



<https://www.sokrates-rationalisten-forum.de/>

## **Antwort auf die Pressemitteilung der DGP vom 24. Mai 2023**

Die DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) hat am 24. Mai 2023 eine Pressemitteilung<sup>1</sup> zu einem Beitrag in der Tageszeitung WELT<sup>2</sup> veröffentlicht.

### Worum geht es?

Der Artikel in der WELT bezieht sich auf eine Veröffentlichung des Vereins „Sokrates - Forum kritischer Rationalisten“<sup>3</sup>, welcher der DGP vorab bekannt war. Darin wird die Behandlung von schweren, mit Sauerstoffmangel einhergehenden Lungenerkrankungen auf Intensivstationen diskutiert. Es geht in erster Linie um Lungenentzündungen, besonders die COVID-19-Pneumonie. Aktueller Anlass für die Veröffentlichungen des Sokrates-Forums und der WELT war eine aktuelle wissenschaftliche Publikation in der DMW (Deutsche Medizinische Wochenschrift) von Mitgliedern des Sokrates-Forums.<sup>4</sup>

Im Mittelpunkt dieser Veröffentlichung stehen Fragen zur invasiven maschinellen Beatmung (Beatmung mit Tubus), zur Bedeutung der leicht messbaren Sauerstoffsättigung (Laborwert) sowie zur Frage, ob während der Pandemie insbesondere in Deutschland zu häufig invasiv beatmet wurde, und dies zur hohen Sterblichkeit von Patienten mit schwerer COVID-19-Lungenentzündung beigetragen hat. Wie bei vielen anderen Aspekten der Aufarbeitung des Pandemie-Managements geht es auch in der (Intensiv-) Medizin darum, was richtig und was falsch war, und was man auch zu Beginn der Pandemie hätte wissen können oder müssen. Ziel ist es, in Zukunft Fehler zu vermeiden oder zumindest zu reduzieren.

### Warum suchen wir die öffentliche Diskussion?

Stellt man sich den Problemen konsequent, kritisch und rational, wie es sich das Sokrates-Forum vorgenommen hat, so kommt es naturgemäß auch zu sehr kontroversen Diskussionen. Daraus resultieren fundamental unterschiedliche Beurteilungen, selbst unter Mitgliedern derselben Fachgesellschaft, denn oft dreht sich die Debatte eigentlich nicht um fachspezifische Themen, sondern um das Beachten erkenntnistheoretischer Prinzipien wie beispielsweise das iterative Zweifeln an der Richtung des eigenen Handelns und Denkens. Darüber hinaus ist die Frage schon im Vorfeld mehrfach und hochemotional diskutiert worden, ob Themen wie die Indikation zur Beatmung mit Tubus und mögliche Fehler in der Medizin überhaupt öffentlich diskutiert werden sollten.

Für die Mitglieder des Sokrates-Forums hat eine wissenschaftlich fundierte Therapie mit größtmöglicher Sicherheit eine überragende Bedeutung, dazu gehört die Selbstbestimmung des Patienten. Dafür ist Transparenz unverzichtbar. Deshalb vertreten wir die Position, dass kritische medizinische Fragen in der Öffentlichkeit diskutiert werden sollten. Das gilt gerade dann, wenn die rationale Analyse ökonomische und weitere Interessen tangiert. Dem Argument einer Verunsicherung der Öffentlichkeit messen wir unter Berücksichtigung der Güterabwägung keine ausschlaggebende Bedeutung zu. Zeitweise Verunsicherung ist eine notwendige Phase von Fortschritt und Erkenntnisgewinn.

Die Originaltexte der DGP-Pressemitteilung sind im Folgenden kursiv dargestellt. Unsere Kommentare dazu in Normalschrift.

*Richtigstellung der DGP/Wissenschaftlich belegt: COVID-19-Patienten wurden nicht zu Beatmungsopfern.*

*Die Tageszeitung DIE WELT hat Anfang Mai einen Beitrag veröffentlicht, in dem behauptet wird, COVID-19-Patienten seien in Deutschland zu häufig künstlich beatmet worden. Die invasive Beatmung hätte letztlich zum Tod von vielen tausend Patienten geführt. Man gehe von rund 20.000 „Beatmungsopfern“ in Deutschland aus. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) sieht sich deshalb zu einer Richtigstellung gezwungen.*

24. Mai 2023

*Der Fachgesellschaft ist es wichtig zu zeigen, dass keiner der veröffentlichten Aussagen eine wissenschaftliche Auswertung zugrunde liegt. Es existieren hingegen zahlreiche wissenschaftliche Studien mit breiter Datengrundlage, die das Gegenteil der veröffentlichten Behauptungen beweisen.*

Was besagt die Studienlage?

Die Stellungnahme des Sokrates-Forums in Verbindung mit der DMW-Veröffentlichung<sup>4</sup> belegt ausführlich mit zahlreichen Zitationen relevanter Publikationen die wissenschaftlichen Grundlagen ihrer Thesen. Tatsache ist auch: In der Pressemitteilung der DGP ist das nicht der Fall! Wenn „zahlreiche wissenschaftliche Studien mit breiter Datengrundlage das Gegenteil beweisen würden“, wäre es sehr einfach gewesen, auf wenigstens eine größere Originalarbeit oder eine Übersichtsarbeit zu verweisen.

*Entsprechend greifen wir einige Aussagen exemplarisch auf:*

*1. Es wird behauptet, die Weltgesundheitsorganisation (WHO) habe zu Beginn der Pandemie empfohlen, COVID-19-Erkrankte möglichst früh zu intubieren. Deshalb sei dieses Vorgehen in Deutschland dann in offiziellen medizinischen Leitlinien übernommen worden.*

*Diese Aussage ist fälschlich aus dem Zusammenhang herausgenommen.*

*Richtig ist: Aus den Vorerfahrungen mit der nichtinvasiven Beatmung (NIV = non-invasive ventilation) beim Lungenversagen andere Ursachen, waren die Limitationen dieser Methode sehr wohl bekannt – insbesondere die erhöhte Sterblichkeit, wenn eine invasive Beatmung bei ausbleibender Besserung zu lange hinausgezögert wird. In der allerersten Phase der Pandemie bestand zudem eine Unsicherheit bezüglich einer erhöhten Infektionsgefahr unter NIV. Dennoch findet sich die erste Empfehlung zur Therapie bei schwerer COVID-Infektion in einem Positionspapier der DGP, online publiziert am 22. April 2020<sup>5</sup>).*

*Hier wurde bereits sehr früh in der Pandemie für die Behandlung sehr klar ein Stufenmodell – und eben nicht die frühe Intubation – empfohlen: Zunächst eine reine Sauerstoffgabe, dann eine High-Flow-Therapie/NIV und nur wenn diese Behandlung keine gewünschten Verbesserungen bringt, im Anschluss eine invasive Beatmung.*

*Dieses Stufenschema ist auch in die späteren Behandlungsleitlinien eingegangen (aktuell gültige Leitlinie: <sup>6</sup>).*

## **Unsere Antwort**

### Die Bedeutung der WHO-Empfehlung

Die Empfehlungen der WHO<sup>7</sup> haben die nachfolgenden nationalen Empfehlungen und Leitlinien stark beeinflusst. Die WHO ging von einem typischen ARDS aus und hat den Oxygenierungsquotienten (Erklärung weiter unten) entsprechend stark in den Vordergrund gestellt. Darüber hinaus verwies die WHO auf die wenigen Fälle mit MERS (Middle East Respiratory Syndrom), bei denen eine NIV nicht als erfolgreich beschrieben wurde. Somit gab es zu diesem sehr frühen Zeitpunkt bereits einen Warnhinweis bezüglich der nichtinvasiven Beatmung, der nicht durch Studien gestützt wurde. Die Frage, ob es sich bei der COVID-19-Pneumonie um ein „typisches ARDS“ handelt, wurde schon sehr früh in der Pandemie auch von Anästhesisten wie Luigi Gattinoni bezweifelt. Somit konnten Vorerfahrungen mit einer NIV beim sog. ARDS nicht ohne kritische Abwägung auf die Fälle von COVID-19-Pneumonie übertragen werden. Dazu kommt, dass ein ARDS keine Entität ist, sondern nur einen bestimmten Zustand beschreibt.

Wie alle Therapieverfahren hat auch die NIV Limitationen. Bei der aktuellen Diskussion wird aber vergessen, dass seit Jahrzehnten zu den ungleich mehr Komplikationen und Nebenwirkungen der invasiven Beatmung eine große Zahl von Publikationen vorliegen, ebenso zu typischen Erkrankungen nach Überleben einer invasiven Beatmung.

### Das Stufenmodell und unsere Erkenntnisse

Unsere wissenschaftliche Veröffentlichung in der DMW sowie unser Beitrag des Sokrates-Forums haben nie das Stufenmodell mit Sauerstoffgabe und nichtinvasiver Beatmung, ggf. auch CPAP zur Behandlung einer hypoxischen Lungenerkrankung (hier COVID-19-Pneumonie), in Frage gestellt. Es geht uns um etwas anderes: Wir möchten darstellen, dass es für die Intubation mit anschließender mechanischer Beatmung keine wissenschaftliche Grundlage gibt, falls nicht weitere Komplikationen wie schwere Herzinsuffizienz oder ventilatorische Insuffizienz (Hyperkapnie) dazukommen! Das wird z.B. auch in einem Editorial von Martin Kolb et al. für das führende europäische Lungenjournal betont<sup>8</sup>. Diese Frage haben wir ausführlich in unserer Veröffentlichung diskutiert. Auch zeigt bereits eine Metaanalyse von 2021<sup>9</sup>, dass der Zeitpunkt der Intubation keinen Einfluss auf die Mortalität hat.

Also: Selbst wenn eine Intubation mit mechanischer Beatmung erforderlich wäre, so sollte diese erst dann durchgeführt werden, wenn der Sauerstoffgehalt (näheres siehe DMW-Veröffentlichung<sup>4</sup>) eine kritische Grenze erreicht!

### Was besagen die Leitlinien der DGP?

In der ersten DGP-Leitlinie vom 22. April 2020 sowie in der aktuell gültigen von 2023, wird jedoch weiterhin auf Seite 54 empfohlen, bei einer Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ) unter 92% in Verbindung mit klinischer Verschlechterung (keine nähere Definition, was damit gemeint ist) eine Intubation zu erwägen, wenn der Oxygenierungsindex unter 150 abgesunken sei. Unter 100 sollte intubiert werden - so die aktuelle, von der DGP zitierte Leitlinie<sup>6</sup>.

### Die Bedeutung des Oxygenierungsindex (OI)

Der OI setzt den Sauerstoffpartialdruck im Blut ( $PaO_2$ ) und die Sauerstoffkonzentration in der Einatemluft ( $FiO_2$ ) ins Verhältnis ( $OI = PaO_2/FiO_2$ ). Er ist in der Intensivmedizin ein etablierter Parameter zur Intubationsentscheidung. Deshalb steht er in den Leitlinien im Vordergrund.

Das Problem dabei: Pathophysiologisch ist das nicht begründbar, denn das bloße Verhältnis sagt nichts über die Ursache der zugrundeliegenden Hypoxämie (Sauerstofferniedrigung im Blut) aus. Es

sagt nichts dazu, ob diese durch eine Diffusionsstörung oder durch vermehrtes Shuntvolumen ausgelöst wird. Dieser Aspekt ist aber sehr wichtig: Je nach Art der Störung sollte und kann die Behandlung unterschiedlich sein! Nicht selten gibt es bei Erkrankungen wie einer Pneumonie beide Störungen zeitversetzt oder auch gleichzeitig, besonders in bestimmten Phasen der Erkrankung.

Zudem wird der OI durch die Höhe des  $\text{FiO}_2$  stark beeinflusst. Das ist besonders deutlich bei einem reinen Shuntvolumen. Erhöht man  $\text{FiO}_2$ , dann ändert sich anfangs praktisch nichts am  $\text{PaO}_2$ . Das bedeutet, dass die  $\text{PO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio stark fällt.

#### Ein Beispiel für den Zusammenhang von OI und Behandlungsempfehlung gemäß Leitlinien

Bei einer milden Hypoxämie mit einem  $\text{PO}_2$  von 60mmHg und Raumluftatmung liegt der OI bei 285 ( $\text{OI} = 60/0,21 = 285$ ). Wird dann  $\text{FiO}_2$  auf 1,0 (=100% Sauerstoff) erhöht, sinkt das Verhältnis auf ca. 60, was in vielen Leitlinien zu einer Intubationsempfehlung führt - obwohl sich an der Krankheitssituation nichts geändert hat. Allerdings steigt der  $\text{PO}_2$  nach Denitrifizierung (Auswaschen des Stickstoffs im Blut durch die Gabe von 100% Sauerstoff in der Einatemluft) im Verlauf wieder etwas an, etwa auf 80 – 90mmHg. Aber: Das würde nichts an der von den Leitlinien empfohlenen Intubationsentscheidung ändern!

Wäre der OI ein unabhängiger Marker für die Sauerstoffaufnahme, dann würde eine Veränderung der  $\text{FiO}_2$  den Wert nicht verändern und das Verhältnis von  $\text{PO}_2$  und  $\text{FiO}_2$  wäre linear. Auf diese fehlende Linearität haben West et al. bereits im Jahr 1977 hingewiesen. Sie konnten zeigen, dass die Beziehung der beiden Variablen abhängig vom Ventilations-Perfusions-Koeffizienten der Lunge ist und ihr Verhältnis nahezu niemals linear ist<sup>10</sup>. Hinzu kommt, dass die Zeitspanne oft nicht näher definiert ist, in welcher Krankheitsphase der OI (als Entscheidungsgrundlage) wie lange reduziert sein sollte, bevor man die Intubation vornimmt<sup>11</sup>.

Trotz dieser offensichtlichen Mängel wird der OI als Maß für die Schwere einer Hypoxämie betrachtet. Die Konstellation  $\text{PO}_2$  40 mmHg bei einer  $\text{FiO}_2$  von 40 % und ein  $\text{PO}_2$  von 100 mmHg bei einer  $\text{FiO}_2$  von 1,0 haben den gleichen OI, aber nur im ersten Fall würde man von einer Hypoxämie sprechen.

#### Unsere Skepsis zur diagnostischen Tauglichkeit des OI

Der OI verwirrt deutlich mehr als er nützt. Er gibt keine Information darüber, wie viel  $\text{O}_2$  im Körper verfügbar ist und ob es überhaupt ein Defizit gibt. Deswegen hat die Einschätzung des Schweregrads einer Hypoxämie allein über den OI bei Pneumonie die Qualität der Versorgung enorm verschlechtert. Es fehlt nicht nur jede pathophysiologische Begründung, sondern durch die falsche Indikation zur invasiven Beatmung werden zahlreiche Komplikationen erzeugt. In letzter Zeit gibt es auch international zunehmend kritische Stimmen, die von einer Überbewertung des OI ausgehen<sup>12</sup>, manche halten ihn sogar für gefährlich<sup>13</sup>. Wir stehen also nicht alleine mit unseren gut begründeten Zweifeln.

#### Problem 1: Falsche Empfehlung zur Anhebung der $\text{sO}_2$ erhöht die Komplikationsrate

Verschärfend für die Problematik ist eine Empfehlung in der aktuellen Leitlinie<sup>5</sup> von 2023, welche die Indikation zur Intubation durch Reduktion des OI sozusagen selbst erzeugt. Auf Seite 48 der Leitlinie steht: „EMPFEHLUNG 29 EK, bestätigt und ergänzt 09/2022: Ziel bei akuter hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz bei COVID-19 ist eine adäquate Oxygenierung sicherzustellen. Es sollte eine  $\text{SpO}_2$  92 – 96 % (bei Patienten mit Hyperkapnierisiko 88 – 92%) erreicht werden.“

Worum geht es dabei? Die Empfehlung 29 EK gibt das Ziel vor, die  $\text{sO}_2$  auf 92-96 % anzuheben. Aber: Das funktioniert bei einer Pneumonie mit erhöhtem Shuntvolumen nur, wenn eine sehr hohe  $\text{FiO}_2$  gegeben wird, um den Stickstoff im Blut auszuwaschen. Das ist mit nichtinvasiver Beatmung schwer zu erreichen, aber mit einer High-flow-Sauerstofftherapie durchaus möglich. Am besten gelingt es natürlich mit Intubation und invasiver Beatmung. Weiterhin muss zumeist der Beatmungsdruck

deutlich erhöht werden<sup>14 15 16</sup>, was vor allem in Verbindung mit einem hohen FiO<sub>2</sub> (Hyperoxie)<sup>17 18 19</sup><sup>20</sup> die Lunge weiter schädigt - bis hin zur Entwicklung einer schweren Lungenerkrankung, dem ARDS. All das verlängert nicht nur den Aufenthalt auf der Intensivstation. Es zieht auch erhebliche Spätfolgen nach sich, wie z.B. Critical Illness Neuro- und Myopathie mit Delir, die bereits nach wenigen Tagen beginnt<sup>21</sup>, die neben den gesundheitlichen folgenreichen Konsequenzen für den einzelnen auch eine erhebliche gesellschaftliche Belastung darstellt<sup>22 23</sup>.

#### Problem 2: Obligat hohe Atemfrequenz als Voraussetzung zur intensivmedizinischen Behandlung

Die aktuelle Leitlinie<sup>6</sup> enthält in der Empfehlung zur Behandlung der COVID-19-Pneumonie zudem einen fundamentalen Fehler. Dieser ist bereits in der ersten Leitlinie von 2020<sup>5</sup> zu finden und lässt einen gewissen Mangel an naturwissenschaftlicher Methodik vermuten. Am deutlichsten sichtbar ist er im Flussdiagramm von Abbildung 2 (Seite 54). Dort wird als obligates Einstiegskriterium für eine überwachte Therapie in der Klinik einer COVID-19-Pneumonie eine sO<sub>2</sub> von unter 92 % und eine Atemfrequenz über 30/Minute angegeben. Dies würde heißen, dass Patienten auch mit einer schweren Hypoxämie (beispielsweise sO<sub>2</sub> = 55 %) nicht auf die Intensivstation aufgenommen werden würden, wenn sie eine Atemfrequenz von unter 30/Min. haben. Der gleiche Fehler wurde auch in der WHO- Empfehlung gemacht und wohl von dort übernommen. Es gab insbesondere zu Beginn der Coronapandemie vereinzelt Patienten mit sehr hoher Atemfrequenz und hoher Atemtiefe (sogenannte Maschinenatmung) - aber viele hatten eine deutlich niedrigere Atemfrequenz. Im Mittel lag sie nur um 22-24/Min.<sup>24 25</sup>. Wären die Empfehlungen in den Leitlinien konsequent umgesetzt worden, so wären viele Patienten gar nicht auf die Intensivstation gekommen und viele Betten hätten dort leer gestanden.

#### Führt verzögerte Intubation tatsächlich zu höherer Sterblichkeit?

In der Antwort auf unsere Bedenken wird zudem behauptet, dass eine verzögerte Intubation zu einer erhöhten Sterblichkeit geführt habe. Hierfür gibt es jedoch keine Evidenz. Es existiert keine Studie, die bei Verschlechterung der Grunderkrankung eine Intubation mit Beatmung versus einen Verzicht auf Intubation untersucht hätte. Vermutlich geht es um etwas anderes, nämlich die Beobachtung, dass Patienten, deren Befinden sich infolge der Grunderkrankung im Verlauf verschlechtert, grundsätzlich eine ungünstigere Prognose haben. Diese wird dann durch die Intubation nach der Leitlinienempfehlung weiter verschlechtert. Dafür gibt es Literaturhinweise<sup>26 27</sup>, unsere These bleibt davon aber unberührt.

#### Intubation als Schutz vor Ansteckung

Als Begründung der frühen Intubation wird zudem angegeben, dass man Angst vor einer erhöhten Infektionsgefahr hatte. Das ist nachvollziehbar, obwohl in Deutschland die DGP und fast alle pneumologischen Kliniken bereits Ende März 2020 in einem Schreiben des Verbandes der pneumologischen Kliniken auf einen sicheren Infektionsschutz für das pflegerische und ärztliche Personal auf der Intensivstation mit einer virusdichten CPAP-Maske hingewiesen wurden (Abb. der Maske unter VPK<sup>28</sup>). Alle pneumologischen Kliniken haben in ihren schlafmedizinischen Abteilungen solche Masken vorrätig, eine individuelle Anpassung ist problemlos möglich. Auch andere Intensivstation sollten Beatmungsmasken für nichtinvasive Beatmung vorrätig haben. Werden virusdichte Filter aufgesteckt, so liegt der Schutz vor Einatmung von Coronaviren bei praktisch 100 %. Später wurde das von uns mit radioaktiv markierten Aerosolen gemessen und publiziert<sup>29</sup>. Diese Information wurde in die deutschen Leitlinien allerdings nicht übernommen.

#### Wir fassen die wichtigsten Punkte zusammen

- Nach der WHO-Leitlinie<sup>7</sup> wird die COVID-19-Pneumonie gänzlich anders behandelt als andere Pneumonien. Dafür gibt es keine Evidenz in der Literatur.

- Die deutsche Leitlinie<sup>6</sup> berücksichtigt nicht die Pathophysiologie der Hypoxämie und empfiehlt viel zu früh eine Intubation mit Beatmung. Zudem wird im Stufenmodell nicht die enorme Steigerung der Komplikationsrate durch die invasive Beatmung gewürdigt.
- Der OI ist für eine Bewertung des Schweregrades einer Lungenerkrankung völlig ungeeignet, weil er zu den Ursachen des Sauerstoffmangels im Körper nichts aussagt und zu falschen Therapieentscheidungen führt.
- Die Therapieempfehlung der Leitlinie<sup>6</sup>, den sO<sub>2</sub> auf über 92% anzuheben, verursacht durch die dazu erforderliche Hyperoxie oft schwere Lungen- und andere Organschäden. Zudem erzeugt sie durch die Erniedrigung des OI nicht selten die Indikation zur Beatmung nach der Leitlinie.

*2. Im internationalen Vergleich zeigt sich in der reinen Datenlage in Deutschland eine deutlich höhere Sterblichkeit für ECMO-Patienten. Dies wird im Artikel mit der Empfehlung zur frühen Beatmung und der Behandlungsleitlinie begründet, welche ja angeblich die invasive Beatmung als wichtiges Behandlungsinstrument ausweist.*

*Diese Aussage ist falsch. Auch gibt es für diese Behauptung keinerlei Datengrundlage. Richtig ist: Zwar erscheint im reinen Zahlenvergleich das Outcome von ECMO-Patienten in Deutschland im internationalen Vergleich schlechter, doch die Aussage wird dadurch nicht wahr. Denn dieses Phänomen wurde selbstverständlich wissenschaftlich aufgearbeitet – bereits im Verlauf der Pandemie wie auch danach. So existiert bereits eine Publikation aus dem Jahr 2021, die die fehlenden Restriktionen für die Behandlung in Deutschland für die vergleichbar hohe Sterblichkeit anführt. Fakt ist: Deutschland konnte viele Patienten behandeln – im Gegensatz zu anderen Ländern. Im Ausland hingegen wurden bereits durch fehlende Kapazitäten Patienten triagiert und Hochbetagte nicht mehr intensivmedizinisch behandelt. Diese Toten fehlen entsprechend in der Statistik anderer Länder und machen reine Zahlenvergleiche wissenschaftlich unmöglich<sup>30</sup>.*

## **Unsere Antwort**

### Konsequentes Fragen ist wichtig

Nehmen wir an, in unserem Land seien tatsächlich fehlende Restriktionen für eine invasive Beatmung der Grund für höhere Sterblichkeitszahlen. Dann muss doch sofort die Frage gestellt werden, ob die richtigen Patienten beatmet wurden bzw. das gewählte Beatmungsverfahren tatsächlich der bessere Weg war! Es gibt aus anderen Ländern publizierte Hinweise, dass eine zunehmende Nutzung von nichtinvasiven Verfahren (vielleicht auch aus Mangel an Ressourcen für eine invasive Beatmung) schon in der ersten Welle zu einer rückläufigen Sterblichkeit führte<sup>24</sup>. Darüber hinaus gibt es zahlreiche individuelle und sehr glaubhafte Berichte, dass der Verzicht auf eine intensivmedizinische Behandlung zum Beispiel bei älteren Menschen zu überraschenden Überlebenszahlen führte. Diese Patienten erhielten meist eine alleinige Sauerstoff- oder CPAP-Therapie. Wollen wir all diese Indizien wirklich ignorieren...?

### Das Problem mit ECMO

Die Patienten für eine extrakorporale Membran Oxigenierung (ECMO) wurden nahezu alle vorher intubiert. Wie oben ausgeführt, kommt es durch die fast immer überflüssige Intubation bei isolierter Hypoxämie (hier COVID-19 Pneumonie) mit Beatmung und dem Erreichen einer SaO<sub>2</sub> von > 92% zu zahlreichen Komplikationen - diese sind bekannt! In Folge der Dauersedierung kommt es fast immer zum Blutdruckabfall; dieser muss dann dauerhaft mit den Sauerstoffverbrauch erhöhenden

Adrenalinabkömmlingen behandelt werden. Um bei einer Lungenentzündung eine SaO<sub>2</sub> von >92% zu erreichen, sind bei Pneumonie höhere Beatmungsdrücke und ein hoher FiO<sub>2</sub> erforderlich. Dieser erzeugt allerdings oft erst den schweren Lungenschaden bis hin zum ARDS! Hat dieser Lungenschaden größere Ausmaße erreicht, so ist das Überleben oft nur noch durch eine ECMO zu sichern - leider oft nur passager. Entsprechend schlecht ist die Prognose. Stehen nun viele ECMO-Plätze zur Verfügung, so wie in Deutschland, dann werden noch kränkere Patienten daran angeschlossen. Das wiederum verschlechtert die Prognose noch weiter. Eine aktuelle Studie aus Bochum und Umgebung<sup>31</sup> zeigt trotz universitärer Infrastruktur noch höhere Letalitätsraten<sup>32</sup> als die in der Pressemitteilung angesprochene Studie von Karagiannidis et al.<sup>23</sup>. Interessanterweise waren in der Studie aus Bochum die Patienten im Mittel nur 67 Jahre alt und hatten trotzdem eine sehr hohe Mortalität von 80%.

Zudem sollten wir uns vor Augen halten, dass es bisher keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zur Therapie der COVID-19-Pneumonie mittels ECMO gibt. Bereits vorliegende RCTs bei schwerer Hypoxämie zeigen zumeist keinen<sup>33 34</sup> und bestenfalls nur einen marginalen Überlebensvorteil durch die ECMO<sup>35</sup>. All diese Studien haben aber nie die konkrete Fragestellung „invasive Beatmung versus keine invasive Beatmung bei gleichem Schweregrad“ als Selektionskriterium gehabt. Alle Patienten waren vorher aufgrund des pathophysiologisch wertlosen OI intubiert worden, und hatten für die Beatmungstherapie ähnliche Vorgaben wie die von der DGP mit federführend herausgegebenen deutschen Leitlinie<sup>6</sup>.

#### Wir fassen zusammen

Aufgrund der jetzt nachgewiesenen, massiven Überlebensunterschiede in Deutschland bei Therapie der COVID-19-Erkrankung mit Intubation und Beatmung gegenüber keiner Intubation bei gleichem Schweregrad (s. nächsten Abschnitt) ist es sehr wahrscheinlich, dass eine ECMO-Behandlung keine Vorteile, sondern nur viele Nachteile für die Patienten und das pflegerische bzw. ärztliche Personal hat. Zudem ist es eine komplikationsreiche, sehr aufwändige und teure Therapie. Was spricht gegen unseren Vorschlag, diese Thematik eingehend zu untersuchen?

*3. Im Beitrag wird – hochgerechnet – von möglichen rund 20.000 Beatmungsopfern in Deutschland gesprochen.*

*Diese Hochrechnung ist – wenn die Annahme der Fehlbehandlung stimmen würde – ebenfalls falsch. Richtig ist: Die Sterblichkeit von NIV-Patienten fällt deutlich niedriger im Vergleich zu intubierten Patienten aus. Dies ist durch die Krankheitschwere der behandelten Patienten erklärbar. Denn NIV-Patienten gelten als weniger schwer erkrankt. ECMO-Patienten hingegen als lebensbedrohlich erkrankt.*

*Ebenfalls nicht außer Acht zu lassen ist: Verschlechterte sich der Zustand im Verlauf der Behandlung und mussten NIV-Patienten nach längerer Behandlungsphase doch intubiert werden, lag ihre Sterblichkeit jedoch noch deutlich höher. Patienten, die früher an die ECMO kamen, hatten eine bessere Überlebenschance. Dies ist mit Blick auf große Patientenkohorten und deren Daten sehr gut belegt<sup>36</sup>.*

#### **Unsere Antwort**

##### Wie kommen wir zu unserer Zahl?

Die von uns hochgerechnete und eher noch zu niedrig geschätzte Anzahl von 20.000 Beatmungsopfern in Deutschland während der Coronapandemie bezieht sich auf die große Patientengruppe, die nach den wissenschaftlich nicht belegten Leitlinien überflüssigerweise intubiert wurde. Im DMW-Artikel<sup>4</sup> haben wir das sehr ausführlich und leicht nachvollziehbar erläutert. Pathophysiologisch ist offensichtlich, dass es überhaupt keinen Grund gibt, bei erniedrigter Sättigung zu intubieren, wenn die Zahl der Sauerstoffmoleküle bzw. der Sauerstoffgehalt im unteren Normbereich oder nur mäßig erniedrigt ist. Genau das war aber zumeist der Fall. Der

Sauerstoffgehalt ( $caO_2$ ) berechnet sich aus der Sauerstoffsättigung ( $sO_2$ ) mal der Hämoglobinkonzentration (Hb) im Blut ( $caO_2 = Hb \times sO_2 \times 1,34$ )<sup>4</sup>.

#### Die Leitlinien passen nicht zusammen

Erstaunlicherweise werden die gleichen Patienten auf der Intensivstation, wenn Sie eine Blutarmut (Anämie) mitbringen oder diese durch häufige Blutabnahmen auf der Intensivstation<sup>37</sup> bekommen haben, nicht mit Blutgabe (Erythrozytenkonzentrate) behandelt. So steht es in den Transfusionsleitlinien<sup>38</sup>. Es ist aber für die Sauerstoffversorgung des Organismus völlig gleichwertig, ob die Sättigung erniedrigt ist oder das Hämoglobin. Auch das ist Gegenstand unseres DMW-Artikels<sup>4</sup>. Erstaunlicherweise unterscheiden sich die Transfusionsleitlinien<sup>30</sup> in diesem zentralen Punkt entscheidend von denen zur Behandlung der respiratorischen Insuffizienz bzw. hier von COVID-19. Es widerspricht den Grundgesetzen der Logik und Mathematik, dass beispielsweise  $12 \times 0,8$  ( $Hb \times sO_2$ ) etwas anderes sein soll als  $0,8 \times 12$ , oder mit anderen Worten: Eine Erniedrigung des Hb ist mit einer Erniedrigung von  $sO_2$  als gleichwertig zu betrachten und zu behandeln.

Die oben erwähnte Tatsache, dass die Zahl der Intubationen zugunsten der nichtinvasiven Beatmung abgenommen hat, wird nicht bestritten. Allerdings ist der Rückgang nicht sehr groß, wie die zitierte Studie zeigt<sup>28</sup>. Es gab aber zu Anfang der Pandemie die Empfehlung, strategisch früh zu intubieren. Zum Glück ist man davon schnell abgekommen. Leider wurden einfach zu erhebende Daten wie der  $sO_2$ -Wert (mit oder ohne Sauerstoffgabe) bei Aufnahme auf die Intensivstation, nichtinvasive Beatmung, Intubation und Letalität bei COVID-19 im DIVI-Register<sup>39</sup> nicht erhoben. Dann wüsste man jetzt deutlich mehr, auch für die zukünftige Versorgung von schweren Pneumonien anderer Genese auf der Intensivstation. Ein Grund mehr, sich unserer Aufforderung nach eingehender Untersuchung anzuschließen.

*4. Es wird behauptet, viele Studien würden klar zeigen, dass eine Intubation bei gleichem Schweregrad der Patienten die Todesrate um das Fünf- bis Sechsfache erhöhe.*

*Diese Aussage ist falsch.*

*Richtig ist: Um eine solche Aussage treffen zu können, wäre eine randomisierte, kontrollierte Studie notwendig, die bei definierten Einschlusskriterien entweder eine NIV oder eine Intubation per Zufallsprinzip den eingeschlossenen Patienten zuweist. Eine solche Studie existiert für COVID-Patienten schlicht nicht.*

*Der Ansatz der kompetitiven Betrachtung von NIV und Tubus ist auch bei allen anderen Erkrankungen nicht im Fokus der wissenschaftlichen Betrachtung, da beide Behandlungsformen viel mehr einem Stufenschema zuzuordnen sind. Es handelt sich somit um ggf. alternierend einzusetzende, aber keinesfalls kompetitive Therapiestrategien (Windisch et al. Deutsches Ärzteblatt 2020).*

*Aus Sicht der Fachgesellschaft ist eine retrospektive Aufarbeitung aller Handlungsempfehlungen in der Pandemie wünschenswert und legitim, wenn sich daraus Konsequenzen für zukünftige pandemische Situationen ergeben.*

*Die veröffentlichten Aussagen allerdings können bereits heute, wie beschrieben, wissenschaftlich eindeutig widerlegt werden.*

#### **Unsere Antwort**

##### Noch einmal: Wie ist die Studienlage?

Es ist richtig, dass es keine randomisierte kontrollierte Studie gibt, die eine invasive Beatmung gegen nichtinvasive Beatmung bei COVID-19-Pneumonie untersucht hat. Zur Amtszeit des Bundesministers Jens Spahn und mit dem Beginn der Diskussionen um invasive versus nichtinvasive Beatmung schlug der Minister selbst in einer Beratungsrunde eine solche Studie vor. Nachfolgend wurde die Planung einer solchen Studie mit Mitgliedern des Sokrates-Forums mit der DIVI diskutiert. Tatsächlich aber kam es nie zu einem Studienentwurf, obwohl wir dazu konkrete Vorschläge gemacht haben. Hierzu existiert ein entsprechender E-Mail-Verkehr. Es ist also leider versäumt worden, während der



Pandemie eine solche Vergleichsstudie zur Behandlung von COVID-Lungenentzündung durchzuführen.

Wir haben in unserem DMW-Artikel angeführt, dass es bisher überraschenderweise überhaupt keine Studie gibt, die bei isolierter Hypoxämie durch eine Lungenerkrankung den Nutzen einer invasiven Beatmung im Vergleich zu nichtinvasiven Verfahren belegt<sup>4</sup>. Zudem gibt es für diesen Fall, wie oben erläutert, keine pathophysiologische Begründung für eine Intubation. Mit anderen Worten: ***Es ist nur gelebte Praxis ohne naturwissenschaftlichen Hintergrund!***

#### Das Problem mit der Studie ist nachvollziehbar

Eine solche Studie wäre natürlich wünschenswert, ist jedoch schwierig durchzuführen. Wir hatten schon früher, vor der Pandemie, ein mögliches Design mit unserem Pflegepersonal auf der Intensivstation besprochen. Die Widerstände des Pflegepersonals waren sehr groß und verständlich. Sie sahen nicht ein, Patienten ohne konkreten und zwingenden Grund zu intubieren und dadurch eine möglicherweise höhere Mortalität zu riskieren. Viele Mitarbeiter im Pflegebereich haben auch in anästhesiologischen Abteilungen gearbeitet, in denen häufiger intubiert wird. Dadurch konnten sie die Unterschiede in der Therapie auf Basis ihrer umfangreichen Erfahrungen abschätzen. Eine von uns wiederholt vorgeschlagene Lösung wäre ein vergleichsweise einfaches Tierexperiment.

#### Vorhandene Studien machen unsere Position plausibel

Allerdings gibt es mittlerweile zwei Publikationen aus der Zeit der Coronapandemie in Deutschland, die eine solide retrospektive Analyse des Patientenverlaufs auf der Intensivstation durchgeführt haben. Beide Publikationen haben den  $pO_2$  bzw. die  $sO_2$  bei Aufnahme und auch teilweise im Verlauf auf der Intensivstation angegeben, was in anderen Studien, auch internationalen, kaum vorkommt. Damit können die Schweregrade der COVID-19-Pneumonien verglichen werden.

Zum einen gibt es die multizentrische Studie aus der Hamburger Arbeitsgruppe<sup>40</sup>. Sie gehört zu den wenigen weltweit, die auf der Intensivstation den Sauerstoffpartialdruck gemessen haben (daraus kann  $sO_2$  errechnet werden). Diese Patienten wurden nach den aktuellen deutschen Leitlinien behandelt. Ein Mitautor dieser Studie hat die aktuelle Leitlinie zur Beatmung der COVID-19-Pneumonie koordiniert. (Übrigens ist in der aktuellen Leitlinie<sup>6</sup> diese Studie aus seiner Gruppe nicht zitiert).

Dem gegenüber steht die Studie von Mitgliedern des Sokrates-Forums<sup>41</sup>, die versucht haben, mit nichtinvasiven Methoden bzw. alleiniger Sauerstoffgabe Patienten zu behandeln. Auch hier wurde die Sauerstoffsättigung bei Aufnahme auf die Intensivstation und, was international ganz selten der Fall ist, zusätzlich der Sauerstoffgehalt angegeben.

Beide Studien zeigen eindeutig, dass die Patientengruppen mit COVID-19-Pneumonie gut vergleichbar waren. Der Patient mit dem niedrigsten Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) in der Hamburger Gruppe von 223 Patienten hatte 57mmHg. Das entspricht einer  $sO_2$  von ca. 88% (in der Publikation<sup>23</sup> in Tab. 1 im Supplement). Im Median betrug die  $sO_2$  in der später intubierten Gruppe ca. 91% (n=167), in der nicht intubierten Gruppe ca. 92% (n=56). In unserer Publikation mit 78 Patienten<sup>33</sup> war die niedrigste  $sO_2$  bei Aufnahme 78%. Im Mittel war  $sO_2$  bei Aufnahme auf die Intensivstation ebenfalls 92%.

Der Vergleich fällt deutlich aus: Die Ergebnisse sind dramatisch unterschiedlich! Die Letalität auf der Intensivstation betrug in der Hamburger Studie 35 %, in unseren 7,7 %! Daraus und aus anderen Daten<sup>42 43</sup> zur Letalität erklärt sich der „Faktor 5-6“ in unserer Mitteilung des Sokrates-Forums<sup>3</sup>, woraus sich die schätzungsweise 20.000 Toten durch Beatmung ergeben (wie weiter oben bereits erwähnt).

## Wir fassen zusammen

Im Gegensatz zur Aussage der Presseerklärung der DGP gibt es eine gut vergleichbare, retrospektive Aufarbeitung in einem Land, nämlich bei uns. Retrospektive Aufarbeitungen aus unterschiedlichen Ländern enthalten oft erhebliche systemische Verzerrungen, insbesondere durch die unterschiedliche Dichte an Intensivstationen und die Erlössysteme. Das ist hier nicht der Fall.

Der abschließende Satz der DGP-Pressemitteilung, „Die veröffentlichten Aussagen allerdings können bereits heute, wie beschrieben, wissenschaftlich eindeutig widerlegt werden.“, ist falsch. Er ist in keiner Weise mit Daten belegt.

## **Unser Kernanliegen**

Dieses Thema ist viel zu wichtig, um es noch länger unbearbeitet zu lassen. Deshalb wiederholen wir unseren Vorschlag, der Sache endlich auf den Grund zu gehen und bieten weiter unsere volle und uneingeschränkte Zusammenarbeit an. Es geht nicht darum, wer Recht hat - sondern um unsere Patienten und deren Wohl!

26. Juni 2023

### Autoren

*Dr. med. Thomas Voshaar (Chefarzt, Lungen- und Thoraxzentrum Moers; Vorsitzender des Verbandes Pneumologischer Kliniken e.V.)*

*Prof. Dr. med. Dieter Köhler (ehemaliger Direktor, Krankenhaus Kloster Grafschaft, Schmallingenberg)*

*Dr. med. Patrick Stais, LL.M., MHBA (Pneumologe, Lungen- und Thoraxzentrum Moers)*

*Dr. med. Peter Haidl (ehemaliger Direktor, Krankenhaus Kloster Grafschaft, Schmallingenberg)*

*Dr. med. Thomas Hausen (Hausarzt im Ruhestand)*

*Priv. Doz. Dr. Andreas Edmüller (Philosophie, LMU München)*

*Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Peter Nawroth, em. Direktor Innere Medizin I und Klinische Chemie, Univ. Heidelberg*

*Prof. Dr. med. Matthias Schrappe (Internist, Universität Köln)*

*Prof. Dr. rer. nat. Gerd Antes (Mathematiker und Medizinstatistiker, Universität Freiburg)*

*Dr. phil. Andreas F. Rothenberger (Unternehmer & Philosoph, Fürstfeldbruck)*

## Literatur

---

1 <https://pneumologie.de/aktuelles-service/presse/pressemitteilungen/richtigstellung-der-dgp-wissenschaftlich-belegt-covid-19-patienten-wurden-nicht-zu-beatmungsoffern> (5/2023)

2 <https://www.welt.de/politik/deutschland/plus245150826/Corona-Aufarbeitung-In-Deutschland-wird-zu-haeufig-kuenstlich-beatmet.html> (5/2023)

3 <https://www.sokrates-rationalisten-forum.de/> (6/2023)

4 Köhler D, Voshaar T, Stais P, Haidl P, Dellweg D. Hypoxic, anemic and cardiac hypoxemia: When does tissue hypoxia begin? Dtsch Med Wochenschr. 2023 Apr;148(8):475-482. English, German. doi: 10.1055/a-2007-5450.

5 <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1157-9976> (5/2023)

6 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/113-001LG> (6/2023)

7 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2> (6/2023)

8 Kolb M, Dinh-Xuan AT, Brochard L. Guideline-directed management of COVID-19: Do's and Don'ts. Eur Respir J. 2021 Apr 15;57(4):2100753. doi: 10.1183/13993003.00753-2021.

9 Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. Crit Care. 2021 Mar 25;25(1):121. doi: 10.1186/s13054-021-03540-6

10 West JB. State of the art: ventilation-perfusion relationships. Am Rev Respir Dis. 1977 Nov;116(5):919-43. doi: 10.1164/arrd.1977.116.5.919.

- 
- 11 Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, Stewart TE. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med.* 2004;30(6):1111-6. doi: 10.1007/s00134-004-2163-2.
- 12 Fielding-Singh V, Matthay MA, Calfee CS. Beyond Low Tidal Volume Ventilation: Treatment Adjuncts for Severe Respiratory Failure in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2018 Nov;46(11):1820-1831. doi: 10.1097/CCM.0000000000003406.
- 13 Tobin MJ, Jubran A, Laghi F.  $P_aO_2/F_iO_2$  ratio: the mismeasure of oxygenation in COVID-19. *Eur Respir J.* 2021 Mar 25;57(3):2100274. doi: 10.1183/13993003.00274-2021.
- 14 Bates JHT, Smith BJ. Ventilator-induced lung injury and lung mechanics. *Ann Transl Med.* 2018 Oct;6(19):378. doi: 10.21037/atm.2018.06.29.
- 15 Hammerschmidt S, Kuhn H, Sack U, Schlenska A, Gessner C, Gillissen A, Wirtz H. Mechanical stretch alters alveolar type II cell mediator release toward a proinflammatory pattern. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005 Aug;33(2):203-10. doi: 10.1165/rcmb.2005-0067OC.
- 16 Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, Matute-Bello G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(3):214-20. doi: 10.1513/pats.200504-031AC.
- 17 Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008 Sep;295(3):L379-99. doi: 10.1152/ajplung.00010.2008.
- 18 Murray LA, Knight DA, McAlonan L, Argentieri R, Joshi A, Shaheen F, Cunningham M, Alexopolou L, Flavell RA, Sarisky RT, Hogaboam CM. Deleterious role of TLR3 during hyperoxia-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 15;178(12):1227-37. doi: 10.1164/rccm.200807-1020OC.
- 19 Fracica PJ, Knapp MJ, Piantadosi CA, Takeda K, Fulkerson WJ, Coleman RE, Wolfe WG, Crapo JD. Responses of baboons to prolonged hyperoxia: physiology and qualitative pathology. *J Appl Physiol* (1985). 1991 Dec;71(6):2352-62. doi: 10.1152/jappl.1991.71.6.2352.
- 20 Morgan AP. The pulmonary toxicity of oxygen. *Anesthesiology.* 1968 May-Jun;29(3):570-9. doi: 10.1097/00000542-196805000-00040
- 21 Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O, Måbäck G, Remahl S, Ansved T, Eriksson L, Radell P. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Jul;53(6):717-23. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.01952.x.
- 22 Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J; European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med.* 2020 Apr 15;52(4):jrm00044. doi: 10.2340/16501977-2677.
- 23 Biehl M, Sese D. Post-intensive care syndrome and COVID-19 - Implications post pandemic. *Cleve Clin J Med.* 2020 Aug 5. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc055. Epub ahead of print.
- 24 Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Tonelli R, Bacca E, Menozzi M, Franceschini E, Cuomo G, Bedini A, Volpi S, Milic J, Brugioni L, Romagnoli E, Pietrangelo A, Corradini E, Coloretto I, Biagioni E, Busani S, Girardis M, Cossarizza A, Clini E, Guaraldi G, Mussini C; Modena COVID-19 Working Group (MoCo19). First and second waves among hospitalised patients with COVID-19 with severe pneumonia: a comparison of 28-day mortality over the 1-year pandemic in a tertiary university hospital in Italy. *BMJ Open.* 2022 Jan 3;12(1):e054069. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054069
- 25 Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, Siau E. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med.* 2021 Jan;36(1):17-26. doi: 10.1007/s11606-020-05983-z
- 26 Daniel P, Mecklenburg M, Massiah C, Joseph MA, Wilson C, Parmar P, Rosengarten S, Maini R, Kim J, Oomen A, Zehtabchi S. Non-invasive positive pressure ventilation versus endotracheal intubation in treatment of COVID-19 patients requiring ventilatory support. *Am J Emerg Med.* 2021 May;43:103-108. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.068. Epub 2021 Jan 29
- 27 Docherty AB, Mulholland RH, Lone NI, Cheyne CP, De Angelis D, Diaz-Ordaz K, Donegan C, Drake TM, Dunning J, Funk S, García-Fiñana M, Girvan M, Hardwick HE, Harrison J, Ho A, Hughes DM, Keogh RH, Kirwan PD, Leeming G, Nguyen Van-Tam JS, Pius R, Russell CD, Spencer RG, Tom BD, Turtle L, Openshaw PJ, Baillie JK, Harrison EM, Semple MG; ISARIC4C Investigators. Changes in in-hospital mortality in the first wave of COVID-19: a multicentre prospective observational cohort study using the WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):773-785. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00175-2. Epub 2021 May 14.
- 28 [Empfehlung zur Behandlung respiratorischer Komplikationen bei akuter Virusinfektion ausserhalb der Intensivstation.pdf \(vpneumo.de\) \(6/2023\)](#)
- 29 Dellweg D, Haidl P, Kerl J, Maurer L, Köhler D. Bench testing of noninvasive ventilation masks with viral filters for the protection from inhalation of infectious respirable particles. *J Occup Environ Hyg.* 2021 Mar;18(3):118-127. doi: 10.1080/15459624.2020.1862417.

- 
- 30 Karagiannidis C, Strassmann S, Merten M, Bein T, Windisch W, Meybohm P, Weber-Carstens S. 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*. 2021 Oct 15;204(8):991-994. doi: 10.1164/rccm.202105-1145LE.
- 31 Aweimer A, Petschulat L, Jettkant B, Köditz R, Finkeldei J, Dietrich JW, Breuer T, Draese C, Frey UH, Rahmel T, Adamzik M, Buchwald D, Useini D, Brechmann T, Hosbach I, Bünger J, Ewers A, El-Battrawy I, Mügge A. Mortality rates of severe COVID-19-related respiratory failure with and without extracorporeal membrane oxygenation in the Middle Ruhr Region of Germany. *Sci Rep*. 2023 Mar 29;13(1):5143. doi: 10.1038/s41598-023-31944-7. Erratum in: *Sci Rep*. 2023 Apr 20;13(1):6442.
- 32 [Ergebnisse der ECMO-Therapie bei COVID-19-Patienten ausgewertet \(aerzteblatt.de\) \(6/2023\)](#)
- 33 Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385.
- 34 Ostadal P, Rokyta R, Karasek J, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Naar J, Smalcova J, Hubatova M, Hromadka M, Volovar S, Seyfrydova M, Jarkovsky J, Svoboda M, Linhart A, Belohlavek J; ECMO-CS Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023 Feb 7;147(6):454-464. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062949. Epub 2022 Nov 6.
- 35 Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2. Epub 2009 Sep 15. Erratum in: *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1330.
- 36 Karagiannidis C, Hentschker C, Westhoff M, Weber-Carstens S, Janssens U, Kluge S, Pfeifer M, Spies C, Welte T, Rossaint R, Mostert C, Windisch W. Observational study of changes in utilization and outcomes in mechanical ventilation in COVID-19. *PLoS One*. 2022 Jan 14;17(1):e0262315. doi: 10.1371/journal.pone.0262315.
- 37 Cioc A, Fodor R, Benedek O, Moldovan A, Copotoiu SM. Blood sampling as a cause of anemia in a general ICU - a pilot study. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2015 Apr;22(1):13-16.
- 38 <https://www.bundesärztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020> (6/2023)
- 39 <https://www.intensivregister.de/#/index> (6/2023)
- 40 Roedel K, Jarczak D, Thasler L, Bachmann M, Schulte F, Bein B, Weber CF, Schäfer U, Veit C, Hauber HP, Kopp S, Sydow K, de Weerth A, Bota M, Schreiber R, Detsch O, Rogmann JP, Frings D, Sensen B, Burdelski C, Boenisch O, Nierhaus A, de Heer G, Kluge S. Mechanical ventilation and mortality among 223 critically ill patients with coronavirus disease 2019: A multicentric study in Germany. *Aust Crit Care*. 2021 Mar;34(2):167-175. doi: 10.1016/j.aucc.2020.10.009. Epub 2020 Oct 27..
- 41 Voshaar T, Stais P, Köhler D, Dellweg D. Conservative management of COVID-19 associated hypoxaemia. *ERJ Open Res*. 2021 Mar 15;7(1):00026-2021. doi: 10.1183/23120541.00026-2021.
- 42 <https://www.ai-online.info/archiv/2021/06-2021/letalitaet-von-patienten-mit-covid-19-untersuchungen-zu-ursachen-und-dynamik-an-deutschen-universitaetsklinika.html> (6/2023)
- 43 <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1167206/umfrage/sterblichkeit-von-covid-19-patienten-in-deutschen-krankenhausern/> (6/2023)