. In der statistischen Auswertung zeigt sich in der linearen Regression ein $r^2 = 0,02$, ein Regressionskoeffizient von -51,6 ein T-Wert von -3,38 und ein p-Wert von 0,003. Das bedeutet, es gibt einen schwachen Zusammenhang zwischen dem pH-Wert und der Rate an CO₂ Entfernung (Regressionsgleichung von $y = 426 - 51,6 \cdot x$ (n= 404 Messungen bei n= 223 Behandlungen)).

8.6 Verlauf der ersten drei Einzelbehandlungen

Die Atemzugvolumina wurden für eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Patienten durch das predicted body weight (PBW) geteilt, um die Werte geschlechts- und größenadaptiert zu vergleichen. Das PBW wurde je nach Gewicht und abhängig vom Geschlecht durch die folgende Formel errechnet (Pai and Paloucek, 2000):

*Männlich: PBW [kg]= (Körpergröße [cm] – 152,4)*0,91+50 (männlich)*

*Weiblich: PBW [kg]= (Körpergröße [cm] – 152,4)*0,91 +45,5 (weiblich)*

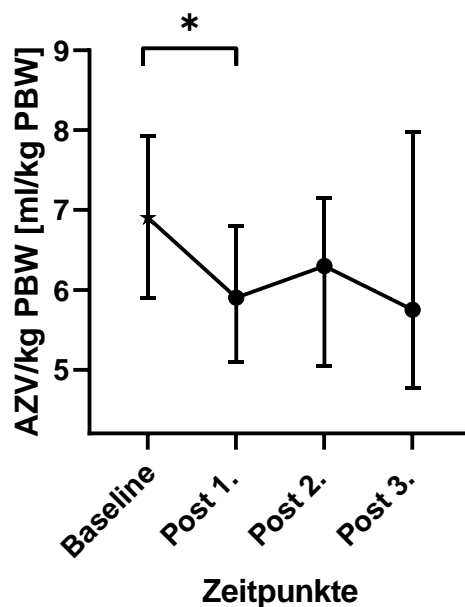


Abbildung 17: Mean Atemzugvolumina (AZV) mit IQR - Vergleich Baseline mit nach den Einzelbehandlungen

Einfaktorielle ANOVA für den Vergleich der Baseline-Werte des Quotienten aus Atemzugvolumen/kg PBW mit den Werten nach der 1., 2. und 3. Einzelbehandlung. Baseline vs. post 1. Einzelbehandlung $p=0,02^*$, Baseline vs. post 2. Einzelbehandlung $p=n.s.$, Baseline vs. post 3. Einzelbehandlung $p=n.s.$

In der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) zwischen dem Baseline-Wert und den Werten nach der jeweils ersten bis dritte Einzelbehandlung, die nacheinander mit kurzer Zeitverzögerung innerhalb von ca. 80 Stunden durchgeführt wurden, zeigt sich bei den korrelierten Atemzugvolumina nur ein signifikanter Unterschied zwischen der Baseline und dem Ende der ersten Behandlung ($p=0,02^*$). Zwischen den anderen Messzeitpunkten bestehen keine signifikanten Unterschiede.

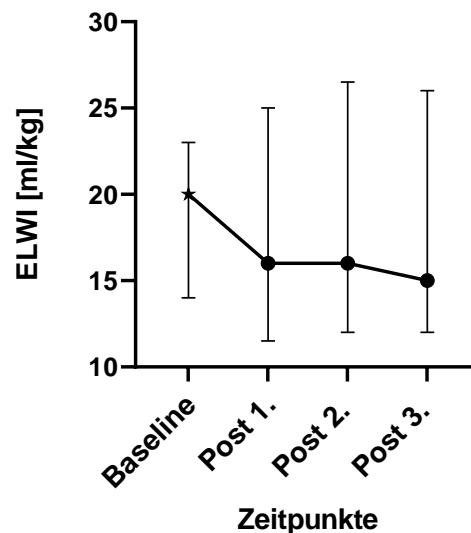


Abbildung 18: Medianer ELWI mit IQR- Vergleich Baseline mit Werten nach den Einzelbehandlungen 1-3

Einfaktorielle ANOVA für den Vergleich der Baseline-Werte des ELWI mit den Werten nach der 1., 2. und 3. Einzelbehandlung. Baseline vs. post 1. Einzelbehandlung $p=n.s$, Baseline vs. post 2. Einzelbehandlung $p=n.s$, Baseline vs. post 3. Einzelbehandlung $p=n.s$,

Der Extravasale Lungenwasserindex (ELWI) zeigte in der einfaktoriellen ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten. Bei Baseline lag der Median des ELWI bei 20 (IQR 14-23) ml/kg und nach der letzten Behandlung lag der ELWI bei 14 (IQR 9,5-19,0) ml/kg. Jedoch war die Anzahl der Messungen am Ende aller Behandlungen sehr gering ($n=5$). Der Mann-Whitney U-Test für verbundene Stichproben konnte keinen signifikanten Unterschied zeigen. Der Pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI), der das Verhältnis zwischen extra- und intravasaler Flüssigkeit misst, betrug bei Baseline im Median 2,7 (IQR 2,0-3,7) und zum Ende der ersten Behandlung 1,9 (IQR 0,8-2,3). Auch hier zeigt sich im Mann-Whitney U-Test für verbundene Stichproben kein signifikanter Unterschied.

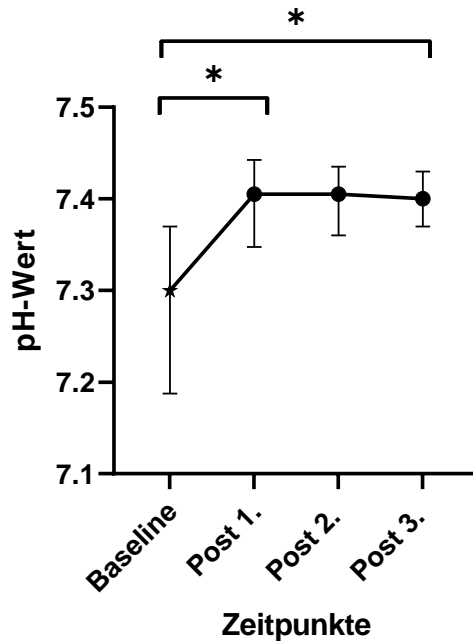


Abbildung 19 Medianer pH-Wert mit IQR- Vergleich Baseline mit Werten nach den Einzelbehandlungen 1-3

Einfaktorielle ANOVA für den Vergleich der Baseline-Werte des pH-Werts mit den Werten nach der 1., 2. und 3. Einzelbehandlung. Baseline vs. post 1. Einzelbehandlung $p=0,016^*$, Baseline vs. post 2. Einzelbehandlung $p=n.s$, Baseline vs. post 3. Einzelbehandlung $p=0,03^*$.

In der einfaktoriellen ANOVA zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Baseline-Werten und den Werten nach der 1. Behandlung ($p=0,016$) sowie der ersten und der dritten Behandlung ($p=0,03$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Baseline-Werten und dem Ende der 2. Behandlung. Jedoch zeigt sich die Untergrenze des 95% Konfidenzintervalls bei 7,36, somit konnte schon mit einer Einzelbehandlung eine Azidose ausgeglichen werden (die Untergrenze des 95% Konfidenzintervalls bei Baseline liegt bei 7,25).

8.7 Variation der Bicarbonatkonzentration des Dialysats (Pilotversuche)

In wenigen Einzelmessungen ($n=51$) in der Gruppe der COVID-19 Patienten wurden im Rahmen von Pilotversuchen mittels der Reduktion des Bicarbonats auch die Dialysatflüssigkeit von BC-Bic 20 (20 mmol/l) auf BC-Bic 10 (10 mmol/l) und in einem weiteren Schritt bei derselben Messung auf BC-Bic 0 reduziert. Bei diesen Messungen ($n=51$) zeigt sich am Ende eine CO_2 Entfernungsrate im Median bei 96 (IQR 70,7-111,3) ml/min. Im Rahmen dieser Studie wurden jedoch keine weiteren Messungen vor und nach der Gabe evaluiert.

8.8 Vergleich der letzten Behandlung und Ende der Gesamtbehandlungen mit den Baseline-Werten

Tabelle 10: Laborwerte und hämodynamische Parameter - Vergleich von Baseline zu nach der ersten und zum Ende aller Behandlungen (n=18).

	Baseline gesamt (n = 18)	Nach erster Einzelbehandlung (n = 18)			Nach letzter Einzelbehandlung (n = 18)		
	median (IQR 25%-75%)	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz zur Baseline	p-Wert	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz zur Baseline	p-Wert
Laborwerte							
Kreatinin [mg/dl]	1,4 (0,8-2,2)	0,8 (0,5-1,1)	-0,67	0,001***	0,7 (0,48-1,0)	-0,77	0,001***
BUN [mg/dl]	31,0 (22,5-50,0)	13,5 (8,3-23,0)	-20,67	0,003**	21,0 (12,0 -30,3)	-14,44	0,036**
Bilirubin gesamt [mg/dl]	1,7 (0,4-5,9)	2,2 (0,5-5,9)	0,73	0,75	8,1 (1,9-15,8)	3,65	0,200
Kalzium [mmol/l]	2,15 (1,9-2,3)	2,4 (2,2-2,6)	0,32	0,001***	2,4 (2,1-2,7)	0,28	0,006**
Albumin [g/dl]	2,7 (2,5-3,3)	2,9 (2,3- 3,4)	0,007	0,965	3,0 (2,4- 3,9)	0,22	0,273
CRP [mg/dl]	12,3 (5,2- 19,6)	9,1 (5,3-17,4)	-0,611	0,974	6,0 (2,8- 12,1)	-3,42	0,207
Procalcitonin [ng/ml]	1,0 (0,5-4,2)	1,8 (0,7-1,8)	3,42	0,296	1,5 (0,6-5,2)	1,34	0,835
INR	1,1 (1,0- 1,5)	1,1 (1,0-1,8)	0,639	0,139	1,5 (1,1-2,4)	0,661	0,063
aPTT [sec]	47,0 (41,5-62,0)	52,0 (40,8- 78,3)	15,44	0,072	54,0 (40,3-72,3)	7,944	0,321
Leukozyten [10 ⁹ /l]	7,1 (5,1- 14,2)	9,1 (6,0- 15,2)	2,90	0,172	12,9 (8,2- 15,5)	3,165	0,001***
Hämoglobin	9,1 (8,4- 10,5)	8,9 (8,4- 9,7)	-0,51	0,184	8,7 (8,4- 9,2)	0,76	0,158
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	95,5 (30,8-185,0)	67,0 (25,0- 142,0)	-28,77	0,086	48,0 (21,0-91,8)	-48,19	0,059
Hämodynamische Parameter							
Mean arterial pressure [mmHg]	77 (71,0 -84,3)	77 (75,5-80,5)	2,92	0,316	69,0 (67,0- 87,5)	0,20	0,955
Noradrenalin Dosis [µg/kg/min]	0,12 (0,06-0,28)	0,11 (0,05- 0,14)	-0,07	0,105	0,05 (0,4-0,30)	-0,014	0,889
Laborwerte Blutgasanalyse							
pH	7,26 (7,16-7,35)	7,41 (7,33-7,42)	0,12	0,0001***	7,29 (7,22- 7,44)	-0,03	0,537
pCO ₂ [mmHg]	55,9 (48,0- 69,3)	52,3 (47,6-54,3)	-3,66	0,256	47,6 (39,6-58,6)	-4,51	0,488
pO ₂ [mmHg]	76,1 (68,1-84,2)	80,1 (75,4-90,5)	4,09	0,432	78,7 (63,1- 85,0)	8,62	0,189
HCO ₃ [mmol/l]	23,1 (21,0- 29,0)	30,2 (27,9-32,9)	6,56	0,00003***	22,2 (19,6-29,4)	0,00	1,0
Base excess [mmol/l]	-5,3 (-6,6- 1,3)	4,6 (1,8-7,3)	1,97	0,00001***	-3,8 (-8,0 - 4,6)	0,68	0,761
Na ²⁺ [mmol/l]	137,5 (134,8 -140,5)	139,5 (137,0 -141,0)	1,67	0,107	139,0 (135,5-143,0)	1,18	0,397
K ⁺ [mmol/l]	4,2 (4,0- 4,8)	4,0 (3,8- 4,2)	-0,44	0,005**	4,2 (3,8-5,1)	0,15	0,536
Cl ⁻ [mmol/l]	107,0 (102,0-109,3)	102,0 (99,8-104,0)	-4,61	0,00001***	101,0 (97,0-104,0)	-5,71	0,001***
Ca ²⁺ [mmol/l]	1,13 (1,07-1,22)	1,23 (1,14-1,31)	0,107	0,062	1,1 (0,87- 1,21)	0,064	0,306
Anionenlücke [mmol/l]	11,5 (7,25-14,9)	10,9 (5,6 -12,28)	-0,73	0,449	14,5 (9,9-24,4)	7,02	0,02*
Laktat [mmol/l]	1,35 (0,98- 2,48)	1,7 (1,28-3,63)	0,88	0,069	2,5 (1,20-13,4)	-5,48	0,017*
Beatmungsparameter							
V _T [ml/kg]	465,5 (405,0- 510,0)	380,0 (336,0-474,5)	-49,29	0,006**	484,5 (399,0-587,5)	-26,25	0,668
V _T / kg PBW [ml/kg]	6,89 (5,89- 7,91)	4,75 (4,23-5,58)	-1,94	6,95*10⁻⁸***	6,99 (5,34- 8,72)	0,41	0,630
Atemminutenvolumen [l/min]	10,8 (9,8-12,7)	9,5 (8,2-11,6)	-1,40	0,019*	9,2 (8,0-11,4)	2,57	0,051
Atemfrequenz [min ⁻¹]	26,0 (23,5-26,5)	25,0 (23,0- 26,5)	0,88	0,299	19,0 (15,3- 27,5)	4,75	0,018*
PEEP [mbar]	12,0 (8,8- 14,0)	12,0 (8,8-14,0)	0,83	0,47	11,0 (8,5-15,5)	-0,17	0,880
Plateaudruck [mbar]	31,5 (28,8-25,0)	32,0 (27,0- 35,0)	0,39	0,621	33,0 (24,3- 38,5)	0,17	0,94
FiO ₂	0,58 (0,45-0,91)	0,75 (0,55-0,85)	0,06	0,212	0,45 (0,4-0,91)	-0,004	0,963
Inspirationsdruck (P _{insp}) [mbar]	21,0 (16,5- 27,5)	22,0 (20,0- 34,0)	0,79	0,363	22,0 (18,8-29,0)	3,2	0,303
Driving pressure [mbar]	20,5 (15,0- 23,0)	17,5 (15,0- 22,0)	1,22	0,465	21,5 (15,3- 24,5)	0,33	0,817
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	133,2 (93,0-164,8)	124,7 (91,49-153,2)	-7,55	0,311	187,33(83,2-205,3)	16,45	0,567
SpO ₂ / FiO ₂ [%]	161,1 (100,1-202,8)	126,3 (107,9-175,5)	-18,08	0,050	213,3 (115,0-237,5)	19,95	0,506

Am Ende jeder Einzelbehandlung wurde der Nettoentzug berechnet. Im Median betrug der Nettoentzug über die 24-Stundenbehandlung 2015,5 (IQR 625-3600) ml.

8.9 COVID-19 im Vergleich zu nicht-COVID-19

Die Gruppen der COVID-19 und nicht-COVID-19 Patienten sind im Medianen Alter und der Geschlechterverteilung vergleichbar. In der COVID-19 und der Nicht-COVID-19 Gruppe findet sich im Median in beiden Gruppen ein erhöhter BMI. In der Nicht-COVID-19 Gruppe ist ein höherer Anteil an Patienten mit Leberzirrhose und Aszites

Tabelle 11: Basischarakteristika COVID-19 Gruppe und Nicht-COVID-19 Gruppe.

	Kategorie	COVID-19 (n=9)	Nicht-COVID-19 (n= 9)
Alter	median (IQR 25%-75%)	60 (53–77)	58 (44- 66)
Geschlecht			
weiblich	Anzahl (%)	3 (33%)	3 (33%)
männlich	Anzahl (%)	6 (67%)	6 (67%)
Gewicht (kg)	Median (IQR 25%-75%)	80 (77.50 –94.00)	90 (66,5-100)
BMI	Median (IQR 25%-75%)	29.0 (23.4 -32.4)	27,8 (23,8-33,6)
Übergewicht (BMI ≥ 25)	n (%)	1 (11)	2 (22%)
Adipositas (BMI ≥ 30)	n (%)	4 (44)	3 (33%)
Scores			
WHO COVID-19 Schweregrad	Median (IQR 25%-75%)	8 (7-8)	-
SOFA*	Median (IQR 25%-75%)	10 (7,5-11)	15 (11-17)
APACHE II*	Median (IQR 25%-75%)	21 (17 – 25)	18 (15-20,5)
Vorerkrankungen			
Diabetes	n (%)	4 (44%)	4 (44%)
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	n (%)	4 (44%)	3 (33%)
Koronare Herzerkrankung	n (%)	1 (11%)	3 (33%)
Hypertension	n (%)	6 (67%)	2 (22%)
Neoplasie	n (%)	4 (44%)	2 (22%)
COPD	n (%)	1 (11%)	1 (11%)
Asthma	n (%)	1 (11%)	1 (11%)
Leberzirrhose	n (%)	1 (11%)	5 (56%)
Aszites	n (%)	0 (0%)	7 (78%)
Hepatische Enzephalopathie	n (%)	0 (0%)	2 (22%)
Chronischen Nierenversagen	n (%)	4 (44%)	1 (11%)
Dialyse vor ADVOS Therapie (> 2x/Woche)	n (%)	4 (44%)	8 (89%)
Pankreatitis	n (%)	1 (11%)	1 (11%)
*SOFA GCS Subscore: ein Glasgow Coma Scale von 15 wurde bei fehlenden Daten angenommen			

Tabelle 12: Sub-SOFA Score - COVID-19 im Vergleich Nicht-COVID-19.

Sub-SOFA-Score	Kategorie	Gesamte Patienten Baseline	COVID-19 Patienten Baseline	Nicht-COVID-19 Patienten Baseline	Signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen
SOFA Score	Median (IQR 25%-75%)	11 (9,0-15,0)	10 (7,5 – 11,0)	15 (11,0 – 17,0)	p=0,008**
Atmung	Median (IQR 25%-75%)	3 (3,0 -4,0)	3 (3,0- 4,0)	3 (2,5 -3,5)	n.s.
GCS	Median (IQR 25%-75%)	0 (0 -0,25)	0 (0-0)	0 (0-1,0)	n.s.
Kreislauf	Median (IQR 25%-75%)	3,5 (3,0 -4,0)	4 (3,5 -4,0)	3 (3,0 -3,5)	n.s.
Leber	Median (IQR 25%-75%)	1,5 (0- 2,25)	0 (0-1,0)	2 (2,0- 3,5)	p= 0,003**
Gerinnung	Median (IQR 25%-75%)	1,5 (0- 3,0)	0 (0- 1,0)	3 (3,0- 3,0)	p= 0,0002***
Niere	Median (IQR 25%-75%)	1,5 (0-4,0)	1 (0-3,5)	3 (0-4,0)	n.s.
** signifikanter bei Irrtumswahrscheinlichkeit <0,05; Vergleich von unverbundenen Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test					

Im Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben zeigt sich ein Unterschied im SOFA-Score zwischen den beiden Gruppen (p=0,008**). Die Tabelle 10 verdeutlicht die SOFA-Subscores und die Unterschiede zwischen den Gruppen. Der SOFA Score der Nicht-COVID-19-Gruppe liegt im Median bei 15 (11-17) und der SOFA Score der COVID-19 Gruppe bei 10 (7,5-11). Betrachtet man die Aufteilung der Subscores, so kann mittels des Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben ein signifikanter Unterschied für die Leber-Subscore (p= 0,003**) und Gerinnungs-Score (p=0,0002***) Punkte bei den Nicht-COVID-19 Gruppe im Vergleich zur COVID-19 Gruppe gezeigt werden. Bei weiteren Subscores zeigten die Subgruppen keinen signifikanten Unterschied.

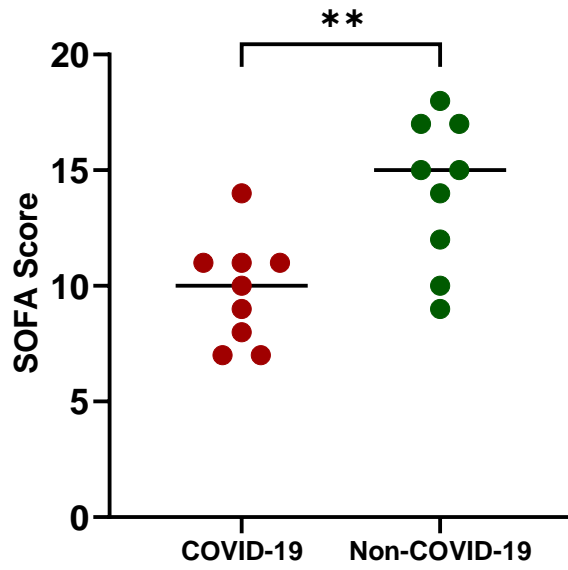


Abbildung 20: SOFA Score COVID-19 Subgruppe und der Non-COVID-19 Subgruppe

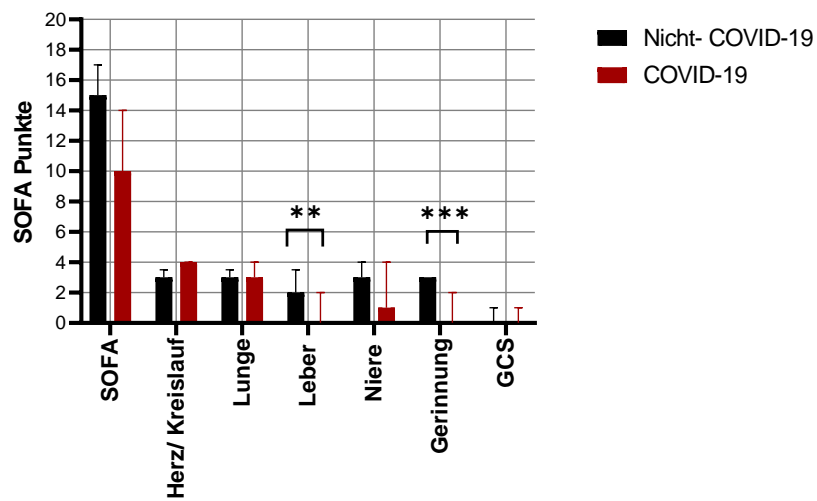


Abbildung 21: Boxplots mit Median und IQR – Verteilung der SOFA Sub-Scores in den Subgruppen COVID-19 und Nicht-COVID-19

Tabelle 13: Behandlungsdaten der Einzelbehandlung im Vergleich COVID-19 Gruppe zu Nicht-COVID-19 Gruppe.

Behandlungseinstellungen	Kategorie	COVID-19 (n=137) bei Beginn der Einzelbehandlung	Nicht-COVID-19 (n= 86) bei Beginn der Einzelbehandlung
ADVOS Behandlungen			
Anzahl der Einzelbehandlungen	Anzahl	137	86
ADVOS Einzelbehandlungen pro Patient	median (IQR 25%-75%)	10 (8-20)	8 (4-15,5)
Behandlungsdauer Einzelbehandlung [h]	median (IQR 25%-75%)	22 (15-24)	22,5 (20,9-23,8)
ADVOS Einstellungen			
Maximaler Blutfluss [ml/min]	median (IQR 25%-75%)	300 (250-300)	100 (100- 150)
Medianer Blutfluss Beginn	median (IQR 25%-75%)	250 (150- 300)	100 (100-100)
Dialysat- pH	median (IQR 25%-75%)	8,6 (8,4 -8,8)	8,2 (8,0-8,4)
Konzentratfluss [ml/min]	median (IQR 25%-75%)	320 (160 -320)	160 (160-160)
Ultrafiltrationsrate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	100 (20 -170)	100 (0-160)
Antikoagulation			
Keine Antikoagulation	n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Citrat (keine Kombination)	n (%)	11 (8%)	60 (70%)
Citrate Rate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	353 (228 - 490)	190 (190-190)
Calcium Rate [ml]	median (IQR 25%-75%)	18 (12- 20)	10 (10-10)
Ionisiertes Calcium prä-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	1,20 (1,12-1,29)	1,15 (1,07 – 1,2)
Ionisiertes Calcium post-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	0,27 (0,26 – 0,31)	0,31 (0,28 -0,32)
UFH (keine Kombination)	n (%)	0 (0%)	0 (0%)
Citrate in Kombination mit UFH	n (%)	126 (92%)	26 (30%)
Citrate Rate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	446 (268 – 558)	190 (190-221)
Calcium Rate [ml/h]	median (IQR 25%-75%)	19 (13 -21)	10 (10-11,3)
Ionisiertes Calcium prä-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	1,15 (1,07 – 1,22)	1,22 (1,16 -1,28)
Ionisiertes Calcium post-Dialysator [mmol/l]	median (IQR 25%-75%)	0,31 (0,27 -0,34)	0,31 (0,28 – 0,33)
Heparin Dosis [I.U./h] zu Therapiebeginn	median (IQR 25%-75%)	800 (400 -1300)	0 (0-0)
Anzahl abgebrochene Behandlungen			
Clotting	n (%)	24 (17%)	11 (12,8%)
Systemfehler	n (%)	8 (6%)	0 (0%)
Unbekannte Ursache	n (%)	15 (11%)	6 (7%)
Dauer der abgebrochenen Behandlungen [h]	n (%)	1 (1%)	4 (4,7%)
	median (IQR 25%-75%)	14 (11 -18%)	10 (6-13,5)

Tabelle 14: Vergleich der Baseline-Werte mit den Werten nach der ersten Behandlung und nach der letzten Behandlung bei der Gruppe der COVID-19-Patienten.

	Baseline COVID-19 (n = 9)	Nach erster Einzelbehandlung COVID-19 (n = 9)			Nach letzter Einzelbehandlung COVID-19 (n = 9)		
	median (IQR 25%-75%)	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz zur Baseline	p-Wert	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz zur Baseline	p-Wert
Laborwerte							
Kreatinin [mg/dL]	1,50 (0,85 – 3,25)	0,80 (0,45 – 1,35)	-1,00	0,010**	0,60 (0,45 – 1,00)	-1,09	0,009**
BUN [mg/dL]	30 (25 – 56)	11 (6 – 23)	-29,22	0,003*	17 (9 – 33)	-23,33	0,080
Bilirubin gesamt [mg/dL]	0,50 (0,30 – 1,25)	0,50 (0,35 – 1,85)	0,26	0,286	8,70 (0,35 -15,40)	6,92	0,023*
Kalzium [mmol/l]	2,02 (1,90 – 2,22)	2,27 (2,12 – 2,73)	0,34	0,20	2,52 (2,01 – 2,75)	0,37	0,04*
Albumin [g/dl]	2,6 (2,3 – 3,0)	2,4 (2,1 – 3,1)	-0,37	0,072	2,5 (2,4 – 3,2)	-0,06	0,771
CRP [mg/dl]	17,1 (11,5 – 23,4)	15,5 (9,1 – 32,4)	1,60	0,638	11,4 (5,9 -21,3)	-3,80	0,488
Procalcitonin [ng/mL]	0,80 (0,30 – 4,65)	3,6 (0,65 – 8,95)	-0,60	0,714	1,10 (0,45 – 8,40)	8,86	0,264
INR	1,00 (0,90 – 1,05)	1,00 (0,95 – 1,10)	0,022	0,447	1,10 (0,95 – 4,20)	1,19	0,084
aPTT [sec]	42 (38 – 58)	51 (37 – 63)	2,11	0,597	58 (35 – 90)	12,56	0,334
Leukozyten [10 ⁹ /l]	6,78 (5,60 – 12,50)	7,33 (5,79 – 11,26)	0,50	0,562	14,30 (7,65 – 15,54)	3,97	0,017*
Hämoglobin	10,2 (9,3 – 12,9)	8,9 (8,3 – 10,3)	-1,54	0,009**	9,1 (8,6 – 9,6)	-1,61	0,090
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	166 (113 – 270)	135 (79 – 187)	-51,88	0,96	61 (28 – 174)	-97,25	0,034*
Hämodynamische Parameter							
Mean arterial pressure [mmHg]	78 (75 – 82)	77 (77 – 78)	-2,29	0,62	69 (68 – 69)	-7,5	0,205
Noradrenalin Dosis [µg/kg/min]	0,229 (0,117- 0,315)	0,104 (0,232 – 0,138)	-0,108	0,116	0,250 (0,026 – 0,609)	0,95	0,300
Laborwerte Blutgasanalyse							
pH	7,26 (7,16 – 7,34)	7,41 (7,31 -7,46)	0,14	0,003**	7,29 (7,20 -7,41)	0,05	0,219
pCO ₂ [mmHg]	66,2 (53,5 – 71,1)	52,2 (45,3 – 68,2)	-5,94	0,262	47,8 (44,2 – 58,6)	-13,31	0,017*
pO ₂ [mmHg]	82,2 (70,0 – 96,4)	81,7 (77,4 -96,2)	3,08	0,770	78,7 (65,7 – 83,5)	-9,57	0,335
HCO ₃ [mmol/l]	25,2 (20,4 – 31,9)	30,1 (27,6 -42)	7,31	0,005**	21,7 (19,7 – 32,7)	-0,83	0,712
Base excess [mmol/l]	- 4,1 (-7,1 – -5,4)	5,2 (1,8 – 14,9)	9,06	0,002**	-5,0 (-7,9 – 8,0)	0,46	0,846
Na ²⁺ [mmol/l]	139 (136 – 142)	140 (137 – 143)	1,78	0,303	141 (137 – 145)	1,33	0,614
K ⁺ [mmol/l]	4,4 (4,0 – 5,5)	4,2 (3,8 – 4,2)	-0,54	0,041*	4,6 (3,8 – 5,2)	0	1,00
Cl [mmol/l]	108 (102 – 111)	103 (101 – 106)	-4,22	0,020*	101 (99 – 107)	-4,78	0,066
Ca ²⁺ [mmol/l]	1,10 (1,02 -1,18)	1,31 (1,22 – 1,51)	-0,24	0,023*	1,01 (0,84 – 1,29)	-0,06	0,542
Anionenlücke [mmol/l]	11,2 (3,6 -13,9)	7,7 (4,0 – 11,2)	-1,76	0,277	12,2 (6,9 – 24,4)	6,96	0,049*
Laktat [mmol/l]	1,30 (0,95 – 1,85)	1,60 (1,25 – 3,20)	0,86	0,126	2,5 (0,9 -15,7)	6,30	0,042
Beatmungsparameter							
V _T [ml]	461 (434 – 505)	425 (350 -557)	- 24,38	0,336	508 (394 – 610)	23,14	0,826
V _T / kg PBW [ml/kg]	6,8 (6,2 – 8,1)	6,3 (5,8 – 7,3)	-0,41	0,258	7,2 (4,9 – 9,0)	0,41	0,775
Atemminutenvolumen [l/min]	12,6 (10,7 – 14,4)	10,5 (9,4 – 12,9)	-1,20	0,317	9,7 (7,9 – 11,9)	-3,99	0,070
Atemfrequenz [min ⁻¹]	26 (26 -27)	27 (25 – 28)	-0,38	0,697	22 (14 – 28)	-5,14	0,070
PEEP [mbar]	14 (11 – 17)	14 (10 – 16)	-0,33	0,195	12 (10 -16)	-0,71	0,684
Plateaudruck [mbar]	33 (29 – 36)	34 (30 – 37)	1,00	0,327	35 (23 -41)	-0,57	0,881
FiO ₂	0,85 (0,48 – 0,98)	0,70 (0,58 -0,90)	-0,005	0,939	0,40 (0,35 – 0,95)	-0,09	0,493
Inspirationsdruck (P _{insp}) [mbar]	21 (17 -27)	22 (20 – 29)	0,75	0,497	22 (16 – 30)	-1,67	0,603
Driving pressure [mbar]	20 (14 -22)	20 (16 -23)	1,33	0,236	22 (15– 25)	0,14	0,951
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	134 (87 – 160)	127 (98 – 157)	-2,11	0,844	205 (83 – 224)	46,43	0,214
SPO ₂ / FiO ₂ [%]	109 (96 -192)	130 (105 -168)	-6,67	0,604	234 (108 – 292)	68,33	0,069

Tabelle 15: Vergleich der Baseline-Werte mit den Werten nach der ersten Behandlung und nach der letzten Behandlung bei der Gruppe der Nicht-COVID-19 Patienten.

	Baseline Non-COVID-19 (n = 9)	Nach erster Einzelbehandlung Non-COVID-19 (n = 9)			Nach letzter Einzelbehandlung Non-COVID-19 (n = 9)		
	median (IQR 25%-75%)	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz zur Baseline	p-Wert	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz zur Baseline	p-Wert
Laborwerte							
Kreatinin [mg/dL]	1,2 (0,75 -1,6)	1,0 (0,5-1,1)	-0,38	0,009**	0,9 (0,45- 1,0)	-0,46	0,013*
BUN [mg/dL]	32,0 (15,5-37,5)	14,0 (10,0-22,0)	-12,1	0,028*	24,0 (17,5-30,5)	-5,6	0,200
Bilirubin gesamt [mg/dL]	5,3 (2,5- 12,2)	5,8 (3,1-11,6)	-1,71	0,721	7,4 (4,1-17,6)	0,38	0,939
Calcium [mmol/l]	2,17 (2,0-2,4)	2,5 (2,4-2,6)	0,29	0,033*	2,3 (2,2- 2,7)	0,19	0,078
Albumin [g/dl]	3,0 (2,5-3,9)	3,2 (2,7-4,5)	0,78	0,120	3,7 (2,4- 4,6)	0,50	0,171
CRP [mg/dl]	8,5 (1,7-12,3)	6,1 (2,4-9,3)	-1,7	0,359	3,0 (1,4-8,3)	-3,6	0,195
Procalcitonin [ng/mL]	2,5 (0,7- 7,1)	1,8 (0,7-12,7)	-5,3	0,345	1,9 (0,6-2,5)	-12,1	0,283
INR	1,5 (1,3-1,8)	1,6 (1,2-3,6)	1,3	0,151	1,6 (1,3-2,2)	0,13	0,518
aPTT [sec]	53,0 (44,5- 69,0)	53,0 (42,0- 144,5)	28,8	0,086	53,0 (41,0- 61,5)	3,3	0,750
Leukozyten [10 ⁹ /l]	8,2 (3,7-14,3)	12,0 (6,1- 22,7)	5,3	0,215	11,3 (8,5-15,7)	2,3	0,031*
Hämoglobin	8,4 (8,3- 8,9)	8,8 (8,5-9,4)	0,53	0,118	8,4 (7,8-9,1)	0,19	0,651
Thrombozyten [10 ⁹ /l]	31,0 (25,5-45,0)	25,0 (17,0-30,5)	2,75	0,608	29,5 (19,5-59,5)	0,88	0,962
Hämodynamische Parameter							
Mean arterial pressure [mmHg]	81 (71,0 – 85,0)	77 (73,0 – 86,0)	2,0	0,499	79 (66- 79,0)	3,67	0,487
Noradrenalin Dosis [µg/kg/min]	0,07 (0,04-0,16)	0,11 (0,06-0,58)	-0,03	0,619	0,57 (0,48- 0,57)	-0,29	0,105
Laborwerte Blutgasanalyse							
pH	7,26 (7,18- 7,38)	7,40 (7,35-7,41)	0,10	0,025*	7,33 (7,20-7,45)	0,001	0,998
pCO ₂ [mmHg]	53,0 (42,0- 62,4)	52,9 (47,2- 53,7)	-1,63	0,702	41,95 (38,9-66,8)	4,29	0,721
pO ₂ [mmHg]	70,7 (67,5- 78,3)	76,5 (73,6- 86,0)	5,1	0,056	73,6 (50,1- 86,3)	-7,6	0,425
HCO ₃ [mmol/l]	22,6 (20,8- 24,8)	29,2 (27,3- 32,0)	5,81	0,004**	22,9 (18,5-26,9)	0,94	0,797
Base excess [mmol/l]	-6,3 (-6,6 – 0,1)	3,3 (1,7- 6,6)	6,89	0,003**	-2,2 (-10,18 – 2,7)	0,93	0,827
Na ²⁺ [mmol/l]	137 (134,0- 139,5)	139 (137,0- 141,0)	1,56	0,236	137,5 (134,3- 140,5)	1,00	0,227
K ⁺ [mmol/l]	4,1 (4,0- 4,6)	4,0 (3,8- 4,2)	-0,34	0,069	4,2 (3,8- 4,2)	0,33	0,371
Cl [mmol/l]	107 (103,0- 108,5)	102,0 (99,0- 103,0)	-5,0	0,00001***	100,5 (95,3- 102,8)	-6,75	0,004**
Ca ²⁺ [mmol/l]	1,14 (1,09-1,25)	1,15 (1,08- 1,23)	-0,02	0,464	1,13 (0,93-1,21)	-0,07	0,416
Anionenlücke [mmol/l]	11,5 (10,5- 15,0)	11,6 (10,7-13,3)	0,30	0,793	16,0 (11,8-28,9)	7,1	0,186
Laktat [mmol/l]	2,2 (1,05-4,6)	1,7 (1,3- 5,2)	0,9	0,285	2,6 (1,4-12,0)	4,6	0,219
Beatmungsparameter							
V _T [ml]	485 (354-515)	370 (309-413)	-71,4	0,005**	461 (350 -574)	30,6	0,550
V _T / kg PBW [ml/kg]	7,22 (5,49- 7,75)	4,44 (3,64- 5,13)	- 2,25	0,00008***	6,77 (5,33- 8,65)	0,38	0,61
Atemminutenvolumen [l/min]	10,4 (9,14- 10,8)	8,4 (7,7-9,9)	-1,59	0,002**	8,6 (8,0- 10,9)	0,59	0,465
Atemfrequenz [min ⁻¹]	24,0 (22,0- 27,0)	25,0 (22,0-25,5)	-1,3	0,345	18 (15,5-25,0)	-4,2	0,203
PEEP [mbar]	10 (8,0- 12,5)	12,0 (8,5-12,5)	2,0	0,401	10 (8,0 -14,0)	1,4	0,264
Plateaudruck [mbar]	31,0 (29,0- 35,0)	27,0 (26,0- 33,5)	-1,78	0,133	31,0 (23,0- 38,0)	0,4	0,849
FiO ₂	0,55 (0,40- 0,68)	0,8 (0,45- 0,88)	0,13	0,354	0,45 (0,45- 0,88)	0,1	0,448
Inspirationsdruck (P _{insp}) [mbar]	21,5 (16,5- 32,0)	25,5 (17,8- 35,0)	0,83	0,595	24,0 (20,0- 24,0)	-5,5	0,553
Driving pressure [mbar]	21,0 (16,5- 25,0)	17,0 (14,5-21,0)	-3,78	0,235	21,0 (13,0- 26,0)	-1,00	0,561
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	132,4 (104,4- 196,7)	103,5 (87,7- 159,6)	-17,1	0,112	185,3 (102,5- 190,9)	-25,7	0,598
SpO ₂ / FiO ₂ [%]	165,5 (140,2- 236,5)	122,5 (103-204,8)	-29,4	0,032*	160 (109,7- 214,44)	-37,8	0,419

In beiden Subgruppen wurden noch einmal die Machbarkeit der CO₂ Elimination durch den Dialysator des Systems separat analysiert. Verglichen wurden wie in der Gesamtanalyse die Werte, die vor und nach dem Einlass in den Dialysator abgenommen wurden. Die statistische Testung erfolgte mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben. Es zeigen sich in beiden Gruppen signifikante Unterschiede des pH-Wertes, des pCO₂ und des HCO₃ im Vergleich von abgenommenen Werten am Einlass und am Auslass des Dialysators. Die Tabelle 17 veranschaulicht die Ergebnisse.

Tabelle 16: Vergleich der Werte vor und nach dem Dialysator für die Subgruppe COVID-19.

	Einlass Dialysator COVID-19 (n = 128)	Auslass Dialysator COVID-19 (n = 128)		
	median (IQR 25%-75%)	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz	p-Wert
pH	7,35 (7,29 – 7,42)	7,59 (7,46 – 7,69)	+0,20	<0,001 (3,2*10⁻³⁷)***
pCO ₂ [mmHg]	63,1 (53,6 – 72,8)	28,1 (23,0 – 38,1)	-31,78	<0,001 (1,8*10⁻³³)***
HCO ₃ [mmol/l]	34,9 (30,3 – 38,2)	27,7 (23,7 – 32,3)	-7,25	<0,001 (1,8*10⁻⁴⁷)***

Tabelle 17: Vergleich der Werte vor und nach dem Dialysator für die Subgruppe Nicht-COVID-19.

	Einlass Dialysator Non-COVID-19 (n = 80)	Auslass-Dialysator Non- COVID-19 (n = 80)		
	median (IQR 25%-75%)	median (IQR 25%-75%)	Mittlere Differenz	p-Wert
pH	7,40 (7,34- 7,44)	7,63 (7,53- 7,72)	+0,28	<0,001 (5,9 *10⁻³¹)***
pCO ₂ [mmHg]	51,45 (43,98- 61,95)	24,90 (20,88-29,18)	-31,2	<0,001 (1,8*10⁻³³)***
HCO ₃ [mmol/l]	30,35 (27,18- 34,83)	25,25 (23,03- 26,80)	-6,0	<0,001 (1,7*10⁻²³)***

8.10 Komplikationen im Verlauf der Behandlung

Tabelle 18: Abgebrochene Behandlungen (n=35) bei allen Einzelbehandlungen (n=223).

Abgebrochene Behandlungen	n (%)	35 (15,7%)
Clotting	n (%)	8 (3,6%)
Systemfehler	n (%)	21 (9,4 %)
Unbekannte Ursache	n (%)	6 (2,7%)
Dauer der abgebrochenen Behandlungen [h]	median (IQR 25%-75%)	13,4 (9,8-17,5)

8.11 Mortalität der Patienten

Tabelle 19: Analysen zur Mortalität und Faktoren.

	Kategorie	Gesamt	COVID-19	Non-COVID-19
SOFA -Score	Median (IQR 25-75%)	11 (9,0 -15,0)	10 (7,5-11)	15 (11,0-17,0)
Prädiktive Mortalität [%] (SOFA)(Ferreira et al., 2001)	%	>45,8 – 50 %	>45,8 – 50 %	>89,7- 95,2%
28-Tage-Mortalität [%]	n (%)	10 (56%)	4 (44%)	6 (67%)
ICU Mortalität [%]	n (%)	14 (77,8 %)	5 (55,6%)	9 (100%)
ICU Liegedauer [d]	Median (IQR 25-75%)	21,5 (15,0- 28,3)	24,0 (18,0- 49,5)	21,0 (8,5-33,5)
Gesamtüberleben [%]	n(%)	4 (22%)	4 (44%)	0%

Die mediane Liegedauer aller Patienten auf Intensivstation liegt bei 21,5 Tagen. Die Mortalität der Patienten liegt bei 77,8%.

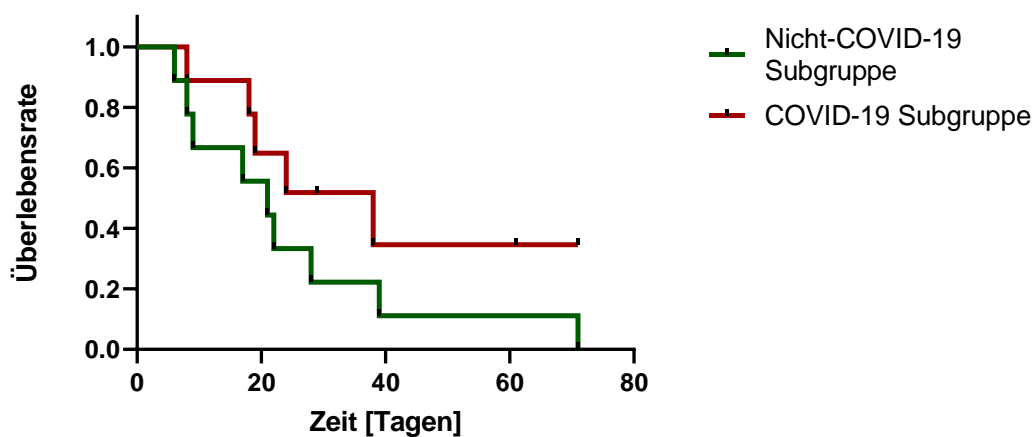


Abbildung 22: Kaplan- Meier-Kurve Überleben der COVID-19 Subgruppe im Vergleich zur Nicht-COVID-19 Gruppe

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Subgruppen in der Kaplan-Mayer Analyse, dennoch zeichnet sich ein Unterschied der COVID-19 Subgruppe in der Gesamtmortalität von 55,6% im Vergleich zur Gesamtmortalität der Nicht-COVID-Gruppe von 100% ab.

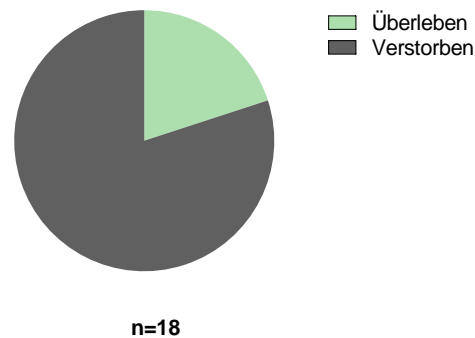


Abbildung 23: Kreisdiagramm ICU Mortalität (n=18).

In der Studie sind insgesamt 14 (77,8%) der Patienten verstorben. Davor sind 9 (64,3%) Männer, 5 (35,7%) Frauen. Die verstorbenen Patienten hatten einen SOFA Score von 11,5 (IQR 10-15,5), der eine Mortalität von 40-50% vorhersagt (Raith et al., 2017). Im Vergleich hatten die Patienten, die auf eine Normalstation verlegt wurden, einen SOFA Score von 8,0 (7,0-12,8). Alle Patienten, die auf eine Normalstation verlegt werden, waren Teil der Subgruppe COVID-19.

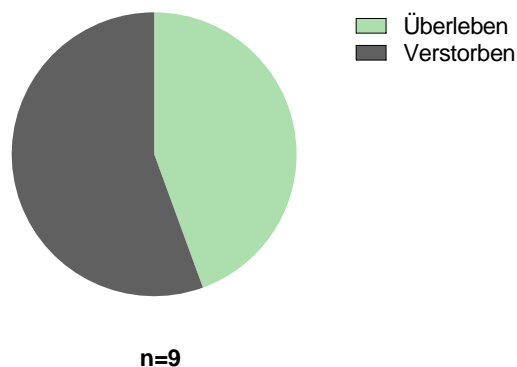


Abbildung 24: Kreisdiagramm: ICU Mortalität der COVID-19 Subgruppe (n=9)

8.12 Einzeldarstellung Baselinewerte vor der ersten Behandlung

Tabelle 20: Baselinewerte der Nicht- COVID-19 Patienten Patient 1 bis 5.

	Non-COVID-19 Pat 1	Non- COVID-19 Pat 2	Non- COVID-19 Pat 3	Non-COVID-19 Pat 4	Non- COVID-19 Pat 5
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	männlich	männlich
Alter [Jahre]	29	41	59	67	68
BMI in kg/m²	41,5	27,8	29	32,7	23,4
Vorerkrankungen	Multiple Endokrine Neoplasie I mit Multiokuläres Insulinom der Pankreas und Hyperparathyreoidismus, Wundheilungsstörung, Zustand nach Lungenembolie, Zustand nach Tiefer Venenthrombose, Refluxösophagitis, Diabetes mellitus Typ II	Exudative Pankreatitis äthyltoxischer Genese, Ikterus, ambulant erworbene Pneumonie, Aszites	Spontane bakterielle Peritonitis bei ethyltoxischer Leberzirrhose, Ösophagusvarizen und Magenvarizen, Hepatitis C, Hepatorenales Syndrom, Asthma, Ulcus duodeni, Gastroösophagealer Reflux, zystische Pankreasläsion	Spontan bakterielle Peritonitis bei ethyltoxischer Leberzirrhose, Ösophagus- und Magenvarizen (TIPSS), Diabetes Typ II, Hypothyreose, paroxysmales Vorhofflimmern, Hypertonie, Leistenhernie, Zustand nach Apoplex, benigne Prostatahyperplasie, Koronare Herzkrankung	Leberzirrhose, Ösophagus und Magenvarizen, petrochantäre Femurfraktur, Hepatitis B, Diabetes Typ II, Koronare Herzkrankung
Überleben	nein	nein	nein	nein	nein
ICU Aufenthalt [Tage]	22	9	17	71	8
SOFA*	15	17	14	17	18
APACHE II	24	12	25	20	19
Anzahl Einzelbehandlungen	16	8	15	10	2
Vasopressoren Therapie	ja	ja	ja	nein	Ja
Noradrenalin [µkg/min]	0,22	0,07	1,3	0	0,1
Urinproduktion [ml/24h]	800	0	100	30	100
Laborwerte					
Kreatinin [mg/dL]	0,6	1,2	2,1	1,5	1,1
Urea [mg/dL]	6	10	25	39	36
Alkalische Phosphatase [U/l]	100	221	29	5	42
Bilirubin gesamt [mg/dL]	2,9	11,1	3,4	43,0	13,3
Albumin [g/dl]	2,6	2,4	3,0	3,6	3,2
Magnesium [mmol/l]	0,57		0,68	0,67	1
CRP [mg/dl]	13,0	8,5	11,4	2,2	0,6
Procalcitonin [ng/mL]	51,1	1,1	11,2	0,7	2,9
INR	1,7	1,5	1,9	1,5	3,0
aPTT [sec]	65	53	59	44	83
Fibrinogen [mg/dL]					
D-dimer [µg/l]					
Leukozyten [10⁹/l]	3,71	25,04	7,26	8,20	3,6
Hämoglobin [g/dL]	8,9	8,5	8,9	8,2	6,9
Thrombozyten[10⁹/l]	42	26	100	48	31
Blutgasanalyse					
pH	7,13	7,37	7,26	7,22	7,44
pCO₂ [mmHg]	68,9	55,9	46,5	53,2	35,7
pO₂ [mmHg]	65,8	69,9	77,5	79,1	66,2
HCO₃ [mmol/l]	22,6	31,4	20,5	21,1	23,6
Base excess [mmol/l]	-6,7	5,2	-6,3	-6,3	-0,4
Na⁺ [mmol/l]	140	144	135	138	134
K⁺ [mmol/l]	5,2	4,2	4,5	4,0	4,7
Cl⁻ [mmol/l]	107	107	101	109	104
Ca²⁺ [mmol/l]	1,33	1,29	1,13	1,18	1,06
Anionenlücke [mmol/l]	15,2	9,7	18,3	11,5	11,3
Laktat [mmol/l]	5,3	3,8	10,3	0,9	2,2
Beatmungsparameter					
V_T[ml]	520	415	485	319	487
VT/ PBW [ml/kg]	7,9	5,5	6,8	4,5	7,4
Atemminutenvolumen [l/min]	16,7	9,7	10,9	8,5	10,7
Atemfrequenz [min⁻¹]	30	24	22	22	22
PEEP [mbar]	12	13	8	9	12
Plateaudruck [mbar]	35	28	31	30	31
FIO₂	1	0,6	0,6	0,5	0,5
Inspirationsdruck (Pinsp) [mbar]	34	14	19	16	
Driving pressure [mbar]	23	15	23	21	19

*SOFA GCS Subscore: ein Glasgow Coma Scale von 15 wurde bei fehlenden Daten angenommen

Tabelle 21: Baselinewerte der Nicht-COVID-19 Patienten Patient 6 bis 9.

	Non- COVID-19 Pat 6	Non- COVID-19 Pat 7	Non-COVID-19 Pat 8	Non- COVID-19 Pat 9
Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich	weiblich
Alter [Jahre]	50	46	58	64
BMI in kg/m²				
Vorerkrankungen	Spontan bakterielle Peritonitis bei Leberzirrhose (äthyltoxisch und Hepatitis C), Polytoxikomanie, Hepatorenales Syndrom, Aspirationspneumonie, Unterschenkelphlegmone	Multiples Myelom mit mehrfacher Wirbelkörperkompression, schlaflose Parese und Paraplegie, atypische Pneumonie nach Lungenembolie	Bilaterale Pneumonie mit Polyserositis, protrahierte enterohämorrhagische Escherichia coli-Infektion, Alkohol Missbrauch, Diabetes Typ II, multiple Abszesse, Enterobiasis, Schulter Totalendoprothese	Mediastinitis nach Bypass-OP mit Sepsis, 3-Gefäß-KHK, Ethyltoxische Leberzirrhose mit gastrointestinaler Blutung, Ösophagusvarizen, portalhypertensive Gastropathie mit Magenvarizen, Rektumvarizen, Hepatorenales Syndrom, Alkohol Missbrauch, Nikotinabusus, COPD, Spinalkanalstenose, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie
Überleben	nein	nein	nein	nein
ICU Aufenthalt [Tage]	6	21	28	39
SOFA*	15	9	12	10
APACHE II*	17	13	21	18
Anzahl Einzelbehandlungen	5	7	20	3
Vasopressoren Therapie	ja	ja	ja	ja
Noradrenalin [µg/kg/min]	0,04	0,04	0,1	0,07
Urinproduktion [ml/24h]	200	800	800	
Laborwerte				
Kreatinin [mg/dL]	1,3	0,9	0,2	1,7
Urea [mg/dL]	35	21	32	57
Alkalische Phosphatase [U/l]	42	496	201	217
Bilirubin gesamt [mg/dL]	7,8	0,4	2,1	5,3
Albumin [g/dl]	4,4	2,2	2,5	4,2
Magnesium [mmol/l]	1	0,62	0,8	
CRP [mg/dl]	3,3	11,5	20,8	1,1
Procalcitonin [ng/mL]	0,5	0,6	2,5	2,7
INR	1,5	0,9	1,1	1,4
aPTT [sec]	73	42	49	45
Fibrinogen [mg/dL]				
D-dimer [µg/l]				
Leukozyten [10⁹/l]	14,21	0,37	11,5	
Hämoglobin [g/dL]	8,3	9,3	8,4	8,4
Thrombozyten [10⁹/l]	25	18	30	34
Blutgasanalyse				
pH	7,14	7,39	7,22	7,28
pCO₂ [mmHg]	72,8	43,3	53,0	40,6
pO₂ [mmHg]	68,7	76,2	70,7	107,1
HCO₃ [mmol/l]	24,0	25,6	21,2	18,5
Base excess [mmol/l]	-5,1	0,5	-6,5	-7,7
Na⁺ [mmol/l]	134	137	139	134
K⁺ [mmol/l]	3,9	4,1	3,8	4,0
Cl⁻ [mmol/l]	102	108	110	105
Ca²⁺ [mmol/l]	1,11	1,07	1,21	1,14
Anionenlücke [mmol/l]	13,1	7,3	11,5	14,8
Laktat [mmol/l]	2,4	0,7	1,2	1,3
Beatmungsparameter				
V_T [ml]	375	510	333	532
VT/ PBW [ml/kg]	7,2	7,6	5,5	8,7
Atemminutenvolumen [l/min]	10,2	10,4	8,6	10,7
Atemfrequenz [min⁻¹]	26	22	26	28
PEEP [mbar]	14	8	10	8
Plateaudruck [mbar]	32	35	38	21
FiO₂	0,6	0,4	0,8	0,3
Inspirationsdruck (P_{insp}) [mbar]	18	26	40	24
Driving pressure [mbar]	18	27	28	13
*SOFA GCS Subscore: ein Glasgow Coma Scale von 15 wurde bei fehlenden Daten angenommen				

Tabelle 22: Baselinewerte COVID-19 Patienten Patient 1 bis 5.

	COVID-19 Pat 1	COVID-19 Pat 2	COVID-19 Pat 3	COVID-19 Pat 4	COVID-19 Pat 5
Geschlecht	männlich	männlich	männlich	weiblich	männlich
Alter [Jahre]	80	52	54	60	59
BMI in kg/m²	30.02	40.31	24.69	33.06	31.74
Vorerkrankungen	Chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus Typ II, Chronische Herzerkrankung, arterielle Hypertension, Prostatahyperplasie	Chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus Typ II, Chronische Herzerkrankung, arterielle Hypertension, Neoplasie (GIST des Magens), Magenulcus, Depression, aseptische Knochennekrose, Fettleberhepatitis, Knie-Totalendoprothese, Polyneuropathie	Raucher (10 packyears), Hüftgelenkersatz	Arterielle Hypertension, Chronische Herzerkrankung, COPD, Asthma, Diabetes Typ II, GERD, Myokardinfarkt, Raucher (30 packyears)	Nierenerkrankung, Leberzirrhose, Alkohol Abusus, Arterielle Hypertension, Diabetes Typ II, Pankreatitis, Cholangitis, Schlaganfall, Gicht
Überleben ICU Aufenthalt [Tage]	nein 8	ja 29	nein 38	nein 24	ja 61
SOFA*	11	9	11	10	14
APACHE II	30	24	12	24	21
Anzahl Einzelbehandlungen	9	11	8	28	6
Vasopressoren Therapie	ja	ja	ja	ja	ja
Noradrenalin [µg/kg/min]	0,305	0,037	0,146	0,324	0,88
Urinproduktion [ml/24h]	300	2200	1000	2800	60
Laborwerte					
Kreatinin [mg/dL]	3.8	2,7	1,4	1,5	3,8
Urea [mg/dL]	105	50	50	62	28
Alkalische Phosphatase [U/l]	61	77	249	117	175
Bilirubin gesamt [mg/dL]	1.3	0,4	1,2	0,3	2,6
Albumin [d/dl]	3.0	4,4	1,8	3,0	2,6
Magnesium [mmol/l]	1.21	0,64	1,10	0,94	0,73
CRP [mg/dl]	26.3	17,1	37,9	5,8	19,3
Procalcitonin [ng/mL]	3.7	0,9	5,6	0,8	14,6
INR	1.0	1,0	1,2	0,9	0,9
aPTT [sec]	40	36	42	34	45
Fibrinogen [mg/dL]			642	549	639
D-dimer [µg/l]		749	61400	6640	1725
Leukozyten [10⁹/l]	10,38	6,24	6,78	14,61	5,56
Hämoglobin [g/dL]	9,2	9,4	10,2	13,7	12,7
Thrombozyten [10⁹/l]	279	158	105	262	91
Blutgasanalyse					
pH	7,14	7,30	7,37	7,18	7,38
pCO₂ [mmHg]	71,00	61,70	51,5	53,8	44,60
pO₂ [mmHg]	107,0	83,6	75,9	60,6	65,30
HCO₃ [mmol/l]	23,5	29,8	29,5	30,0	25,7
Base excess [mmol/l]	- 6,6	0,3	3,6	-10,5	-7,6
Na⁺ [mmol/l]	143	137	140	135	136
K⁺ [mmol/l]	5,7	4,4	3,6	5,3	4,5
Cl⁻ [mmol/l]	111	101	108	108	107
Ca²⁺ [mmol/l]	1,10	1,10	0,98	1,29	1,23
Anionenlücke [mmol/l]	15,2	11,2	6,0	12,7	16,7
Laktat [mmol/l]	2,7	0,9	1,6	1,3	2,10
Beatmungsparameter					
V_T [ml]	499	456	603	461	448
VT/ PBW [ml/kg]	5,4	3,4	7,5	5,1	4,7
Atemminutenvolumen [l/min]	11,5	12,6	15,8	12,9	11,7
Atemfrequenz [min-1]	26	26	26	28	26
PEEP [mbar]	18	20	15	14	14
Plateaudruck [mbar]	28	41	35	36	29
FiO₂	0,90	1,00	0,85	0,95	0,45
Inspirationsdruck (P_{insp}) [mbar]	16	34	20	22	15
Driving pressure [mbar]	10	21	20	22	15

*SOFA GCS Subscore: ein Glasgow Coma Scale von 15 wurde bei fehlenden Daten angenommen

Tabelle 23: Baselinewerte COVID-19 Patienten Patient 6-9.

	COVID-19 Pat 6	COVID-19 Pat 7	COVID-19 Pat 8	COVID-19 Pat 9
Geschlecht	männlich	weiblich	weiblich	männlich
Alter [Jahre]	68	73	51	83
BMI in kg/m²	23,15	23,44	29,03	23,37
Vorerkrankungen	Ösophaguskarzinom, Lungenfibrose, Bronchialkarzinom, Morbus Parkinson, Polyneuropathie	Arterielle Hypertension	Chronische Nierenerkrankung, Follikuläres Lymphom	Vorhofflimmern, Kolonkarzinom, Prostatakarzinom, Arterielle Hypertension
Überleben	nein	nein	ja	ja
ICU Aufenthalt [Tage]	18	19	71	18
SOFA*	8	11	7	7
APACHE II*	18	26	15	18
Anzahl Einzelbehandlungen	10	20	41	4
Vasopressoren Therapie	ja	ja	ja	ja
Noradrenalin [µkg/min]	0,222	0,444	0,229	0,271
Urinproduktion [ml/24h]	3600	100	2300	3100
Laborwerte				
Kreatinin [mg/dL]	1,1	2,5	0,6	0,5
Urea [mg/dL]	19	23	30	26
Alkalische Phosphatase [U/l]	39	60	354	117
Bilirubin gesamt [mg/dL]	0,5	0,3	0,6	0,2
Albumin [d/dl]	2,8	2,6	2,6	2,0
Magnesium [mmol/l]	0,80	0,65	1,11	0,94
CRP [mg/dl]	16,1	20,5	17,0	6,8
Procalcitonin [ng/mL]	0,3	0,1	0,4	0,3
INR	1,0	0,9	1,0	1,1
aPTT [sec]	61	39	55	98
Fibrinogen [mg/dL]	480	556	801	686
D-Dimer [µg/l]	723	1355	7636	6015
Leukozyten [10⁹/l]	3,65	5,64	6,93	16,37
Hämoglobin [g/dL]	13,0	11,3	8,1	9,4
Thrombozyten[10⁹/l]	120	166	278	243
Blutgasanalyse				
pH	7,25	7,30	7,33	7,30
pCO₂ [mmHg]	53,3	53,0	67,0	89,1
pO₂ [mmHg]	85,8	134,0	82,2	74,7
HCO₃ [mmol/l]	23,0	37,9	34,2	43,1
Base excess [mmol/l]	- 5,5	-4,1	7,2	13,9
Na⁺ [mmol/l]	139	133	142	142
K⁺ [mmol/l]	4,2	5,6	3,8	4,2
Cl⁻ [mmol/l]	114	101	111	102
Ca²⁺ [mmol/l]	1,12	0,98	1,05	1,13
Anionenlücke [mmol/l]	7,1	12,7	0,2	1,1
Laktat [mmol/l]	1,0	1,4	1,3	0,8
Beatmungsparameter				
V_T [ml]	510	419	372	470
VT/ PBW [ml/kg]	6,8	7,0	4,7	5,9
Atemminutenvolumen [l/min]	12,6	8	9,8	17,1
Atemfrequenz [min-1]	24	26	26	34
PEEP [mbar]	12	14	8	10
Peak pressure	25	33	30	33
FiO₂	0,55	1,00	0,50	0,45
Inspirationsdruck (Pinsp) [mbar]	28	18	22	
Driving pressure [mbar]	13	19	22	23

*SOFA GCS Subscore: ein Glasgow Coma Scale von 15 wurde bei fehlenden Daten angenommen

9 Diskussion

9.1 Vor- und Nachteile des ADVOS Systems

ADVOS verfolgt einen speziellen minimalinvasiven Ansatz der CO₂ Elimination, der möglichst kreislaufschonend und mit einem herkömmlichen Dialysekatheter ohne Gefäßchirurgie machbar ist. Eine extrakorporale Verwendung von einem Blutvolumen von 100-400 ml/min entspricht im Vergleich circa 2-8 % des Herzzeitvolumens, das pro Minute auch durch die Lunge fließt, wenn man von einem bei einem Herzminutenvolumen von 5l/ min ausgeht.

Dem Ansatz der Einfachheit wird das ADVOS System eingeschränkt gerecht, denn es ist zwar keine chirurgische Anlage des Katheters nötig, jedoch benötigt das System speziell geschultes Personal für die Durchführung der Behandlung. Es kann durch das Fehlen eines Membranoxygenators nicht wie bei der ECMO simultan das Blut oxygeniert werden, jedoch reduziert sich auf der anderen Seite durch das Fehlen einer Gasphase das damit assoziierte Risiko von Komplikationen.

Trotz Limitation bietet das ADVOS System die Möglichkeit Organersatzverfahren im Konzept der MOV-Unterstützung zu kombinieren – das Konzept scheint eine schlüssige Option im Vergleich zur Unterstützung mit der simultanen Anwendung eines CRRT und eines ECCO₂R Systems mit zwei eigenen extrakorporalen Kreisläufen.

9.2 Vergleich von ADVOS mit anderen Systemen

Derzeit ist kein vergleichbares zugelassenes kombiniertes System mit einer Albumindialyse auf dem deutschen Markt, mit dem eine simultane Unterstützung mehrerer Organsysteme möglich ist. Jedoch konnte eine Machbarkeit der simultanen Anwendung von ECOO₂R in Kombination mit CRRT in multiplen Studien gezeigt werden (Schmidt et al., 2018, Husain-Syed et al., 2020, Chen et al., 2021, Nentwich et al., 2019, Giraud et al., 2021).

Wie schon im Kapitel 5.3 erwähnt, wurden unterschiedliche ECOO₂R Systeme getestet, mit denen eine ultra-protective Beatmung durch die CO₂ Elimination möglich war. Bei Hemolung liegt der Blutfluss bei 350 und 550 ml/min (Fanelli et al., 2016), bei

PrismaLung bei 400 - 450 ml/min (Schmidt et al., 2018), das DeCAP System (Hemodec, San Pietro Vimiano, Italien) verwendet Blutflüsse von 191 bis 422 ml/min (Terragni et al., 2009). Das ADVOS System in der Studie wurde mit Blutflüssen von minimal 100 ml/min bis maximal 400 ml/min betrieben. Bei höheren Einstellungen z.B. dem Maximum von 400ml/min ist der Blutfluss des ADVOS Systems somit vergleichbar hoch mit denen anderer ECCO₂R Systemen.

Der Ansatz, der mit dem ADVOS System verfolgt wird, ist beide Verfahren in einem System mit nur einem Kreislauf zu vereinen. Die Säure-Base-Dysbalance, zu denen die Hyperkapnie gezählt wird, stellt bereits eine Indikation für die Verwendung der ADVOS Therapie dar.

9.3 CO₂ Elimination und abhängige Faktoren

Die Ergebnisse zeigen die Machbarkeit der CO₂ Elimination durch das ADVOS System bei Patienten mit ARDS und einem Multiorganversagen. Bei den Patienten lag aufgrund es ARDS eine Eliminationsstörung des CO₂ vor. Bei Betrachtung aller Einzelmessungen wurden mittels des Dialysats flüssigkeitsgebunden im Median 32,9 (IQR 15,9-66,3) ml/min CO₂ bei einem medianen Blutfluss von 200 min/min entfernt. Bei einer Steigerung des Blutflusses auf 400 ml/min konnten im Median 83,5 (IQR 41,7 -120,0) ml/min entfernt werden.

Um das Konzept der CO₂ Elimination durch das ADVOS System zu validieren, wurden Messungen des pCO₂ vor und nach dem Auslass des Dialysators durchgeführt. Hierbei zeigt sich im t-Test für verbundene Stichproben (n=446 Messungen) ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001^{***}$) zwischen dem Einlass mit einem pCO₂ von 57,7 (IQR 48,0- 67,5) mmHg und Auslass pCO₂ von 23,4 (IQR 19,2- 29,0) mmHg.

Die in-vitro Daten des ADVOS Systems legen nahe, dass die Eliminationskapazität von verschiedenen Faktoren abhängig ist (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019)

1. pCO₂ des Patienten (je höher der Ausgangswert, desto mehr CO₂ Entfernung)
2. Blutfluss (je höher, desto mehr CO₂ Entfernung)
3. Dialysat Komposition

Im Laborversuch zeigte sich ein Zusammenhang der Höhe CO₂- Eliminationsrate mit dem pCO₂ des Blutes vor der Behandlung (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). Auch in den Korrelationsanalysen der klinischen Daten, die den Zusammenhang zwischen dem pCO₂ der Patienten und der Eliminationsrate analysieren, zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang (Spearman $r=0,542$, $p<0,0001$).

Die Zusammensetzung des Dialysats stellte ebenfalls eine weitere Komponente dar. Diese Komponente konnte bereits in einer kleineren Subgruppe bei einer Studie gezeigt werden (Fuhrmann et al., 2020). Im ADVOS System wird das Dialysat erst im System aus zwei Komponenten, bestehend aus Säuren und Basen, gemischt und somit sind Dialysat-pH Wert und Na₂CO₃ Wert variabel. Der pH-Wert des Dialysats kann im Bereich von 7,2 - 10,0 verändert werden (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). In der Korrelationsanalyse zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dialysat-pH und CO₂ Elimination (Spearman $r=0,528$, $p<0,0001$).

Standardmäßig wird für das ADVOS System das Dialysat BC-Bic-20 (20 mmol/l Na₂CO₃) verwendet. Durch ein kohlenstoffärmeres Dialysat BC-Bic-10 (10 mmol/l Na₂CO₃ enthalten) oder BC-Bic-0 (keine Na₂CO₃ enthalten) konnte in vitro gezeigt werden, dass die Eliminationskapazität erhöht werden kann. In den in-vitro Versuchen zeigte sich eine Elimination von 142 ml/min CO₂ bei der Verwendung von BC-Bic0 und einem Dialysat pH von bis 10 und einem Blutfluss von 400 ml/min (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). In dieser Studie wurde nur in einem Pilotversuch (n=51) in der COVID-19 Gruppe die Reduktion des Bicarbonat-Gehalts der Dialysatflüssigkeit von BC-Bic 20 auf BC-Bic 10 und in einem weiteren Schritt bei derselben Messung auf BIC 0 verändert. Bei diesen Messungen (n=51) zeigt sich am Ende eine CO₂ Entfernungsrates im Median von 96 (IQR 70,7-111,3) ml/min.

Die vorliegende Studie zeigte eine starke signifikante Korrelation zwischen Blutfluss und CO₂ Elimination (Spearman $r=0,675$, $p<0,0001$). Ein Zusammenhang zwischen Blutfluss und pCO₂ wurde bereits in einer Subgruppe mit ARDS Patienten einer Studie beschrieben (Fuhrmann et al., 2020). Im in-vitro Versuch mit Schweineblut konnte bei einem Konzentratfluss von 160 ml/min, einem Blutfluss von 400 ml/min sowie einem Dialysat-pH von 9,0 77 ± 22 ml/min CO₂ entfernt werden (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). In der vorliegenden klinischen Studie wurde bei einem Konzentratfluss von

160ml/min, einem Blutfluss von 400 ml/min und einem vergleichbaren Dialysat-pH von 8,8 (IQR 8,6-9,0) eine mediane Eliminationsrate von 83,5 (IQR 41,7 -120,0) erreicht. Bei einer Änderung des Blutflusses auf 200 ml/min zeigte sich in-vitro eine CO₂ Eliminationsrate von 35 ml/min und bei einem Blutfluss von 100 ml/min eine CO₂ Eliminationsrate von 19 ml/min (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). In dieser Studie konnten bei einem Dialysat-pH von 8,6 (IQR 8,5-8,7), einem Konzentratfluss von 160 ml/min und einem Blutfluss von 200 ml/min im Median 50,8 (IQR 29,4-73,6) ml/min CO₂ entfernt werden. Ein Dialysat-pH von 8,2 (IQR 8,0-8,4) und Blutfluss von 100 ml/min und sonst gleichbleibenden Parametern resultierte in eine Eliminationsrate von 15,1 (IQR 8,24-17,7) ml/min.

Weiterhin konnten, neben pCO₂, Blutfluss und Dialysat-Zusammensetzung, durch die klinischen Daten der Patienten weitere Parameter identifiziert werden, die im Zusammenhang mit der CO₂ -Eliminationsrate stehen. In den Korrelationsanalysen zeigt sich der stärkste Zusammenhang der CO₂ Eliminationsrate in absteigender Reihenfolge mit:

1. Blutfluss
2. Anionenlücke (inverser Zusammenhang)
3. pCO₂
4. Dialysat-pH
5. HCO₃
6. Base Excess
7. pH-Wert (inverser Zusammenhang).

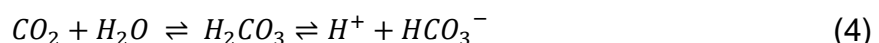
In der Korrelationsanalyse zeichnete sich ein starker inverser Zusammenhang zwischen der CO₂ Elimination und der Anionenlücke ab (Spearman $r = - 0,575$, $p < 0,0001$). Die Anionenlücke berechnet sich bekannterweise durch die Formel:

$$\text{Anionenlücke [mmol/l]} = ([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) \quad (3)$$

Liegt ein erhöhtes Bicarbonat im Vergleich zu den Kationen vor, so ergibt sich demnach eine erhöhte negative Anionenlücke. Die Anionenlücke eignet sich im Vergleich zur Angabe des HCO₃, um nicht nur eine quantitative Zahl des vorhandenen gleichzeitig HCO₃, sondern auch um das Verhältnis zu den Kationen und Anionen

anzugeben. Bei einer hyperkapnischen Azidose kommt es durch den Überschuss an Bicarbonat zu einer negativen Anionenlücke. Der Zusammenhang kann durch das Modell von Stewart (oder auch die physiochemische Methode genannt) erklärt werden (Stewart, 1978). Nach dem Modell von Stewart baut sich das Equilibrium des Säure-Base-Haushalt durch die abhängigen Variablen, HCO_3 , H^+ , die die Parameter der Henderson-Hasselbalch-Gleichung darstellen, und drei unabhängigen Komponenten pCO_2 , Gesamtkonzentration der schwachen Säuren (z.B. Albumin) und durch die Differenz starker Ionen (Strong ion Differenz, SID) auf (Stewart, 1978, Stewart, 1983, Rehm et al., 2004). Nach dem chemischen Modell ist eine Änderung der abhängigen Variablen mit einer Änderung der unabhängigen Variablen verbunden. Das Konzept beruht auf dem Prinzip der chemischen Elektroneutralität (Morgan, 2009). Auch die Anionenlücke baut auf diesem Konzept auf, berücksichtigt jedoch sowohl schwache als auch starke Ionen, trotzdem stellt die Anionenlücke einen Parameter da, um das Gleichgewicht der Ionen mit einem klinischen Routineparameter darzustellen.

Die Korrelationsanalyse zeigt zudem einen Zusammenhang zwischen HCO_3 und CO_2 -Elimination (Spearman $r=0,527$, $p<0,0001$). Dieser Zusammenhang ergibt sich daraus, dass es im Körper beim Vorliegen einer hyperkapnischen Azidose zu einem chemischen Equilibrium und damit zu einem vermehrten Vorliegen von HCO_3 kommt. Die kann durch die Henderson-Hasselbalch- Gleichung erklärt werden:



Denn je mehr CO_2 vorhanden ist desto mehr HCO_3 wird gebildet, um das physiologische Equilibrium zu erhalten.

In der Korrelationsanalyse ergibt sich ein Zusammenhang zwischen Base Excess und CO_2 Elimination (Spearman $r=0,436$, $p<0,0001$). Der Base Excess gibt die Menge an, wie viel Säure oder Base zugesetzt werden muss, um wieder ein physiologisches Equilibrium herzustellen. Ein positiver Base Exzess ist gleichbedeutend mit einem Überhang an Basen. Der Zusammenhang lässt sich somit erklären, dass es beim Vorliegen von Basen (viel HCO_3) zu einer verbesserten CO_2 - Elimination in Form von Bicarbonat kommt.

Der Zusammenhang zwischen pH-Wert und CO₂ Elimination wurde untersucht, da die Dissoziation des HCO₃⁻ pH-Wert-abhängig ist und sich in-vitro bereits ein Zusammenhang zeigte. Es zeigt sich ein schwacher inverser Zusammenhang Wert (Spearman Korrelation -0,193, p=0,0001) zwischen CO₂ - Entfernungsrates und pH-Wert, das heißt je niedriger der pH-Wert, desto mehr CO₂ wird entfernt. Eine mögliche Erklärung ist erhöhte Differenz des pH-Werts im ersten im Vergleich zum zweiten Kreislauf mit dem Dialysat. Der Gradient der H⁺-Ionen geht in Richtung Dialysat und zieht durch die Ladung das Bicarbonat mit ins Dialysat.

9.4 Bisherigen Kriterien zum Beginn einer CO₂- Eliminationstherapie

Bisher gibt es keine detaillierten Kriterien für den Beginn einer ADVOS Therapie bei isoliert vorliegendem ARDS mit Organversagen ohne zusätzliches Organversagen anderer Ursache. Im Rahmen der ersten COVID-19 Behandlungen wurde diese somit früher als letzte Rescue Therapie begonnen, als bei dem Patienten ohne COVID-19, diese wurden häufig wegen einer gleichzeitig bestehenden renalen oder hepatischen Erkrankung behandelt, da es in diesen Fällen klarere Vorgaben für den Therapiebeginn gibt.

In aktuellen Studien liegt die Sterblichkeit bei COVID-19 Patienten unter ECMO Therapie in Deutschland bei 68-73% bei steigender Mortalität mit höherem Alter (Karagiannidis et al., 2021b, Karagiannidis et al., 2021a). Diese hohe Sterblichkeit ist auch bei der Kohorte dieser Studie mit ADVOS Therapie zu beobachten – die ICU-Gesamtmortalität liegt bei 77,8%, wobei die ICU- Mortalität in der Subgruppe der COVID-19 Patienten bei 55,6% liegt. In Studien beträgt Sterblichkeit beatmeter COVID-19 Patienten unter Dialyse bei 73 % (Karagiannidis et al., 2020).

Ein interessanter Aspekt, der beiden extrakorporalen Verfahren in diesem Fall gemein ist – der ECMO und dem ADVOS System, ist nicht nur die erhöhte Mortalität, sondern auch, dass beide Verfahren als ultimo ratio oder Rescue-Verfahren angewandt werden. Diese Tatsache wird von Bein et al. als eine der Hauptursachen für die hohe Mortalität unter den ECMO Verfahren gesehen (Bein et al., 2022). Durch die fehlende Definition des spezifischen Behandlungsziels im Rahmen einer ultima ratio Therapie oder Rescue Therapien fehlt die Reglementierung einer Übertherapie. Das ultimo ratio Prinzip besagt, dass die Therapie erst nach dem Versagen aller anderen Therapieoptionen angewandt wird. Im Prinzip kommen diese Therapien erst dann zur

Anwendung, wenn der Patient droht zu versterben und alle Optionen ausgeschöpft sind. Diese Art der Therapie kann somit auch bei vager Indikationsstellung angewandt werden und durch das Fehlen von Kontraindikation, die die Patienten vor einer Übertherapie schütze, somit auch den Sterbeprozess prolongieren. Demnach ergibt sich für beide Systeme – ECMO und auch für das ADVOS System die Fragen nach konkreten Indikationen und mit diesen verbundenen Behandlungszielen. Dies würde auch beinhalten, das System früher zum Einsatz zu bringen und somit einen einzusetzen, bevor ein irreversibler Schaden eingetreten ist. Es ist anzunehmen, dass der verspäteter Therapiebeginn zu einer erhöhten Mortalität führt (Karagiannidis et al., 2022, Riera et al., 2022). Eine retrospektive Studie zur ECMO Therapie, während der COVID-19 Pandemie legen nahe, dass ein früher Beginn der Therapie in Relation zum Symptombeginn des ARDS die Sterblichkeit verringern könnte (Riera et al., 2022). Dass der Aspekt des früheren Therapiebeginns auch entscheidend für die ADVOS Therapie ist, zeigt der auch in der Registerstudie (ADVOS Therapien bei Multiorganversagen anderer Ursache) gezeigt Zusammenhang in der Regressionsanalyse zwischen SOFA Score und Mortalität (Fuhrmann et al., 2021). Dieser Zusammenhang legt nahe, dass die Therapie mit ADVOS im früheren Stadium des Krankheitsverlaufs einen größeren Benefit für das Outcome des Patienten hat. Wie für die ECMO Therapie müssen für die ADVOS Therapie bei ARDS Kriterien definiert werden (Bein et al., 2022).

Der Schweregrad der Erkrankung wurde weiterhin durch den APACHE II, SOFA, SAPS II und den MELD Score erfasst: APACHE II 18,5 (IQR 16,5-22,5), SOFA 11 (IQR 9-15), SAPS II 40 (IQR 32-51), MELD 21,6 (IQR 14-32). Dies verdeutlicht den schlechten Allgemeinzustand und den Schweregrad der Erkrankung der Patienten.

Dieser Aspekt der ultimo ratio bzw. Rescue Therapie Behandlung schlägt sich auch in den Daten der Studie wieder, da viele Patienten während der letzten Behandlung oder kurze Zeit später aufgrund von Therapielimitierung versterben, sind die Parameter der Patienten zu diesem Zeitpunkt schlecht. Aus diesem Grund wurde häufig der Unterschied zwischen der Baseline und den Parametern nach der ersten Einzelbehandlung herangezogen, um die Daten nicht durch den insgesamt schlechten Zustand zu verzerren.

9.5 Rolle des Patientenguts - Unterschiede zwischen COVID-19 und nicht-COVID-19

Das COVID-19-assoziierte ARDS zum derzeitigen Stand keine Sonderform des ARDS dar. Dennoch wurden die beiden Gruppen nicht grundlos separat betrachtet. Die Werte vor und nach dem Dialysator zeigen in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion des pCO_2 , des HCO_3 und eine Reduktion der Azidose (Erhöhung des pH-Wertes). Bei der Diskussion im vorhergegangenen Kapitel, wurde die ADVOS Therapie bei den COVID-19 Patienten zu Beginn der COVID-19 Pandemie mit einer viel weiter gestellten Indikation angewandt. Durch die Durchführung als Rescue Therapie oder ultimo ratio, gab es keine festen Kriterien bzw. fehlte ein konkret festgelegtes detailliertes Behandlungsziel für den Start der Therapie im Vergleich zur Nicht-COVID-19 Gruppe.

In diesem speziellen Fall hat dies den Vorteil, dass die Therapie schon ohne erhöhte Leber- oder Nierenwerte im Sub-SOFA Score, somit ohne zusätzliche Indikation zu einem ARDS, gestartet wurde. Nur 11% der COVID-19 Gruppe haben eine Leberzirrhose, bei der Nicht-COVID-19 Gruppe sind es 56%. In der Gruppe der Nicht-COVID-19 Patienten haben die Patienten häufig eine dekompensierte Form der Leberzirrhose, was durch die erhöhte Anzahl an Patienten mit Aszites (78%) und Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie (22%), sowie durch den im Vergleich signifikant erhöhten Sub-SOFA Score Leber und Sub-SOFA Score Gerinnung deutlich wird. Somit ergibt die Subgruppe der COVID-19 Patienten ein homogeneres Patientengut, bei dem die Therapien in einem früheren Stadium des Multiorganversagen gestartet wurde, was am insgesamt signifikant niedrigeren SOFA-Score deutlich wird (10 vs. 15; $p=0,008^{**}$). Dies könnte auch eine mögliche Erklärung für das höhere prozentuale Gesamtüberleben in der Gruppe der COVID-19 Patienten bieten, da ein niedriger SOFA Score mit einer geringeren prädiktiven Mortalität vergesellschaftet ist. Im Rahmen der ECMO Therapie zeigt sich in einer retrospektiven Studie eine mit steigendem Alter deutlich erhöhte Mortalität und somit leiten die Autoren eine relative Kontraindikation der Therapie für Patienten über 65 Jahren ab (Riera et al., 2022).

Aktuell ist der optimale Zeitpunkt des Therapiebeginns extrakorporaler Therapien, um die Sterblichkeit bei einem ARDS verringert, noch unklar. Dieser muss durch

Parameter bzw. Scores klar definiert werden. Die Daten dieser Studie legen nahe, dass der optimale Behandlungszeitpunkt früher in Relation zum Symptombeginn erfolgen sollte, z.B. bei Beginn der invasiven Beatmung in Kombination mit dem Versagen eines Organs erfolgen sollte. Eine aktuelle ADVOS Register-Studie konnte in Regressionsanalysen einen Zusammenhang zwischen dem SOFA-Score und dem Outcome ermittelt werden (Fuhrmann et al., 2021).

9.6 Effekte durch die Dialyse und durch den pH-Ausgleich

Im in-vitro Versuch war es möglich, eine Azidose innerhalb einer Stunde auszugleichen. Der Dialysat-pH zeigte sich hierbei als Hauptparameter für die Korrektur einer Azidose und die Regulation des Säure-Base-Haushalts (Perez Ruiz de Garibay et al., 2019). Messung vor und nach dem Dialysator konnten den Effekt des ADVOS Systems belegen. Während der 446 Einzelmessungen konnte im Vergleich von Ein- zu Auslass des Dialysators eine Zunahme des pH-Wertes von 7,37 auf 7,66 gezeigt werden. Zeitgleich kommt es zu einer signifikanten Änderung des pH-Werts der Patienten ($p = 0,0001^{***}$) von 7,26 (IQR 7,16- 7,35) auf 7,41 (IQR 7,33- 7,42) nach der ersten Einzelbehandlung im Vergleich zum medianen Baseline pH-Wert. In der einfaktoriellen ANOVA, die durchgeführt wurde, um den Verlauf der ersten drei Behandlungen aufzuzeigen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Baselinewert und den Werten nach der ersten Einzelbehandlung ($p=0,016^*$), sowie zwischen den Baseline Werten und dem Ende der dritten Behandlung ($p=0,03^*$). Die Ergebnisse der signifikanten Reduktion von H^+ und dem Ausgleich der von Azidosen decken sich mit den Daten von vorhergehenden ADVOS Studien (Fuhrmann et al., 2021, Perez Ruiz de Garibay et al., 2019, Acharya et al., 2022, Huber et al., 2020).

9.7 Sicherheit des ADVOS Systems

Im Verlauf der Behandlung sind die hämodynamischen Parameter sowie die Laborparameter stabil. Im Schweinmodell zeigte sich, dass die Tiere, denen eine ADVOS Therapie zugeführt wurde, einen höheren mittleren arteriellen Mitteldruck zeigten (Al-Chalabi et al., 2017). Klinisch zeigte sich hingegen keine signifikante Änderung und auch bei den Noradrenalin-Dosierungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Bei allen 223 Behandlungen mussten insgesamt 35 Einzelbehandlungen abgebrochen werden. Wie in vergangenen Studien zeigte sich eine entsprechend Abbruchrate der Einzelbehandlungen und es kam zu keiner schwergradig ungewünschten Nebenwirkung in Verbindung mit dem ADVOS System. Somit stellte das System insgesamt eine sichere Therapie dar (Fuhrmann et al., 2021, Fuhrmann et al., 2020, Huber et al., 2020, Acharya et al., 2022, Falkensteiner et al., 2020).

9.8 Organunterstützung von Niere und Leber

Durch die erste Einzelbehandlung des ADVOS System konnte Kreatinin von 1,4 (IQR 0,8 – 2,2) mg/dl auf 0,8 (IQR 0,5- 1,1) mg/dl ($p = 0,001^{***}$) signifikant gesenkt werden. Im Vergleich vom Baselinewerte zur den Werten nach der letzten Behandlung konnte das Kreatinin ebenfalls signifikant von 1,4 (IQR 0,8 – 2,2) mg/dl auf 0,7 (IQR 0,48-1,0) mg/dl ($p=0,001^{***}$) reduziert werden. BUN konnte in der ersten Einzelbehandlung von 31,0 (IQR 22,5- 50,0) mg/dl auf 13,5 (IQR 8,3- 23,0) mg/dl ($p=0,003^{**}$) gesenkt werden. Vergleicht man den Baselinewert des BUN von 31,0 (IQR 22,5- 50,0) mg/dl mit dem Wert nach der letzten Behandlung mit 21,0 (IQR 12,0- 30,3) mg/dl, ergibt sich ebenfalls eine signifikante Differenz ($p=0,036^{**}$). Diese Daten decken sich mit zuvor durchgeführten Studien (Fuhrmann et al., 2020, Huber et al., 2017, Falkensteiner et al., 2020, Kaps et al., 2021, Fuhrmann et al., 2021, Acharya et al., 2022). In der vorliegenden Studie lag mit einem medianen Wert des Bilirubins von 1,7 mg/dl eine leichte Dysfunktion der Leber vor (nach SOFA Score). In der vorliegenden Studie konnte keine signifikante Senkung des Bilirubins gezeigt werden. Eine Studie konnte jedoch zeigen, dass die Elimination des Bilirubins abhängig von der Konzentration des Bilirubins im Serum ist (Fuhrmann et al., 2020), was eine Erklärung für die Fehlende Senkung darstellt. In den Studien, die eine signifikante Elimination von Bilirubin durch die ADVOS Therapie zeigen konnten, fanden sich höhere Baseline Bilirubin Werte im Serum (Fuhrmann et al., 2020, Fuhrmann et al., 2021, Falkensteiner et al., 2020, Huber et al., 2017).

Um weiteren Faktoren zu bestimmen, die in Zukunft dabei helfen können, den optimalen Therapiebeginn der ADVOS Therapie bei ARDS Patienten zu bestimmen wurden zusätzlich Messungen des Thermodilutionsverfahrens betrachtet und hierbei wurden der Parameter des extrakorporalen Lungenwassers (ELWI) und der Pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI) untersucht. Diese bieten eine

vielversprechende Möglichkeit schnellen Differenzierung zwischen einem Ödem kardiogener Ursache und nicht-kardiogener Ursache und somit der Diagnosestellung des ARDS, welches ein pulmonales Ödem nicht-kardiogener Ursache voraussetzt. Ist der Wert des ELWI über 10 ml/kg erhöht, so ist ein Hinweis auf ein pulmonales Ödem verursacht durch erhöhte Permeabilität. Werte über 15ml/kg weisen auf ein schweres ARDS hin (Tagami and Ong, 2018).

Das extrakorporale Lungenwasser (ELWI) zeigte eine Abnahme im Verlauf der ersten drei Einzelbehandlungen, die jedoch nicht signifikant ist. Im Median war der ELWI zu Baseline mit 20 (IQR 14-23) ml/kg und am Ende aller Behandlungen mit 14 (IQR 9,5-19,0) über die Norm von ≤ 7 ml/kg erhöht. Im Mann-Whitney U-Test für verbundene Stichproben zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Als Einschränkung ist zu nennen, dass am Ende der letzten Einzelbehandlung nur wenige Messungen vorhanden waren (n=5).

Der Pulmonalvaskuläre Permeabilitätsindex (PVPI), der das Verhältnis zwischen extra- und intravasaler Flüssigkeit misst, wird häufig in Verbindung mit dem ELWI verwendet, um die Ursache des pulmonalen Ödems weiter einzugrenzen. Bei einem PVPI >3 geht man einer erhöhten vaskulären Permeabilität aus, <2 ist die Permeabilität normal (Tagami and Ong, 2018). Bei Baseline lag der PVPI im Median bei 2,7 (IQR 2,0-3,7) und zum Ende der ersten Behandlung bei 1,9 (IQR 0,8-2,3). Hier zeigt sich im Mann-Whitney U-Test für verbundene Stichproben kein signifikanter Unterschied.

9.9 Mortalität

Aufgrund der geringen Fallzahl können keine repräsentativen Angaben zur Mortalität gemacht werden, dennoch wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Subgruppen untersucht. Es zeigt sich eine Tendenz des höheren Gesamtüberleben in der COVID-19 Gruppe mit 44% zu 0%, allerdings unterscheiden sich die Überlebensraten im Kaplan-Meier-Verfahren nicht signifikant.

9.10 Ultra-protective Beatmung– die ADVOS Zukunft?

Bei der Analyse der ersten Einzelbehandlung, die aufgrund der Kontinuität der weiteren Behandlungen mit nur kurzer Pause die Behandlung mit repräsentativen Differenzen ist, zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei den Beatmungsparametern. Im Vergleich zur Baseline kann das AZV/ kg PBW von median 6,89 ml/kg PBW auf 4,75 ml/kg PBW signifikant ($p < 0,001^{***}$) gesenkt werden. Die mittlere Differenz beträgt dabei -1,94 ml/kg PBW. In der einfaktoriellen ANOVA zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Baselinewerten und den Messungen nach der ersten Einzelbehandlung ($p = 0,02^*$).

Die Plateaudrücke weisen keinen signifikanten Unterschied vor und nach der Behandlung auf. Nach den Einzelbehandlungen liegt der Plateaudruck im Median bei 32,0 mbar. In der COVID-19 Gruppe beträgt der Spitzendruck nach der ersten Einzelbehandlung im Median 27,0. Die Senkung des Spitzendrucks war jedoch nicht signifikant. Das AZV konnte im Mittel um -49,3 ml gesenkt werden und lag vor der ersten Behandlung im Median 466 (IQR 405- 510) ml und nach der ersten Einzelbehandlung 380 (IQR 336-475) ml. Das Atemminutenvolumen konnte ebenfalls um -1,4 l/min signifikant reduziert werden (Baseline 10,8 l/min vs. 9,5 l/min⁻¹).

Von einer protektiven Beatmung spricht man bei einem AZV/kg PBW von 6ml/kg PBW und einem Plateaudruck von ≤ 30 cmH₂O ($\leq 29,42$ mbar) (Acute Respiratory Distress Syndrome et al., 2000). Die protektive Beatmung hat im Vergleich zur Beatmung mit höheren AZV eine verringerte Mortalität und kann die Anzahl der beatmungsfreien Tage erhöhen (Acute Respiratory Distress Syndrome et al., 2000). Das AZV konnte in allen Gruppen und Subgruppe signifikant gesenkt werden. Die Kriterien einer protektiven Behandlung konnten nach dem Ende der ersten Einzelbehandlung jedoch nur vollständig für die COVID-19 Gruppe erfüllt werden, da hier am Ende der Behandlung der Plateaudruck im Median bei 27,0 mbar lag (dies entspricht 27,5 cmH₂O) und eine protektive Beatmung war somit möglich. In der Analyse aller Patienten nach der ersten Behandlung liegt der mediane Plateaudruck mit 32,0 mbar (32,6 cmH₂O) knapp über dem Plateaudruck von ≤ 30 cmH₂O.

Der Ansatz der ultra-protektiven Beatmung sieht ein AZV/PBW von 3-4ml/kg PBW und einen Plataudruck von ≤ 30 cmH₂O (Combes et al., 2019) vor. Diese Arbeit zeigt, welche Faktoren für die CO₂ Eliminationskapazität relevant sind. Weitere Studien müssen zeigen, ob durch die Eliminationskapazität des ADVOS Systems gezielt die Druck-induzierte Schädigung der Lunge reduziert werden kann. Wie in Kapitel 9.2 bereits aufgezeigt, haben andere ECOO₂R Systeme ähnlich hohe Blutflüsse wie das ADVOS System bei höherer Einstellung. Betrachtet man das mathematische Modell von Leypoldt et al. so wird deutlich, dass zum Erreichen einer ultra-protektiven Behandlung CO₂ Eliminationsraten um ca. 90-100 ml/min angestrebt werden müssen (Leypoldt et al., 2020).

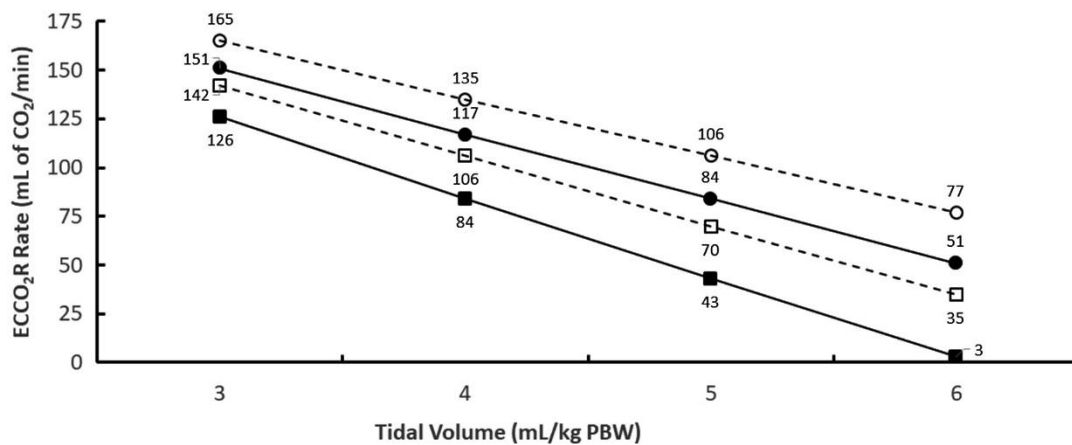


Abbildung 25: Mathematisches Modell vom Leypoldt et al zur Berechnung der CO₂ Elimination (Leypoldt et al., 2020)

Quelle: Leypoldt, J. K., et al. (2020). "Extracorporeal carbon dioxide removal requirements for ultraprotective mechanical ventilation: Mathematical model predictions." *Artificial Organs* 44(5): 488-496.

Durch mathematisches Modell (Leypoldt et al., 2020) berechnete CO₂-Eliminationsraten, die benötigt werden, um bei einem pCO₂ 46 mm Hg (gefüllte Symbole, durchgezogene Linie) und 40 mmHg (nicht gefüllte Symbole, gestrichelte Linie) ein bestimmtes Atemzugvolumen zu erreichen und dies bei einer Atemfrequenz von 20,8/min (Kreise) und 26/min (Rechtecke).

Dies legt nahe, dass mit einer Optimierung der Parameter (Veränderungen des Blutflusses, Dialysat-pHs etc.) eine ultra-protektive Beatmung möglich ist. Auch der Parameter der Zusammensetzung des Dialysats scheint ein vielversprechender Ansatz zu sein, der in vitro bereits höhere Eliminationsraten aufwies. Somit könnte der pulmonale Stress weiter reduziert und der Circulus vitiosus der Multiorganschädigung des ARDS unterbrochen werden.

Das System stellt jedoch mit seiner Eliminationskapazität weiterhin ein unterstützendes Verfahren dar, kann aber die Lunge nicht ersetzen. Insgesamt fehlen genauere Daten in Bezug auf die Pathophysiologie des Multiorganversagen und des ARDS bezüglich der Rolle der CO₂ Akkumulation und der respiratorischen Azidose im Krankheitsgeschehen.

9.11 Limitationen

Die Interpretation der Daten zur Sicherheit und Machbarkeit sind limitiert durch die geringe Anzahl an Patienten, durch das Fehlen einer Kontrollgruppe und die Durchführung der Datenanalyse in nur einem Zentrum. Aus diesem Grund können keine repräsentativen Aussagen zur Mortalität gemacht werden. Zusätzlich wurde die Therapie bei Patienten in einem bereits schlechten Allgemeinzustand mit schwerer Erkrankung und mit einem SOFA von 11,5 begonnen. Nach Raith et al. kann bei diesem SOFA Score auf eine prädiktiv hohe Mortalität von 40-50% (Raith et al., 2017) geschlossen werden.

Wie auch schon bereits diskutiert ist die ultima ratio bzw. Rescue Behandlung auf der einen Seite eine Freiheit und Chance das ADVOS System anzuwenden, aber andererseits birgt es die Gefahr der Übertherapie und verdeckt durch das fehlende sichere Therapieziel die Zahlen hinsichtlich der Mortalität.

Die Ergebnisse der Studie sind durch die multiplen Vorerkrankungen eingeschränkt, die die Studie mit möglichen Störvariablen beeinflussen. Dies ist naheliegend, dass beim Einsatz eines Systems, das zur Behandlung des Multiorganersatzes eingesetzt wird, auch multiple Schädigungen vorliegen. Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn und das Patientengut das von der Therapie profitiert, ist zusätzlich noch nicht determiniert. Zu Zeitpunkt des Therapiebeginns könnte, wie bereits diskutiert, die Lunge durch das Barotrauma der Beatmung möglicherweise schon stark geschädigt sein.

10 Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie das erste Mal an einem größeren Kollektiv gezeigt werden, dass die Elimination von CO₂ durch das ADVOS System bei diesem Studienkollektiv mit ARDS Patienten und Patienten mit einem Multiorganversagen machbar ist. Die maximale Entfernung zeigte sich bei einem Blutfluss von 400 ml/min, es konnte effizient 83,5 (IQR 41,7 -120,0) ml/min CO₂ entfernt werden. In der Zusammenfassung der Messpunkte zu Beginn und zum Ende der Behandlung wurden bei einem Blutfluss von 200 (100-300) ml/min im Median 32,9 (IQR 15,9- 66,3) ml/min CO₂ entfernt. Das System arbeitet mit flüssigkeitsgebundenem CO₂, demnach ohne eine Membranlung und ohne eine Gasphase des Kohlenstoffdioxids. Während der ersten 24-Einzelbehandlung kam es zu einer Korrektur des Säure-Base-Haushalt, wobei das Kreatinin und BUN im Verlauf der ersten Behandlung signifikant gesenkt werden konnten. Die Ergebnisse legen nahe, dass das ADVOS System sich zur Therapie bei Patienten mit einem ARDS, die ein Carboxylierungsproblem haben, eignet.

Im Rahmen dieser Studie wurde die Machbarkeit der CO₂ Elimination im klinischen Setting bei einem Patientenkollektiv gezeigt. Um das Konzept zu überprüfen, wurden Messungen am Ein- und am Auslass des Dialysators vorgenommen. Hier zeigte sich signifikante Unterschiede von pH, pCO₂ und HCO₃. Darüber hinaus konnten Faktoren, die die CO₂ Elimination beeinflussen klinisch analysiert werden. In-vitro Analysen hatten zuvor gezeigt, dass die Effektivität der CO₂ Elimination von Blutfluss, pCO₂ und Dialysat-Zusammensetzung abgängig ist. Die Analyse der Daten zeigt, dass die CO₂ Elimination statistisch signifikant mit den Faktoren in absteigender Stärke korreliert:

1. Blutfluss
2. Anionenlücken
3. pCO₂
4. Dialysat-pH
5. HCO₃
6. Base Excess
7. pH-Wert

Zudem konnte in einem Pilotversuch mit einigen Messung (n=51) gezeigt werden, dass unter der Verwendung eines Dialysats mit weniger oder keinem Natriumbicarbonat die CO₂ Eliminationskapazität weiter gesteigert werden konnte.

Die beiden Subgruppen der COVID-19 Patienten und der Nicht-COVID-19 Patienten wurden miteinander verglichen. Die COVID-19 Patienten wurden häufig im Rahmen einer ultimo-Ratio oder Rescue Therapie behandelt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied im SOFA Score und im Gesamtüberleben. Durch die Durchführung als ultimo-Ratio oder Rescue Therapie fallen strenge Kriterien weg und die Patienten können die Therapie schon in einem früheren Stadium des Multiorganversagens erhalten, wie an dem signifikant niedrigeren SOFA Score deutlich wird. In der ADVOS Registerstudie mit anderen Indikationen zum Multiorganersatz zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen SOFA Score und Outcome der Patienten (Fuhrmann et al., 2021). Dies legt nahe, dass die Patienten bei einem geringeren Schweregrad des Multiorganversagens, das heißt bei einem früheren Therapiebeginn von der Therapie profitieren. Die Daten legen nahe, dass das Alter und der SOFA Score als Indikatoren genutzt werden können, um den optimalen Behandlungszeitpunkt der Patienten zu bestimmen (Fuhrmann et al., 2021, Riera et al., 2022, Karagiannidis et al., 2022).

Die Beatmungsparameter konnten während der ersten Einzelbehandlung im Vergleich zur Baseline von median 6,89 ml/kg PBW auf 4,75 ml/kg PBW signifikant ($p < 0,001$) gesenkt werden. Weitere Studien müssen zeigen, ob die CO₂ Eliminationskapazität des ADVOS Systems ausreicht, um eine gezielte ultra-protektive Beatmung möglich machen und ob somit das Barotrauma der Lunge zu vermindert und eventuell auch die Beatmungszeiten verringert werden können. Die Daten zur ersten Behandlung liefern Hinweise, dass eine ultra-protektive Beatmung durch eine Optimierung der Behandlungsparameter des ADVOS System möglich sein sollte.

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berlin Definition ARDS (Force et al., 2012).....	3
Tabelle 2: Einschlusskriterien.....	24
Tabelle 3: Ausschlusskriterien.....	24
Tabelle 4: Patientencharakteristika.....	29
Tabelle 5: Vorerkrankungen der Patienten (n=18).....	30
Tabelle 6: Behandlungsparameter aller Behandlungen (n= 223).	31
Tabelle 7: Mediane CO2 Entfernungsrates bei bestimmten Blutflüssen.....	34
Tabelle 8: Vergleich der Werte vor und nach dem Dialysator (n=446 Einzelmessungen).....	35
Tabelle 9: Zusammenfassung der Spearman Korrelation zwischen Parameter und CO ₂ Eliminationsrate.....	36
Tabelle 10: Laborwerte und hämodynamische Parameter - Vergleich von Baseline zu nach der ersten und zum Ende aller Behandlungen (n=18).	44
Tabelle 11: Basischarakteristika COVID-19 Gruppe und Nicht-COVID-19 Gruppe..	45
Tabelle 12: Sub-SOFA Score - COVID-19 im Vergleich Nicht-COVID-19.	46
Tabelle 13: Behandlungsdaten der Einzelbehandlung im Vergleich COVID-19 Gruppe zu Nicht-COVID-19 Gruppe.....	48
Tabelle 14: Vergleich der Baseline-Werte mit den Werten nach der ersten Behandlung und nach der letzten Behandlung bei der Gruppe der COVID-19-Patienten.	49
Tabelle 15: Vergleich der Baseline-Werte mit den Werten nach der ersten Behandlung und nach der letzten Behandlung bei der Gruppe der Nicht-COVID-19 Patienten.....	50
Tabelle 16: Vergleich der Werte vor und nach dem Dialysator für die Subgruppe COVID-19.....	51
Tabelle 17: Vergleich der Werte vor und nach dem Dialysator für die Subgruppe Nicht-COVID-19.....	51
Tabelle 18: Abgebrochene Behandlungen (n=35) bei allen Einzelbehandlungen (n=223).....	52
Tabelle 19: Analysen zur Mortalität und Faktoren.....	52
Tabelle 20: Baselinewerte der Nicht- COVID-19 Patienten Patient 1 bis 5.....	54
Tabelle 21: Baselinewerte der Nicht-COVID-19 Patienten Patient 6 bis 9.....	55
Tabelle 22: Baselinewerte COVID-19 Patienten Patient 1 bis 5.....	56
Tabelle 23: Baselinewerte COVID-19 Patienten Patient 6-9.....	57

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die ADVOS Kreisläufe (ADVITOS, 2019).....	17
Abbildung 2: Darstellung des Einflusses der ADVOS Therapie auf die Henderson-Hasselbalch- Gleichung.....	20
Abbildung 3: Behandlungszeiträume der ADVOS Behandlung im Zeitstrahl.	26
Abbildung 4: Einlass und Auslass Dialysator.....	27
Abbildung 5: Graphische Darstellung des pCO ₂ vor und nach dem Dialysator für die erste Einzelbehandlung.	32
Abbildung 6: Medianer pCO ₂ mit IQR 25% und 75% der Messungen am Einlass und am Auslass des Dialysators (n=446).	32
Abbildung 7: Häufigkeit der CO ₂ Entfernung [ml/min] bei allen Einzelbehandlungen (n=446).	33
Abbildung 8: CO ₂ Entfernrungsrate bei Zusammenfassung aller Einzelmessungen an Anfang und zum Ende der Einzelbehandlung der COVID-19 Subgruppe (n=274)...	35
Abbildung 9 Graphische Zusammenfassung der Mediane und IQR 25-75% des pH-Wertes, pCO ₂ , HCO ₃ am Einlass und Auslass des Dialysators und die signifikanten Unterschiede zwischen den Messungen	35
Abbildung 10: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden - Zusammenhang zwischen der CO ₂ Entfernung und Blutfluss.....	36
Abbildung 11: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO ₂ Entfernung und pCO ₂	37
Abbildung 12: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO ₂ Entfernung und Dialysat-pH.	38
Abbildung 13: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO ₂ Entfernung und Anionenlücke.	38
Abbildung 14: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO ₂ Entfernung und HCO ₃	39
Abbildung 15: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO ₂ Entfernung und Base Excess.	40
Abbildung 16: Streudiagramm mit linearer Anpassungsgeraden die den Zusammenhang zwischen der CO ₂ Entfernung und pH.....	40
Abbildung 17: Mean Atemzugvolumina (AZV) mit IQR - Vergleich Baseline mit nach den Einzelbehandlungen	41
Abbildung 18: Medianer ELWI mit IQR- Vergleich Baseline mit Werten nach den Einzelbehandlungen 1-3.....	42
Abbildung 19 Medianer pH-Wert mit IQR- Vergleich Baseline mit Werten nach den Einzelbehandlungen 1-3.....	43
Abbildung 20: SOFA Score COVID-19 Subgruppe und der Non-COVID-19 Subgruppe	47
Abbildung 21: Boxplots mit Median und IQR – Verteilung der SOFA Sub-Scores in den Subgruppen COVID-19 und Nicht-COVID-19.....	47
Abbildung 22: Kaplan- Meier-Kurve Überleben der COVID-19 Subgruppe im Vergleich zur Nicht-COVID-19 Gruppe.....	52
Abbildung 23: Kreisdiagramm ICU Mortalität (n=18).	53
Abbildung 24: Kreisdiagramm: ICU Mortalität der COVID-19 Subgruppe (n=9)	53
Abbildung 25: Mathematisches Modell vom Leypoldt et al zur Berechnung der CO ₂ Elimination(Leypoldt et al., 2020)	70

13 Danksagung

Mein Dank geht an Prof. Wolfgang Huber, meinen ehemaligen Doktorvater und dem ehemaligen langjährigen Leiter der Intensivstation R3a (Station 2/11), der leider während meines Projekts verstorben ist und diese vollständige Arbeit leider nie gelesen hat. Er teilte stets seine Begeisterung zur Intensivmedizin mit allen Studierenden und gab mir vom ersten Tag an die nötige Motivation für diese Arbeit. Er war uns Doktorant*innen ein exzellenter Lehrer und ein großes Vorbild mit seiner menschlichen und humorvollen Art.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Roland M. Schmid dem ärztlichen Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Rechts der Isar, dass ich die Möglichkeit hatte in seiner Klinik meine Dissertation zu erstellen.

Einen großen Dank möchte ich PD Dr. Tobias Lahmer für seine Anleitung, Unterstützung und ermutigenden Worte aussprechen. Durch seine Hilfe und die reibungslose Übernahme meines Projekts konnte diese Doktorarbeit in dieser Form abgeschlossen werden.

Aritz Perez Ruiz de Garibay, dem Head of Research and Clinical Affairs von ADVITOS, möchte ich für die Ratschläge zur Auswertung und statistischen Datenanalyse danken.

Darüber hinaus danke ich herzlich allen Ärzt*innen, PJ-ler*innen, Famulant*innen, Mitdoktorant*innen und besonders dem Pflegepersonal der Intensivstation R3a der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar. Namentlich möchte ich mich vor allem bei Sengül Sancak, Study Nurse der R3a, bedanken. Weiteren aufrichtigen Dank möchte ich allen Patientinnen und Patienten aussprechen, die im Rahmen meiner Doktorarbeit ihre Daten für die Wissenschaft zu Verfügung stellten.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner Familie, meinen Freund*innen und meinem Freund, die mich stets ermutigten und mir im Verlauf meiner Arbeit Kraft gaben meine Ziele zu verfolgen und mich immer tatkräftig unterstützt haben.

14 Literaturverzeichnis

- ACHARYA, M., BERGER, R. & POPOV, A. F. 2022. The role of the ADVanced Organ Support (ADVOS) system in critically ill patients with multiple organ failure. *Artif Organs*.
- ACKERMANN, M., VERLEDEN, S. E., KUEHNEL, M., HAVERICH, A., WELTE, T., LAENGER, F., VANSTAPEL, A., WERLEIN, C., STARK, H., TZANKOV, A., LI, W. W., LI, V. W., MENTZER, S. J. & JONIGK, D. 2020. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, 383, 120-128.
- ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, N., BROWER, R. G., MATTHAY, M. A., MORRIS, A., SCHOENFELD, D., THOMPSON, B. T. & WHEELER, A. 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 342, 1301-8.
- ADVITOS, G. 2019. Ein einziges Verfahren für Leber, Lunge, Niere und Säure-Basen-Haushalt - ADVOS (ADVanced Organ Support). https://www.advitos.com/wp-content/uploads/2018/07/20190618_ADVOS_Broschuere_DE_ANSICH_T.pdf. München ADVITOS GmbH.
- AL-CHALABI, A., MATEVOSSIAN, E., AK, V. T., LUPPA, P., NEISS, A., SCHUSTER, T., YANG, Z., SCHREIBER, C., SCHIMMEL, P., NAIRZ, E., PERREN, A., RADERMACHER, P., HUBER, W., SCHMID, R. M. & KREYMANN, B. 2013. Evaluation of the Hepa Wash(R) treatment in pigs with acute liver failure. *BMC Gastroenterol*, 13, 83.
- AL-CHALABI, A., MATEVOSSIAN, E., VON THADEN, A., SCHREIBER, C., RADERMACHER, P., HUBER, W., PEREZ RUIZ DE GARIBAY, A. & KREYMANN, B. 2017. Evaluation of an ADVanced Organ Support (ADVOS) system in a two-hit porcine model of liver failure plus endotoxemia. *Intensive Care Med Exp*, 5, 31.
- ALLESCHER, J., RASCH, S., WIESSNER, J. R., PEREZ RUIZ DE GARIBAY, A., HUBERLE, C., HESSE, F., SCHULZ, D., SCHMID, R. M., HUBER, W. & LAHMER, T. 2021. Extracorporeal carbon dioxide Removal (ECCO2 R) with the Advanced Organ Support (ADVOS) system in critically ill COVID-19 patients. *Artif Organs*.
- AMATO, M. B., BARBAS, C. S., MEDEIROS, D. M., MAGALDI, R. B., SCHETTINO, G. P., LORENZI-FILHO, G., KAIRALLA, R. A., DEHEINZELIN, D., MUNOZ, C., OLIVEIRA, R., TAKAGAKI, T. Y. & CARVALHO, C. R. 1998. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 338, 347-54.
- AMATO, M. B., BARBAS, C. S., MEDEIROS, D. M., SCHETTINO GDE, P., LORENZI FILHO, G., KAIRALLA, R. A., DEHEINZELIN, D., MORAIS, C., FERNANDES EDE, O., TAKAGAKI, T. Y. & ET AL. 1995. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute

- respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 152, 1835-46.
- ANDERSON, M. R., GELERIS, J., ANDERSON, D. R., ZUCKER, J., NOBEL, Y. R., FREEDBERG, D., SMALL-SAUNDERS, J., RAJAGOPALAN, K. N., GREENDYK, R., CHAE, S. R., NATARAJAN, K., ROH, D., EDWIN, E., GALLAGHER, D., PODOLANCZUK, A., BARR, R. G., FERRANTE, A. W. & BALDWIN, M. R. 2020. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection : A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*, 173, 782-790.
- ANTONELLI, M., CONTI, G., ROCCO, M., BUFI, M., DE BLASI, R. A., VIVINO, G., GASPARETTO, A. & MEDURI, G. U. 1998. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*, 339, 429-35.
- ASIM, M., AMIN, F. & EL-MENYAR, A. 2020. Multiple organ dysfunction syndrome: Contemporary insights on the clinicopathological spectrum. *Qatar Med J*, 2020, 22.
- AUGY, J. L., AISSAOUI, N., RICHARD, C., MAURY, E., FARTOUKH, M., MEKONTSO-DESSAP, A., PAULET, R., ANGUEL, N., BLAYAU, C., COHEN, Y., CHICHE, J. D., GAUDRY, S., VOICU, S., DEMOULE, A., COMBES, A., MEGARBANE, B., CHARPENTIER, E., HAGHIGHAT, S., PANCZER, M. & DIEHL, J. L. 2019. A 2-year multicenter, observational, prospective, cohort study on extracorporeal CO₂ removal in a large metropolis area. *J Intensive Care*, 7, 45.
- BADEN, L. R., EL SAHLY, H. M., ESSINK, B., KOTLOFF, K., FREY, S., NOVAK, R., DIEMERT, D., SPECTOR, S. A., ROUPHAEL, N., CREECH, C. B., MCGETTIGAN, J., KHETAN, S., SEGALL, N., SOLIS, J., BROSZ, A., FIERRO, C., SCHWARTZ, H., NEUZIL, K., COREY, L., GILBERT, P., JANES, H., FOLLMANN, D., MAROVICH, M., MASCOLA, J., POLAKOWSKI, L., LEDGERWOOD, J., GRAHAM, B. S., BENNETT, H., PAJON, R., KNIGHTLY, C., LEAV, B., DENG, W., ZHOU, H., HAN, S., IVARSSON, M., MILLER, J., ZAKS, T. & GROUP, C. S. 2021. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*, 384, 403-416.
- BAE, S., HAN, M., KIM, C., LEE, H., AHN, J. J., KIM, J. H. & KANG, B. J. 2020. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Can Be Effective for Patients in Acute Hypoxemic Respiratory Failure with Hypercapnia: a Retrospective, Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Korean Med Sci*, 35, e67.
- BALLOW, M. & HAGA, C. L. 2021. Why Do Some People Develop Serious COVID-19 Disease After Infection, While Others Only Exhibit Mild Symptoms? *J Allergy Clin Immunol Pract*, 9, 1442-1448.
- BARBARO, R. P., MACLAREN, G., BOONSTRA, P. S., IWASHYNA, T. J., SLUTSKY, A. S., FAN, E., BARTLETT, R. H., TONNA, J. E., HYSLOP, R., FANNING, J. J., RYCUS, P. T., HYER, S. J., ANDERS, M. M., AGERSTRAND, C. L., HRYNIEWICZ, K., DIAZ, R., LORUSSO, R., COMBES, A., BRODIE, D. & EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT, O.

2020. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet*, 396, 1071-1078.
- BEIN, T., KARAGIANNIDIS, C., WEBER-CARSTENS, S., WINDISCH, W. & JANSSENS, U. 2022. ECMO-Einsatz bei COVID-19: Hohe Sterblichkeit in der Klinik. *Dtsch Arztebl International*, 119, 125-.
- BEIN, T., WEBER-CARSTENS, S., APFELBACHER, C., BRANDSTETTER, S., BLECHA, S., DODOO-SCHITTKO, F., BRANDL, M., QUINTEL, M., KLUGE, S., PUTENSEN, C., BERCKER, S., ELLGER, B., KIRSCHNING, T., ARNDT, C., MEYBOHM, P., ZEMAN, F. & KARAGIANNIDIS, C. 2020. The quality of acute intensive care and the incidence of critical events have an impact on health-related quality of life in survivors of the acute respiratory distress syndrome - a nationwide prospective multicenter observational study. *Ger Med Sci*, 18, Doc01.
- BEIN, T., WEBER-CARSTENS, S., GOLDMANN, A., MULLER, T., STAUDINGER, T., BREDERLAU, J., MUELLENBACH, R., DEMBINSKI, R., GRAF, B. M., WEWALKA, M., PHILIPP, A., WERNECKE, K. D., LUBNOW, M. & SLUTSKY, A. S. 2013. Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*, 39, 847-56.
- BEIN, T., WEBER, F., PHILIPP, A., PRASSER, C., PFEIFER, M., SCHMID, F. X., BUTZ, B., BIRNBAUM, D., TAEGER, K. & SCHLITT, H. J. 2006. A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med*, 34, 1372-7.
- BELLANI, G., LAFFEY, J. G., PHAM, T., FAN, E., BROCHARD, L., ESTEBAN, A., GATTINONI, L., VAN HAREN, F., LARSSON, A., MCAULEY, D. F., RANIERI, M., RUBENFELD, G., THOMPSON, B. T., WRIGGE, H., SLUTSKY, A. S., PESENTI, A., INVESTIGATORS, L. S. & GROUP, E. T. 2016. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315, 788-800.
- BINDSLEV, L., EKLUND, J., NORLANDER, O., SWEDENBORG, J., OLSSON, P., NILSSON, E., LARM, O., GOUDA, I., MALMBERG, A. & SCHOLANDER, E. 1987. Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology*, 67, 117-20.
- BOTTA, M., TSONAS, A. M., PILLAY, J., BOERS, L. S., ALGERA, A. G., BOS, L. D. J., DONGELMANS, D. A., HOLLMANN, M. W., HORN, J., VLAAR, A. P. J., SCHULTZ, M. J., NETO, A. S., PAULUS, F. & GROUP, P. R.-C. 2021. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med*, 9, 139-148.
- BUDWEISER, S., BAS, S., JORRES, R. A., ENGELHARDT, S., THILO, C., DELIUS, S. V., ECKEL, F., BILLER, U., LENHERR, K., DEERBERG-WITTRAM, J. & BAUER, A. 2021. Comparison of the First and Second

- Waves of Hospitalized Patients With SARS-CoV-2. *Dtsch Arztebl Int*, 118, 326-327.
- BURKE, E., HABER, E., PIKE, C. W. & SONTI, R. 2021. Outcomes of renal replacement therapy in the critically ill with COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 45, 325-331.
- CHAN, L., CHAUDHARY, K., SAHA, A., CHAUHAN, K., VAID, A., ZHAO, S., PARANJPE, I., SOMANI, S., RICHTER, F., MIOTTO, R., LALA, A., KIA, A., TIMSINA, P., LI, L., FREEMAN, R., CHEN, R., NARULA, J., JUST, A. C., HOROWITZ, C., FAYAD, Z., CORDON-CARDO, C., SCHADT, E., LEVIN, M. A., REICH, D. L., FUSTER, V., MURPHY, B., HE, J. C., CHARNEY, A. W., BOTTINGER, E. P., GLICKSBERG, B. S., COCA, S. G., NADKARNI, G. N. & MOUNT SINAI, C. I. C. 2021. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*, 32, 151-160.
- CHEN, Y., WANG, S., HUANG, J., FU, Y., WEN, J., ZHOU, C., FU, Y. & LIU, L. 2021. Application of extracorporeal carbon dioxide removal combined with continuous blood purification therapy in ARDS with hypercapnia in patients with critical COVID-19. *Clin Hemorheol Microcirc*, 78, 199-207.
- CHENG, Y., LUO, R., WANG, K., ZHANG, M., WANG, Z., DONG, L., LI, J., YAO, Y., GE, S. & XU, G. 2020. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*, 97, 829-838.
- COMBES, A., FANELLI, V., PHAM, T., RANIERI, V. M., EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE TRIALS, G. & THE "STRATEGY OF ULTRA-PROTECTIVE LUNG VENTILATION WITH EXTRACORPOREAL, C. O. R. F. N.-O. M. T. S. A. I. 2019. Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med*, 45, 592-600.
- COMBES, A., PEEK, G. J., HAJAGE, D., HARDY, P., ABRAMS, D., SCHMIDT, M., DECHARTRES, A. & ELBOURNE, D. 2020. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*, 46, 2048-2057.
- CONTRERAS, M., ANSARI, B., CURLEY, G., HIGGINS, B. D., HASSETT, P., O'TOOLE, D. & LAFFEY, J. G. 2012. Hypercapnic acidosis attenuates ventilation-induced lung injury by a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Crit Care Med*, 40, 2622-30.
- COSTA, E. L. & AMATO, M. B. 2013. Ultra-protective tidal volume: how low should we go? *Crit Care*, 17, 127.
- DE ROQUETAILLADE, C., BREDIN, S., LASCARROU, J. B., SOUMAGNE, T., COJOCARU, M., CHOUSTERMAN, B. G., LECLERC, M., GOUHIER, A., PITON, G., PENE, F., STOCLIN, A. & LLITJOS, J. F. 2021. Timing and causes of death in severe COVID-19 patients. *Crit Care*, 25, 224.
- DIEHL, J. L., PERON, N., CHOCRON, R., DEBUC, B., GUEROT, E., HAUWBERLEMONT, C., HERMANN, B., AUGY, J. L., YOUNAN, R., NOVARA, A., LANGLAIS, J., KHIDER, L., GENDRON, N., GOUDOT, G., FAGON, J. F., MIRAULT, T. & SMADJA, D. M. 2020. Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study. *Ann Intensive Care*, 10, 95.

- DOOLING, K., GARGANO, J. W., MOULIA, D., WALLACE, M., ROSENBLUM, H. G., BLAIN, A. E., HADLER, S. C., PLUMB, I. D., MOLINE, H., GERSTEIN, J., COLLINS, J. P., GODFREY, M., CAMPOS-OUTCALT, D., MORGAN, R. L., BROOKS, O., TALBOT, H. K., LEE, G. M., DALEY, M. F. & OLIVER, S. E. 2021. Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Persons Aged ≥ 16 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, September 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70, 1344-1348.
- DORMAN, P. J., SULLIVAN, W. J. & PITTS, R. F. 1954. The renal response to acute respiratory acidosis. *J Clin Invest*, 33, 82-90.
- EHRMANN, S., LI, J., IBARRA-ESTRADA, M., PEREZ, Y., PAVLOV, I., MCNICHOLAS, B., ROCA, O., MIRZA, S., VINES, D., GARCIA-SALCIDO, R., AGUIRRE-AVALOS, G., TRUMP, M. W., NAY, M. A., DELLAMONICA, J., NSEIR, S., MOGRI, I., COSGRAVE, D., JAYARAMAN, D., MASCLANS, J. R., LAFFEY, J. G., TAVERNIER, E. & AWAKE PRONE POSITIONING META-TRIAL, G. 2021. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*, 9, 1387-1395.
- ELOOT, S., SCHNEDITZ, D., CORNELIS, T., VAN BIESEN, W., GLORIEUX, G., DHONDT, A., KOOMAN, J. & VANHOLDER, R. 2016. Protein-Bound Uremic Toxin Profiling as a Tool to Optimize Hemodialysis. *PLoS One*, 11, e0147159.
- ENGSTROM, M., SCHOTT, U., ROMNER, B. & REINSTRUP, P. 2006. Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. *J Trauma*, 61, 624-8.
- ESCHER, F., PIETSCH, H., ALESHCHEVA, G., BOCK, T., BAUMEIER, C., ELSAESSER, A., WENZEL, P., HAMM, C., WESTENFELD, R., SCHULTHEISS, M., GROSS, U., MORAWIETZ, L. & SCHULTHEISS, H. P. 2020. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail*, 7, 2440-2447.
- ESPER, S. A., LEVY, J. H., WATERS, J. H. & WELSBY, I. J. 2014. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg*, 118, 731-43.
- FAJGENBAUM, D. C. & JUNE, C. H. 2020. Cytokine Storm. *N Engl J Med*, 383, 2255-2273.
- FALKENSTEINER, C., KORTGEN, A., LEONHARDT, J., BAUER, M. & SPONHOLZ, C. 2020. Comparison of albumin dialysis devices molecular adsorbent recirculating system and ADVanced Organ Support system in critically ill patients with liver failure-A retrospective analysis. *Ther Apher Dial*.
- FAN, E., BRODIE, D. & SLUTSKY, A. S. 2018. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 319, 698-710.
- FANELLI, V., RANIERI, M. V., MANCEBO, J., MOERER, O., QUINTEL, M., MORLEY, S., MORAN, I., PARRILLA, F., COSTAMAGNA, A., GAUDIOSI, M. & COMBES, A. 2016. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective

- ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 20, 36.
- FANELLI, V. & RANIERI, V. M. 2015. Mechanisms and clinical consequences of acute lung injury. *Ann Am Thorac Soc*, 12 Suppl 1, S3-8.
- FEIHL, F., ECKERT, P., BRIMIOULLE, S., JACOBS, O., SCHALLER, M. D., MELOT, C. & NAEIJE, R. 2000. Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, 209-15.
- FERRANDO, C., SUAREZ-SIPMANN, F., MELLADO-ARTIGAS, R., HERNANDEZ, M., GEA, A., ARRUTI, E., ALDECOA, C., MARTINEZ-PALLI, G., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., SLUTSKY, A. S., VILLAR, J. & NETWORK, C.-S. I. 2020. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*, 46, 2200-2211.
- FERREIRA, F. L., BOTA, D. P., BROSS, A., MELOT, C. & VINCENT, J. L. 2001. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*, 286, 1754-8.
- FICHTNER, F., MÖRER, O., LAUDI, S., WEBER-CARSTENS, S. & KAISERS, U. 2017. S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“. *DIVI*, 4, 154-163.
- FLORCHINGER, B., PHILIPP, A., KLOSE, A., HILKER, M., KOBUCH, R., RUPPRECHT, L., KEYSER, A., PUHLER, T., HIRT, S., WIEBE, K., MULLER, T., LANGGARTNER, J., LEHLE, K. & SCHMID, C. 2008. Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience. *Ann Thorac Surg*, 86, 410-7; discussion 417.
- FORCE, A. D. T., RANIERI, V. M., RUBENFELD, G. D., THOMPSON, B. T., FERGUSON, N. D., CALDWELL, E., FAN, E., CAMPOROTA, L. & SLUTSKY, A. S. 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307, 2526-33.
- FRITSCH, S. & BICKENBACH, J. 2018. [Respiratory Insufficiency: State of the Art - Diagnosis and Therapy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 53, 90-101.
- FUHRMANN, V., PEREZ RUIZ DE GARIBAY, A., FALTLHAUSER, A., TYCZYNSKI, B., JARCZAK, D., LUTZ, J., WEINMANN-MENKE, J., KRIBBEN, A. & KLUGE, S. 2021. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system: 2-year interim analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100, e24653.
- FUHRMANN, V., WEBER, T., ROEDL, K., MOTAABBED, J., TARIPARAST, A., JARCZAK, D., DE GARIBAY, A. P. R., KLUWE, J., BOENISCH, O., HERKNER, H., KELLUM, J. A. & KLUGE, S. 2020. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. *Ann Intensive Care*, 10, 96.
- GANDO, S., FUJISHIMA, S., SAITOH, D., SHIRAISHI, A., YAMAKAWA, K., KUSHIMOTO, S., OGURA, H., ABE, T., MAYUMI, T., SASAKI, J., KOTANI, J., TAKEYAMA, N., TSURUTA, R., TAKUMA, K., YAMASHITA, N., SHIRAISHI, S. I., IKEDA, H., SHIINO, Y., TARUI, T., NAKADA, T. A., HIFUMI, T., OTOMO, Y., OKAMOTO, K., SAKAMOTO, Y., HAGIWARA,

- A., MASUNO, T., UHEYAMA, M., FUJIMI, S., UMEMURA, Y., JAPANESE ASSOCIATION FOR ACUTE MEDICINE FOCUSED OUTCOMES RESEARCH IN EMERGENCY CARE IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, S. & TRAUMA STUDY, G. 2020. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb Res*, 191, 15-21.
- GATTINONI, L., CHIUMELLO, D., CAIRONI, P., BUSANA, M., ROMITTI, F., BRAZZI, L. & CAMPOROTA, L. 2020a. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*, 46, 1099-1102.
- GATTINONI, L., COPPOLA, S., CRESSONI, M., BUSANA, M., ROSSI, S. & CHIUMELLO, D. 2020b. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 201, 1299-1300.
- GIOSA, L., BUSANA, M., BONIFAZI, M., ROMITTI, F., VASSALLI, F., PASTICCI, I., MACRI, M. M., D'ALBO, R., COLLINO, F., GATTA, A., PALUMBO, M. M., HERRMANN, P., MOERER, O., IAPICHINO, G., MEISSNER, K., QUINTEL, M. & GATTINONI, L. 2021. Mobilizing Carbon Dioxide Stores. An Experimental Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 203, 318-327.
- GIRAUD, R., BANFI, C., ASSOULINE, B., DE CHARRIERE, A., CECCONI, M. & BENDJELID, K. 2021. The use of extracorporeal CO₂ removal in acute respiratory failure. *Ann Intensive Care*, 11, 43.
- GOLIGHER, E. C., RANIERI, V. M. & SLUTSKY, A. S. 2021. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med*, 47, 83-85.
- GOLIGHER, E. C., TOMLINSON, G., HAJAGE, D., WIJEYSUNDERA, D. N., FAN, E., JUNI, P., BRODIE, D., SLUTSKY, A. S. & COMBES, A. 2018. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320, 2251-2259.
- GRASSELLI, G., TONETTI, T., PROTTI, A., LANGER, T., GIRARDIS, M., BELLANI, G., LAFFEY, J., CARRAFIELLO, G., CARSANA, L., RIZZUTO, C., ZANELLA, A., SCARAVILLI, V., PIZZILLI, G., GRIECO, D. L., DI MEGLIO, L., DE PASCALE, G., LANZA, E., MONTEDURO, F., ZOMPATORI, M., FILIPPINI, C., LOCATELLI, F., CECCONI, M., FUMAGALLI, R., NAVA, S., VINCENT, J. L., ANTONELLI, M., SLUTSKY, A. S., PESENTI, A., RANIERI, V. M. & COLLABORATORS 2020a. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*, 8, 1201-1208.
- GRASSELLI, G., ZANGRILLO, A., ZANELLA, A., ANTONELLI, M., CABRINI, L., CASTELLI, A., CEREDA, D., COLUCCELLO, A., FOTI, G., FUMAGALLI, R., IOTTI, G., LATRONICO, N., LORINI, L., MERLER, S., NATALINI, G., PIATTI, A., RANIERI, M. V., SCANDROGLIO, A. M.,

- STORTI, E., CECCONI, M., PESENTI, A. & NETWORK, C.-L. I. 2020b. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323, 1574-1581.
- GROUP, R. C., HORBY, P., LIM, W. S., EMBERSON, J. R., MAFHAM, M., BELL, J. L., LINSELL, L., STAPLIN, N., BRIGHTLING, C., USTIANOWSKI, A., ELMAHI, E., PRUDON, B., GREEN, C., FELTON, T., CHADWICK, D., REGE, K., FEGAN, C., CHAPPELL, L. C., FAUST, S. N., JAKI, T., JEFFERY, K., MONTGOMERY, A., ROWAN, K., JUSZCZAK, E., BAILLIE, J. K., HAYNES, R. & LANDRAY, M. J. 2021. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 384, 693-704.
- GU, C., QIAO, W., WANG, L., LI, M. & SONG, K. 2018. Identification of genes and pathways associated with multiple organ dysfunction syndrome by microarray analysis. *Mol Med Rep*, 18, 31-40.
- GUERIN, C., REIGNIER, J., RICHARD, J. C., BEURET, P., GACOUIN, A., BOULAIN, T., MERCIER, E., BADET, M., MERCAT, A., BAUDIN, O., CLAVEL, M., CHATELLIER, D., JABER, S., ROSSELLI, S., MANCEBO, J., SIRODOT, M., HILBERT, G., BENGLER, C., RICHECOEUR, J., GAINNIER, M., BAYLE, F., BOURDIN, G., LERAY, V., GIRARD, R., BABOI, L., AYZAC, L. & GROUP, P. S. 2013. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 368, 2159-68.
- H Aiduc, A. A., ALOM, S., MELAMED, N. & HARKY, A. 2020. Role of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A systematic review. *J Card Surg*, 35, 2679-2687.
- HAMMING, I., TIMENS, W., BULTHUIS, M. L., LELY, A. T., NAVIS, G. & VAN GOOR, H. 2004. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 203, 631-7.
- HENRY, B. M. & LIPPI, G. 2020. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care*, 58, 27-28.
- HICKLING, K. G., WALSH, J., HENDERSON, S. & JACKSON, R. 1994. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med*, 22, 1568-78.
- HUANG, C., HUANG, L., WANG, Y., LI, X., REN, L., GU, X., KANG, L., GUO, L., LIU, M., ZHOU, X., LUO, J., HUANG, Z., TU, S., ZHAO, Y., CHEN, L., XU, D., LI, Y., LI, C., PENG, L., LI, Y., XIE, W., CUI, D., SHANG, L., FAN, G., XU, J., WANG, G., WANG, Y., ZHONG, J., WANG, C., WANG, J., ZHANG, D. & CAO, B. 2021. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 397, 220-232.
- HUBER, W., HENSCHEL, B., SCHMID, R. & AL-CHALABI, A. 2017. First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis. *BMC Gastroenterol*, 17, 32.

- HUBER, W., LORENZ, G., HEILMAIER, M., BOTTCHER, K., SAHM, P., MIDDELHOFF, M., RITZER, B., SCHULZ, D., BEKKA, E., HESSE, F., POSZLER, A., GEISLER, F., SPINNER, C., SCHMID, R. M. & LAHMER, T. 2020. Extracorporeal multiorgan support including CO₂-removal with the ADVanced Organ Support (ADVOS) system for COVID-19: A case report. *Int J Artif Organs*, 391398820961781.
- HUBER, W. & RUIZ DE GARIBAY, A. P. 2020. Options in extracorporeal support of multiple organ failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 115, 28-36.
- HUSAIN-SYED, F., BIRK, H.-W., WILHELM, J., RONCO, C., RANIERI, V. M., KARLE, B., KUHNERT, S., TELLO, K., HECKER, M., MORTY, R. E., HEROLD, S., KEHL, O., WALMRATH, H.-D., SEEGER, W. & VADÁSZ, I. 2020. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal Using a Renal Replacement Therapy Platform to Enhance Lung-Protective Ventilation in Hypercapnic Patients With Coronavirus Disease 2019-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Medicine*, 7.
- INAL, V. & EFE, S. 2021. Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) in COPD and ARDS patients with severe hypercapnic respiratory failure. A retrospective case-control study. *Turk J Med Sci*, 51, 2127-2135.
- JANG, W. S., KIM, J., BAEK, J., JUNG, H., JANG, J. S., PARK, J. S., OH, T. H., JANG, S. Y., KIM, Y. S. & KWON, Y. S. 2021. Clinical course of COVID-19 patients treated with ECMO: A multicenter study in Daegu, South Korea. *Heart Lung*, 50, 21-27.
- JARCZAK, D., BRAUN, G. & FUHRMANN, V. 2017. [Extracorporeal therapies in hepatic diseases]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 112, 444-453.
- JOTHIMANI, D., VENUGOPAL, R., ABEDIN, M. F., KALIAMOORTHY, I. & RELA, M. 2020. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*, 73, 1231-1240.
- JUNG, B., RIMMELE, T., LE GOFF, C., CHANQUES, G., CORNE, P., JONQUET, O., MULLER, L., LEFRANT, J. Y., GUERVILLY, C., PAPAZIAN, L., ALLAOUCHICHE, B., JABER, S. & AZUREA, G. 2011. Severe metabolic or mixed acidemia on intensive care unit admission: incidence, prognosis and administration of buffer therapy. A prospective, multiple-center study. *Crit Care*, 15, R238.
- KAPS, L., AHLBRAND, C. J., GADBAN, R., NAGEL, M., LABENZ, C., KLIMPKE, P., HOLTZ, S., BOEDECKER, S., MICHEL, M., KREMER, W. M., HILSCHER, M., GALLE, P. R., KRAUS, D., SCHATTEBERG, J. M. & WEINMANN-MENKE, J. 2021. Applicability and safety of discontinuous ADVanced Organ Support (ADVOS) in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) outside of intensive care. *PLoS One*, 16, e0249342.
- KARAGIANNIDIS, C., BEIN, T. & WELTE, T. 2022. ECMO during the COVID-19 pandemic: moving from rescue therapy to more reasonable indications. *Eur Respir J*, 59.
- KARAGIANNIDIS, C., MOSTERT, C., HENTSCHKER, C., VOSHAAR, T., MALZAHN, J., SCHILLINGER, G., KLAUBER, J., JANSSENS, U., MARX, G., WEBER-CARSTENS, S., KLUGE, S., PFEIFER, M., GRABENHENRICH, L., WELTE, T. & BUSSE, R. 2020. Case

- characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*, 8, 853-862.
- KARAGIANNIDIS, C., SLUTSKY, A. S., BEIN, T., WINDISCH, W., WEBER-CARSTENS, S. & BRODIE, D. 2021a. Complete countrywide mortality in COVID patients receiving ECMO in Germany throughout the first three waves of the pandemic. *Crit Care*, 25, 413.
- KARAGIANNIDIS, C., STRASSMANN, S., MERTEN, M., BEIN, T., WINDISCH, W., MEYBOHM, P. & WEBER-CARSTENS, S. 2021b. High In-Hospital Mortality Rate in Patients with COVID-19 Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation in Germany: A Critical Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 204, 991-994.
- KETCHAM, S. W., BOLIG, T. C., MOLLING, D. J., SJODING, M. W., FLANDERS, S. A. & PRESCOTT, H. C. 2021. Causes and Circumstances of Death among Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*, 18, 1076-1079.
- KLUGE, S., JANSSENS, U., WELTE, T., WEBER-CARSTENS, S., SCHÄLTE, G., SPINNER, C. D., MALIN, J. J., GASTMEIER, P., LANGER, F., WEPLER, M., WESTHOFF, M., PFEIFER, M., RABE, K. F., HOFFMANN, F., BÖTTIGER, B. W., WEINMANN-MENKE, J., KERSTEN, A., BERLIT, P., KRAWCZYK, M., NEHLS, W., HAASE, R., MÜLLER, O. J., NOTHACKER, M., MARX, G. & KARAGIANNIDIS, C. 2021. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Version Oktober 2021. *AWMF-Register-Nr. 113/001*. 05.10.2021 ed. Berlin: AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
- LAFFEY, J. G., ENGELBERTS, D. & KAVANAGH, B. P. 2000. Buffering hypercapnic acidosis worsens acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 141-6.
- LAI, W., LI, S., DU, Z., MA, X., LU, J., GAO, W. D., ABBOTT, G. W., HU, Z. & KANG, Y. 2021. Severe Patients With ARDS With COVID-19 Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation in China: A Retrospective Study. *Front Med (Lausanne)*, 8, 699227.
- LAMERS, M. M., BEUMER, J., VAN DER VAART, J., KNOOPS, K., PUSCHHOF, J., BREUGEM, T. I., RAVELLI, R. B. G., PAUL VAN SCHAYCK, J., MYKYTYN, A. Z., DUIMEL, H. Q., VAN DONSELAAR, E., RIESEBOSCH, S., KUIJPERS, H. J. H., SCHIPPER, D., VAN DE WETERING, W. J., DE GRAAF, M., KOOPMANS, M., CUPPEN, E., PETERS, P. J., HAAGMANS, B. L. & CLEVERS, H. 2020. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369, 50-54.
- LANG, J. D., FIGUEROA, M., SANDERS, K. D., ASLAN, M., LIU, Y., CHUMLEY, P. & FREEMAN, B. A. 2005. Hypercapnia via reduced rate and tidal volume contributes to lipopolysaccharide-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 147-57.
- LEYPOLDT, J. K., GOLDSTEIN, J., POUCHOULIN, D. & HARENSKI, K. 2020. Extracorporeal carbon dioxide removal requirements for ultraprotective mechanical ventilation: Mathematical model predictions. *Artif Organs*, 44, 488-496.

- LOGANATHAN, S., KUPPUSAMY, M., WANKHAR, W., GURUGUBELLI, K. R., MAHADEVAPPA, V. H., LEPCHA, L. & CHOUDHARY, A. K. 2021. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. *Respir Physiol Neurobiol*, 283, 103548.
- MADOTTO, F., REZOAGLI, E., MCNICHOLAS, B. A., PHAM, T., SLUTSKY, A. S., BELLANI, G., LAFFEY, J. G., INVESTIGATORS, L. S. & THE, E. T. G. 2020. Patterns and Impact of Arterial CO₂ Management in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the LUNG SAFE Study. *Chest*, 158, 1967-1982.
- MARINI, J. J. & GATTINONI, L. 2020. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*, 323, 2329-2330.
- MAY, A. G., SEN, A., COVE, M. E., KELLUM, J. A. & FEDERSPIEL, W. J. 2017. Extracorporeal CO₂ removal by hemodialysis: in vitro model and feasibility. *Intensive Care Med Exp*, 5, 20.
- MCNAMEE, J. J., GILLIES, M. A., BARRETT, N. A., PERKINS, G. D., TUNNICLIFFE, W., YOUNG, D., BENTLEY, A., HARRISON, D. A., BRODIE, D., BOYLE, A. J., MILLAR, J. E., SZAKMANY, T., BANNARD-SMITH, J., TULLY, R. P., AGUS, A., MCDOWELL, C., JACKSON, C., MCAULEY, D. F. & INVESTIGATORS, R. 2021. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326, 1013-1023.
- MORGAN, T. J. 2009. The Stewart approach--one clinician's perspective. *Clin Biochem Rev*, 30, 41-54.
- MUELLENBACH, R. M., KREDEL, M., WUNDER, C., KUSTERMANN, J., WURMB, T., SCHWEMMER, U., SCHUSTER, F., ANETSEDER, M., ROEWER, N. & BREDELAU, J. 2008. Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral part of a multimodal treatment concept: a retrospective analysis of 22 patients with ARDS refractory to standard care. *Eur J Anaesthesiol*, 25, 897-904.
- MUNSHI, L., WALKEY, A., GOLIGHER, E., PHAM, T., ULERYK, E. M. & FAN, E. 2019. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*, 7, 163-172.
- NENTWICH, J., WICHMANN, D., KLUGE, S., LINDAU, S., MUTLAK, H. & JOHN, S. 2019. Low-flow CO₂ removal in combination with renal replacement therapy effectively reduces ventilation requirements in hypercapnic patients: a pilot study. *Ann Intensive Care*, 9, 3.
- NIN, N., MURIEL, A., PENUELAS, O., BROCHARD, L., LORENTE, J. A., FERGUSON, N. D., RAYMONDOS, K., RIOS, F., VIOLI, D. A., THILLE, A. W., GONZALEZ, M., VILLAGOMEZ, A. J., HURTADO, J., DAVIES, A. R., DU, B., MAGGIORE, S. M., SOTO, L., D'EMPAIRE, G., MATAMIS, D., ABROUG, F., MORENO, R. P., SOARES, M. A., ARABI, Y., SANDI, F., JIBAJA, M., AMIN, P., KOH, Y., KUIPER, M. A., BULOW, H. H., ZEGGWAGH, A. A., ANZUETO, A., SZNAJDER, J. I., ESTEBAN, A. & GROUP, V. 2017. Severe hypercapnia and outcome of mechanically

- ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 43, 200-208.
- O'CROININ, D. F., NICHOL, A. D., HOPKINS, N., BOYLAN, J., O'BRIEN, S., O'CONNOR, C., LAFFEY, J. G. & MCLOUGHLIN, P. 2008. Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Crit Care Med*, 36, 2128-35.
- PAI, M. P. & PALOUCZEK, F. P. 2000. The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother*, 34, 1066-9.
- PEEK, G. J., MUGFORD, M., TIRUVOIPATI, R., WILSON, A., ALLEN, E., THALANANY, M. M., HIBBERT, C. L., TRUESDALE, A., CLEMENS, F., COOPER, N., FIRMIN, R. K., ELBOURNE, D. & COLLABORATION, C. T. 2009. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 374, 1351-63.
- PEREZ RUIZ DE GARIBAY, A., KELLUM, J. A., HONIGSCHNABEL, J. & KREYMAN, B. 2019. Respiratory and metabolic acidosis correction with the ADVanced Organ Support system. *Intensive Care Med Exp*, 7, 56.
- PETRUCCI, N. & DE FEO, C. 2013. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003844.
- PFEIFER, M., EWIG, S., VOSHAAR, T., RANDEPATH, W., BAUER, T., GEISELER, J., DELLWEG, D., WESTHOFF, M., WINDISCH, W., SCHONHOFER, B., KLUGE, S. & LEPPER, P. M. 2020. [Position Paper for the State of the Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19 - German Respiratory Society]. *Pneumologie*, 74, 337-357.
- PHAM, T. & RUBENFELD, G. D. 2017. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *Am J Respir Crit Care Med*, 195, 860-870.
- PIERRAKOS, C. & VINCENT, J. L. 2012. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *Eur Respir J*, 40, 589-95.
- PILARCZYK, K., TRUMMER, G., JAKOB, H. G., DUSSE, F. & MARGGRAF, G. 2013. [Extracorporeal heart and lung replacement procedures]. *Z Herz Thorax Gefasschir*, 27, 37-48.
- POLACK, F. P., THOMAS, S. J., KITCHIN, N., ABSALON, J., GURTMAN, A., LOCKHART, S., PEREZ, J. L., PEREZ MARC, G., MOREIRA, E. D., ZERBINI, C., BAILEY, R., SWANSON, K. A., ROYCHOUDHURY, S., KOURY, K., LI, P., KALINA, W. V., COOPER, D., FRENCK, R. W., JR., HAMMITT, L. L., TURECI, O., NELL, H., SCHAEFER, A., UNAL, S., TRESNAN, D. B., MATHER, S., DORMITZER, P. R., SAHIN, U., JANSEN, K. U., GRUBER, W. C. & GROUP, C. C. T. 2020. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 383, 2603-2615.
- POTERE, N., VALERIANI, E., CANDELORO, M., TANA, M., PORRECA, E., ABBATE, A., SPOTO, S., RUTJES, A. W. S. & DI NISIO, M. 2020. Acute

- complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 24, 389.
- PUTENSEN, C., THEUERKAUF, N., ZINSERLING, J., WRIGGE, H. & PELOSI, P. 2009. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*, 151, 566-76.
- RAITH, E. P., UDY, A. A., BAILEY, M., MCGLOUGHLIN, S., MACISAAC, C., BELLOMO, R., PILCHER, D. V., AUSTRALIAN, NEW ZEALAND INTENSIVE CARE SOCIETY CENTRE FOR, O. & RESOURCE, E. 2017. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*, 317, 290-300.
- RAJAGOPAL, K., KELLER, S. P., AKKANTI, B., BIME, C., LOYALKA, P., CHEEMA, F. H., ZWISCHENBERGER, J. B., EL BANAYOSY, A., PAPPALARDO, F., SLAUGHTER, M. S. & SLEPIAN, M. J. 2020. Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO-a Living Working Document. *Circ Heart Fail*, 13, e007175.
- RANIERI, V. M., BRODIE, D. & VINCENT, J. L. 2017. Extracorporeal Organ Support: From Technological Tool to Clinical Strategy Supporting Severe Organ Failure. *JAMA*, 318, 1105-1106.
- REHM, M., CONZEN, P. F., PETER, K. & FINSTERER, U. 2004. Das Stewart-Modell. *Der Anaesthetist*, 53, 347-357.
- RICHARDSON, S., HIRSCH, J. S., NARASIMHAN, M., CRAWFORD, J. M., MCGINN, T., DAVIDSON, K. W., THE NORTHWELL, C.-R. C., BARNABY, D. P., BECKER, L. B., CHELICO, J. D., COHEN, S. L., COOKINGHAM, J., COPPA, K., DIEFENBACH, M. A., DOMINELLO, A. J., DUER-HEFELE, J., FALZON, L., GITLIN, J., HAJIZADEH, N., HARVIN, T. G., HIRSCHWERK, D. A., KIM, E. J., KOZEL, Z. M., MARRAST, L. M., MOGAVERO, J. N., OSORIO, G. A., QIU, M. & ZANOS, T. P. 2020. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323, 2052-2059.
- RIERA, J., ALCANTARA, S., BONILLA, C., FORTUNA, P., BLANDINO ORTIZ, A., VAZ, A., ALBACETE, C., MILLAN, P., RICART, P., BOADO, M. V., RUIZ DE GOPEGUI, P., SANTA TERESA, P., SANDOVAL, E., PEREZ-CHOMON, H., GONZALEZ-PEREZ, A., DUERTO, J., GIMENO, R., COLOMINA, J., GOMEZ, V., RENEDO, G., NARANJO, J., GARCIA, M. A., RODRIGUEZ-RUIZ, E., SILVA, P. E., PEREZ, D., VEGANZONES, J., VOCES, R., MARTINEZ, S., BLANCO-SCHWEIZER, P., GARCIA, M., VILLANUEVA-FERNANDEZ, H., FUSET, M. P., LUNA, S. M., MARTINEZ-MARTINEZ, M., ARGUDO, E., CHISCANO, L. & RONCON-ALBUQUERQUE, R., JR. 2022. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *Eur Respir J*, 59.
- RONCO, C., BAGSHAW, S. M., BELLOMO, R., CLARK, W. R., HUSAIN-SYED, F., KELLUM, J. A., RICCI, Z., RIMMELE, T., REIS, T. & OSTERMANN, M. 2020. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the

- Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. *Blood Purif*, 1-11.
- RONCO, C. & BELLOMO, R. 2002. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs*, 25, 733-47.
- SCHMIDT, M., JABER, S., ZOGHEIB, E., GODET, T., CAPELLIER, G. & COMBES, A. 2018. Feasibility and safety of low-flow extracorporeal CO2 removal managed with a renal replacement platform to enhance lung-protective ventilation of patients with mild-to-moderate ARDS. *Crit Care*, 22, 122.
- SHAEFI, S., BRENNER, S. K., GUPTA, S., O'GARA, B. P., KRAJEWSKI, M. L., CHARYTAN, D. M., CHAUDHRY, S., MIRZA, S. H., PEEV, V., ANDERSON, M., BANSAL, A., HAYEK, S. S., SRIVASTAVA, A., MATHEWS, K. S., JOHNS, T. S., LEONBERG-YOO, A., GREEN, A., ARUNTHAMAKUN, J., WILLE, K. M., SHAUKAT, T., SINGH, H., ADMON, A. J., SEMLER, M. W., HERNAN, M. A., MUELLER, A. L., WANG, W., LEAF, D. E. & INVESTIGATORS, S.-C. 2021. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*, 47, 208-221.
- SHARP, C., MILLAR, A. B. & MEDFORD, A. R. 2015. Advances in understanding of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Respiration*, 89, 420-34.
- SILVER, S. A., BEAUBIEN-SOULIGNY, W., SHAH, P. S., HAREL, S., BLUM, D., KISHIBE, T., MERAZ-MUNOZ, A., WALD, R. & HAREL, Z. 2021. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*, 3, 83-98 e1.
- SILVERSIDES, J. A., MAJOR, E., FERGUSON, A. J., MANN, E. E., MCAULEY, D. F., MARSHALL, J. C., BLACKWOOD, B. & FAN, E. 2017. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 43, 155-170.
- SINGER, M., DEUTSCHMAN, C. S., SEYMOUR, C. W., SHANKAR-HARI, M., ANNANE, D., BAUER, M., BELLOMO, R., BERNARD, G. R., CHICHE, J. D., COOPERSMITH, C. M., HOTCHKISS, R. S., LEVY, M. M., MARSHALL, J. C., MARTIN, G. S., OPAL, S. M., RUBENFELD, G. D., VAN DER POLL, T., VINCENT, J. L. & ANGUS, D. C. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315, 801-10.
- SINHA, P., MATTHAY, M. A. & CALFEE, C. S. 2020. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med*, 180, 1152-1154.
- SKELTON, L. A., BORON, W. F. & ZHOU, Y. 2010. Acid-base transport by the renal proximal tubule. *J Nephrol*, 23 Suppl 16, S4-18.
- SLUTSKY, A. S. & RANIERI, V. M. 2013. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*, 369, 2126-36.

- STANGE, J., RAMLOW, W., MITZNER, S., SCHMIDT, R. & KLINKMANN, H. 1993. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs*, 17, 809-13.
- STAPLETON, R. D., WANG, B. M., HUDSON, L. D., RUBENFELD, G. D., CALDWELL, E. S. & STEINBERG, K. P. 2005. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*, 128, 525-32.
- STENGL, M., LEDVINOVA, L., CHVOJKA, J., BENES, J., JARKOVSKA, D., HOLAS, J., SOUKUP, P., SVIGLEROVA, J. & MATEJOVIC, M. 2013. Effects of clinically relevant acute hypercapnic and metabolic acidosis on the cardiovascular system: an experimental porcine study. *Crit Care*, 17, R303.
- STEWART, P. A. 1978. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol*, 33, 9-26.
- STEWART, P. A. 1983. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol*, 61, 1444-61.
- STRINGER, W., WASSERMAN, K., CASABURI, R., PORSZASZ, J., MAEHARA, K. & FRENCH, W. 1994. Lactic acidosis as a facilitator of oxyhemoglobin dissociation during exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 76, 1462-7.
- SUPADY, A., TACCONE, F. S., LEPPER, P. M., ZIEGELER, S., STAUDACHER, D. L. & GROUP, C. O.-S. 2021. Survival after extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19 ARDS: results from an international multicenter registry. *Crit Care*, 25, 90.
- TAGAMI, T. & ONG, M. E. H. 2018. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr Opin Crit Care*, 24, 209-215.
- TARTOF, S. Y., QIAN, L., HONG, V., WEI, R., NADJAFI, R. F., FISCHER, H., LI, Z., SHAW, S. F., CAPAROSA, S. L., NAU, C. L., SAXENA, T., RIEG, G. K., ACKERSON, B. K., SHARP, A. L., SKARBINSKI, J., NAIK, T. K. & MURALI, S. B. 2020. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*, 173, 773-781.
- TASKER, R. C. & PETERS, M. J. 1998. Combined lung injury, meningitis and cerebral edema: how permissive can hypercapnia be? *Intensive Care Med*, 24, 616-9.
- TERRAGNI, P. P., DEL SORBO, L., MASCIA, L., URBINO, R., MARTIN, E. L., BIROCCO, A., FAGGIANO, C., QUINTEL, M., GATTINONI, L. & RANIERI, V. M. 2009. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*, 111, 826-35.
- THOMAS, S. J., MOREIRA, E. D., JR., KITCHIN, N., ABSALON, J., GURTMAN, A., LOCKHART, S., PEREZ, J. L., PEREZ MARC, G., POLACK, F. P., ZERBINI, C., BAILEY, R., SWANSON, K. A., XU, X., ROYCHOUDHURY, S., KOURY, K., BOUGUERMOUTH, S., KALINA, W. V., COOPER, D., FRENCK, R. W., JR., HAMMITT, L. L., TURECI, O., NELL, H., SCHAEFER, A., UNAL, S., YANG, Q., LIBERATOR, P., TRESNAN, D. B., MATHER, S., DORMITZER, P. R., SAHIN, U., GRUBER, W. C.,

- JANSEN, K. U. & GROUP, C. C. T. 2021. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*, 385, 1761-1773.
- TIRUVOIPATI, R., PILCHER, D., BUSCHER, H., BOTHA, J. & BAILEY, M. 2017. Effects of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis on Hospital Mortality in Mechanically Ventilated Patients. *Crit Care Med*, 45, e649-e656.
- TOMASHEFSKI, J. F., JR. 2000. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 21, 435-66.
- TOMAZINI, B. M., MAIA, I. S., CAVALCANTI, A. B., BERWANGER, O., ROSA, R. G., VEIGA, V. C., AVEZUM, A., LOPES, R. D., BUENO, F. R., SILVA, M., BALDASSARE, F. P., COSTA, E. L. V., MOURA, R. A. B., HONORATO, M. O., COSTA, A. N., DAMIANI, L. P., LISBOA, T., KAWANO-DOURADO, L., ZAMPIERI, F. G., OLIVATO, G. B., RIGHY, C., AMENDOLA, C. P., ROEPKE, R. M. L., FREITAS, D. H. M., FORTE, D. N., FREITAS, F. G. R., FERNANDES, C. C. F., MELRO, L. M. G., JUNIOR, G. F. S., MORAIS, D. C., ZUNG, S., MACHADO, F. R., AZEVEDO, L. C. P. & INVESTIGATORS, C. C.-B. I. 2020. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324, 1307-1316.
- TRAMM, R., ILIC, D., DAVIES, A. R., PELLEGRINO, V. A., ROMERO, L. & HODGSON, C. 2015. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD010381.
- VAN DOREMALEN, N., BUSHMAKER, T., MORRIS, D. H., HOLBROOK, M. G., GAMBLE, A., WILLIAMSON, B. N., TAMIN, A., HARCOURT, J. L., THORNBURG, N. J., GERBER, S. I., LLOYD-SMITH, J. O., DE WIT, E. & MUNSTER, V. J. 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 382, 1564-1567.
- VINCENT, J. L., MORENO, R., TAKALA, J., WILLATTS, S., DE MENDONCA, A., BRUINING, H., REINHART, C. K., SUTER, P. M. & THIJS, L. G. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22, 707-10.
- WAGNER, C., GRIESEL, M., MIKOLAJEWSKA, A., MUELLER, A., NOTHACKER, M., KLEY, K., METZENDORF, M. I., FISCHER, A. L., KOPP, M., STEGEMANN, M., SKOETZ, N. & FICHTNER, F. 2021. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD014963.
- WU, Z. & MCGOOGAN, J. M. 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323, 1239-1242.
- XU, Z., SHI, L., WANG, Y., ZHANG, J., HUANG, L., ZHANG, C., LIU, S., ZHAO, P., LIU, H., ZHU, L., TAI, Y., BAI, C., GAO, T., SONG, J., XIA, P., DONG, J., ZHAO, J. & WANG, F. S. 2020. Pathological findings of COVID-19

- associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8, 420-422.
- YANG, W., YUE, Z., CUI, X., GUO, Y., ZHANG, L., ZHOU, H. & LI, W. 2015. Comparison of the effects of moderate and severe hypercapnic acidosis on ventilation-induced lung injury. *BMC Anesthesiol*, 15, 67.
- YAU, P., XIA, Y., SHARIFF, S., JAKOBLEFF, W. A., FOREST, S., LIPSITZ, E. C., SCHER, L. A. & GARG, K. 2019. Factors Associated with Ipsilateral Limb Ischemia in Patients Undergoing Femoral Cannulation Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Vasc Surg*, 54, 60-65.
- ZANGRILLO, A., LANDONI, G., BIONDI-ZOCCAI, G., GRECO, M., GRECO, T., FRATI, G., PATRONITI, N., ANTONELLI, M., PESENTI, A. & PAPPALARDO, F. 2013. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc*, 15, 172-8.
- ZHOU, F., YU, T., DU, R., FAN, G., LIU, Y., LIU, Z., XIANG, J., WANG, Y., SONG, B., GU, X., GUAN, L., WEI, Y., LI, H., WU, X., XU, J., TU, S., ZHANG, Y., CHEN, H. & CAO, B. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395, 1054-1062.
- ZIMMERMANN, M., BEIN, T., ARLT, M., PHILIPP, A., RUPPRECHT, L., MUELLER, T., LUBNOW, M., GRAF, B. M. & SCHLITT, H. J. 2009. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care*, 13, R10.