Michael Pfeifer
michael.pfeifer@ukr.de

Kennnisstand

Das Kennzeichen des «acute respiratory distress syndrome» (ARDS) ist die lebensbedrohliche Insuffizienz des pulmonalen Gasaustausches mit der Folge einer schweren Hypoxämie, Hyperkapnie und einer respiratorischen Azidose. Die Ursachen des akuten Krankheitsbildes sind in erster Linie schwere Pneumonien, schwere Sepsis, schwere systemische Entzündungsreaktionen und akute Aspirationen. Die Diagnose wird nach den Kriterien der Berlin-Konsensus Konferenz gesichert, die nach dem Ausmaß der Gasaustauschstörung drei Schweregrade definieren [1]. Neben der Hypoxämie (gemessen bei einem PEEP von mindestens 5 cm H₂O) gehört zu den Bedingungen einer Diagnose, dass die Lunge beidseits betroffen ist und eine kardiale Ursache nicht im Vordergrund der Veränderungen steht [1]. Die wesentliche Maßnahme, die in dieser Situation den akut erkrankten Menschen am Leben erhält, ist die mechanische Beatmung. Allerdings haben schon Ashbaugh und Kollegen [2] in ihren ersten Beschreibungen des ARDS auf die Möglichkeit der beatmungsinduzierten Lungenschädigung hingewiesen. Erst viele Jahre später wurde diese Überlegung evidenzbasierte Realität, als in der Meilensteinarbeit des ARDS Network die Beatmung mit einem reduzierten Atemzugvolumen von 6 ml/kg Soll-Körpergewicht einen signifikanten Überlebensvorteil zeigte gegenüber einer Beatmung mit 10–12 ml/kg Soll-Körpergewicht [3]. Mit dieser Arbeit kam es

ARDS – eine Herausforderung der Intensivmedizin

zu einem Paradigmenwechsel in der Beatmungsmedizin, der unter dem Begriff «protektive Beatmung» zusammengefasst wird. Darunter ist nicht nur die Beatmung mit einem kleinen Atemzugvolumen von 6 ml/kg Soll-Körpergewicht zu verstehen, sondern auch die angepasste Analgo-Sedierung mit früher Spontanatmung [4], die permissive Hyperkapnie, die angepasste Einstellung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) [5, 6], die frühzeitige Mobilisation [7], Lagerungstherapie [8] wie auch die extrakorporale Lungenunterstützung [9] und die möglichst frühe Extubation [10]. Die Beatmungstherapie des ARDS-Patienten verlor ihre Zufälligkeit: Die Beatmungseinstellung wird nicht mehr durch das alleinige Wissen und die Erfahrung desjenigen bestimmt, der «zufällig» am Beatmungsgerät steht, sondern durch ein Konzept, das getragen wird von pathophysiologischen Erkenntnissen und gesicherten klinischen Daten wie auch evidenzbasierten Studien [10].

Senkung der Mortalität bei ARDS – kleines Atemzugvolumen und Bauchlagerung

Von all den vielen untersuchten Interventionen sind lediglich zwei Maßnahmen gesichert, die die Mortalität des ARDS-Patienten senken können [11]: zum einen die protektive Beatmung mit kleinen Beatmungsvolumina (in der Regel 6 ml/kg Soll-Körpergewicht) [3] und die frühe und mindestens 16 h dauernde Bauchlagerung [8].

Driving pressure – ein neuer Surrogatparameter der protektiven Beatmung

Bei der Durchführung der protektiven Beatmung ist neben dem niedrigen Atemzug-

volumen auf einen ausreichend hohen PEEP zu achten und wie eine neuere Analyse zeigt auf den sogenannten *driving pressure* [12]. Der *driving pressure* ist der Druckgradient zwischen dem endexpiratorischen und inspiratorischen Atemwegsdruck und kann aus pathophysiologischer Sicht als Surrogatparameter der pulmonalen Compliance gesehen werden [12]. Werte über 15 cm H₂O [12] bzw. 14 cm H₂O [13] sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, sodass streng genommen eine protektive Beatmung nicht mehr durchgeführt wird, wenn ein höherer Druck angewendet wird.

Der optimale PEEP – gibt es ihn?

Die Einstellung des PEEP ist letztlich von der jeweiligen Situation des individuellen Patienten abhängig [10]. Die klinischen Studien zur Frage nach dem optimalen PEEP erbrachten kein in den klinischen Alltag übertragbares allgemeines Ergebnis [14–16]. Eine Antwort wird es aber schon aus pathophysiologischer Sicht nicht geben können, da die Situation im konkreten Fall von zu vielen Faktoren abhängt, die ein allgemeingültiges Vorgehen nicht zulassen. Jedoch folgt die Einstellung dem Prinzip, den PEEP so hoch zu wählen, dass ein möglichst hohes pulmonales Volumen erhalten bleibt, ohne dass Areale überbläht werden [5, 6]. Zu beobachten ist, dass im klinischen Alltag das PEEP-Niveau häufig zu niedrig gewählt wird. Daten zeigen jedoch dass ein hohes PEEP-Niveau mit einem besseren Outcome assoziiert ist [17]. Hilfreich bleibt weiterhin die Anwendung der Vorgaben des ARDS Network für die Einstellung des PEEP [3] mit den erforderlichen Modifikationen in Abhängigkeit der individuellen Situation des einzelnen Patienten.

Relaxierung und ECMO

Weitere Interventionen zeigen, dass in der ganz frühen Phase des ARDS bei ausgewählten Patienten eine kurzfristig Relaxierung (< 48 h) mit Cisatracuriumbesilat [18, 19] sinnvoll sein kann sowie die Anwendung der extrakorporalen Lungenunterstützung (ECMO) [20]. Extrakorporale Systeme werden inzwischen in vielen Abteilungen eingesetzt, obwohl keine gesicherte Evidenz vorliegt. Bisher wurde nur eine kontrollierte Studie publiziert [20], die trotz des positiven Signals wegen methodischer Mängel kritisiert wird. Darüber hinaus wächst jedoch die empirische Evidenz für den Einsatz der ECMO aus vielen retrospektiven Untersuchungen [9, 21–24] und Post-hoc-Analysen von klinischen Untersuchungen [25]. Daher hat ECMO heute bei der Behandlung des ARDS einen festen Stellenwert. Definiert werden müssen aber noch die Indikationskriterien und der Zeitpunkt, wann es sinnvoll ist, eine ECMO-Therapie zu initiieren. Auf jeden Fall erscheint es dann notwendig, wenn trotz optimierter Beatmungseinstellung das Prinzip der protektiven Beatmung nicht mehr eingehalten werden kann [23].

Das Management von heute, die Folgen von morgen

War früher das Handeln bestimmt durch definierte Ziele, die in kurzen Zeitabschnitten zu erreichen waren (z.B. Blutgase mussten am Ende der eigenen Schicht optimal sein), erfordert das heutige therapeutische Konzept eine Sichtweise, die die Gesamtentwicklung in Fokus behält. Die aktuellen Gedanken gehen doch schon weiter und beschäftigen sich mit den Langzeitfolgen der akuten Erkrankung und Behandlung [26]. Fragen wie die nach den Auswirkungen von Interventionen während der akuten Behandlungsphasen auf den späteren Gesundheitszustand werden zunehmend diskutiert. So führt ein restriktives Volumen-Management zwar zu einem besseren Verlauf mit Reduktion der Beatmungstage bei ARDS [27], kann aber später mit einem höheren Risiko von neurokognitiven Störungen assoziiert sein [28]. Viele der Patienten entwickeln Angststörungen oder Depressionen in der Zeit nach der Intensivbehandlung. In ähnlicher Weise, und manchmal noch stärker, sind die Angehörigen betroffen, deren seelischer Gesundheit bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Die Auswirkungen der Intensivbehandlung werden unter dem Begriff *Post-Intensiv-Care-Syndrom* (PICS) zusammengefasst und beinhalten sowohl physikalisch-funktionelle, neurokognitive wie auch psychiatrische Störungen bei Patienten sowie den Angehörigen [29]. Aus diesen Erkenntnissen werden präventive Maßnahmen entwickelt, die schon während der akuten Behandlungsphase angewendet werden [30].

Offene Fragen und Herausforderungen – Quo Vadimus?

Die zukünftigen Herausforderungen sind die Umsetzung der Konzepte in den klinischen Alltag. So wird immer noch nicht das protektive Beatmungskonzept flächendeckend umgesetzt [13], viele Intensivseinheiten haben keine Sedierungsprotokolle [31], die Lagerungstherapie wird nicht konsequent angewendet und die frühe Mobilisation [32] findet nicht ausreichend statt. Weiterhin ist

die Mortalität des ARDS sehr hoch, auch wenn in den letzten 20 Jahren eine Verbesserung erreicht werden konnte [33]. Aus einer aktuellen Erhebung ergibt sich eine Mortalität von 34,9% für ein mildes, 40,3% für ein mittelschweres und 46,1% für ein schweres ARDS [13]. Letztlich ist jedoch die beste Therapie, die Entwicklung eines ARDS zu verhindern, d.h. frühzeitig Risikopatienten zu erkennen und entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Dass das gelingen kann, zeigte schon vor Jahren eine Studie aus Rochester von der Mayo-Klinik [34], wo innerhalb von 8 Jahren durch strukturierte Vorgaben die Inzidenz der ARDS-Fälle in der Klinik von 82,4 auf 38,9 Fälle pro 100 000 Personenjahre gesenkt wurde.

Ihr

Referenzen

- 1 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al.: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. JAMA 2012;307:2526–2533.
- 2 Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319–323.
- 3 o.A.: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. N Engl J Med 2000;342:1301–1308.
- 4 DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniek R, et al.: Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-guideline 2015) – short version. Ger Med Sci 2015;13:Doc19.
- 5 Cinnella G, Grasso S, Raimondo P, et al.: Physiological effects of the open lung approach in patients with early, mild, diffuse acute respiratory distress syndrome: an electrical impedance tomography study. Anesthesiology 2015;123:1113–1121.
- 6 Terragni PP, Filippini C, Slutsky AS, et al.: Accuracy of plateau pressure and stress index to identify injurious ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology 2013;119:880–889.
- 7 Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al.: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 2009;373:1874–1882.
- 8 Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al.: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013;368:2159–2168.
- 9 Terragni P, Faggiano C, Ranieri VM: Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Current opinion in critical care 2014;20:86–91.
- 10 Bein T, Grasso S, Moerer O, et al.: The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. Intensive Care Med 2016;42:699–711.
- 11 Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JP: Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. Intensive Care Med 2014;40:769–787.
- 12 Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al.: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2015;372:747–755.
- 13 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al.: Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 2016;315:788–800.
- 14 Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al.: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:637–645.

- 15 Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al.: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646–655.
- 16 Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al.: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327–336.
- 17 Briel M, Meade M, Mercat A, et al.: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865–873.
- 18 Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al.: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1107–1116.
- 19 Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al.: Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013;17:R43.
- 20 Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al.: 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;374:1351–1363.
- 21 Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009;302:1888–1895.
- 22 Pham T, Combes A, Rozé H, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:276–285.
- 23 Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, et al.: Extracorporeal lung support in H1N1 provoked acute respiratory failure: the experience of the German ARDS network. *Dtsch Arztebl Int* 2013;110:543–549.
- 24 Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 2016;42:889–896.
- 25 Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al.: 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* 2013;39:847–856.
- 26 Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al.: Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1293–1304.
- 27 National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al.: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–2575.
- 28 Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al.: The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1307–1315.
- 29 Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al.: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders’ conference. *Crit Care Med* 2012;40:502–509.
- 30 Gill M, Bagshaw SM, McKenzie E, et al.: Patient and family member-led research in the intensive care unit: a novel approach to patient-centered research. *PloS One* 2016;11:e0160947.
- 31 Sneyers B, Laterre PF, Perreault MM, et al.: Current practices and barriers impairing physicians’ and nurses’ adherence to analgo-sedation recommendations in the intensive care unit – a national survey. *Crit Care* 2014;18:655.
- 32 TEAM Study Investigators, Hodgson C, Bellomo R, Berney S, et al.: Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care* 2015;19:81.
- 33 Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al.: Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220–227.
- 34 Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al.: Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:59–66.