

DISSERTATION

Frühmobilisation von kritisch kranken COVID-19-Patient:innen auf
Intensivstationen: Internationale Kohortenstudie und Subanalyse der
UNITE-COVID-Studie

Early Mobilization of Critically Ill COVID-19 Patients in Intensive Care Units: An International
Cohort Study and Subanalysis of the UNITE-COVID Study

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Alexander Kloss

Erstbetreuer: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. univ. Stefan Schaller

Datum der Promotion: 29. November 2024

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, De Corte T, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, De Waele J, Wong A, Schaller SJ. Early mobilisation in critically ill COVID-19 patients: a subanalysis of the ESICM-initiated UNITE-COVID observational study. *Annals of Intensive Care*. 2023; 13: 112. (1)

Weiterhin wurden Teilergebnisse im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse veröffentlicht:

Kloss P (vortragend), Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, Corte TD, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, Waele JD, Wong A, Schaller SJ. Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten: Ergebnisse einer internationalen Kohortenstudie. 37. Wissenschaftlichen Arbeitstage der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Würzburg, 17.-18. März 2023.

Das Kongressabstract wurde veröffentlicht in:

Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, Corte TD, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, Waele JD, Wong A, Schaller SJ. Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten: Ergebnisse einer internationalen Kohortenstudie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin (A&I)*. 2023; 64. Jahrgang - Juli - August: 246. (2)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
Abstract	2
1. Einleitung	3
1.1. SARS-CoV-2-Pandemiewelle	3
1.2. COVID-19	3
1.3. Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation bei COVID-19	4
1.4. Der intensivstationäre Verlauf bei COVID-19	5
1.5. Die Folgen von Intensivtherapie und kritischer Erkrankung	6
1.6. Folgen der Intensivtherapie bei COVID-19-Patient:innen	8
1.7. Behandlung von ICUAW	8
1.8. Frühmobilisation	9
1.9. Empfehlungen	12
1.10. Fragestellung der Arbeit	13
2. Methodik	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Allgemeiner Studienablauf	16
2.3 Studienablauf an der Charité – Universitätsmedizin Berlin	16
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.5 Erhobene Daten	18
2.6 Frühmobilisation	19
2.7 ICU Mobility Scale (IMS)	19
2.8 Leitlinienrecherche	22
2.9 Statistische Analyse	22
3. Ergebnisse	24
3.1 Basisdaten	26
3.2 Mobilisationsraten nach Ländern	28
3.3 Mobilisationslevel	31
3.4 Einflussfaktoren auf die Durchführung von Frühmobilisation	33
3.5 Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen	34
4. Diskussion	36

4.1	Hauptergebnis	36
4.2	Basisdaten.....	36
4.3	Mobilisationsrate	37
4.4	Barrieren.....	39
4.5	Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen.....	45
4.6	Limitationen	47
5.	Zusammenfassung und Ausblick	50
	Literaturverzeichnis.....	52
	Eidesstattliche Versicherung	67
	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	68
	Publikationsliste	69
	Lebenslauf.....	70
	Danksagung	71
	Bescheinigung Statistik.....	72

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 ICU Mobility Scale (IMS)	21
Tabelle 2 Variablen mit Anzahl fehlender und in der Analyse enthaltener Beobachtungen	25
Tabelle 3 Vergleich von Patient:innen mit und ohne vollständige Mobilisationsdaten ...	26
Tabelle 4 Patient:innencharakteristika, Aufnahmezustand und Komorbiditäten	27
Tabelle 5 Therapieverfahren und Pharmakotherapie	28
Tabelle 6 Länder mit Mobilisationsrate, Patient:innenanzahl und Leitlinien	30
Tabelle 7 Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Datenbewegungen.....	17
Abbildung 2 Patient:inneneinschluss	24
Abbildung 3 Darstellung der Mobilisationsrate nach Ländern.....	29
Abbildung 4 Erreichte Mobilisationslevel in der Mobilisationsgruppe nach ICU Mobility Scale	32
Abbildung 5 Einflussfaktoren auf die Durchführung von Frühmobilisation	33
Abbildung 7 Sankey-Diagramm zum Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen .	35

Abkürzungsverzeichnis

adj.	adjusted (adjustiert)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
ARDS	acute respiratory distress syndrome (Akutes Atemnotsyndrom)
CCM	Campus Charité Mitte
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
COVID-19	Coronavirus disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung-2019)
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DAQCORD	Data Acquisition, Quality and Curation for Observational Research Designs
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenierung)
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine (entspricht: Europäische Fachgesellschaft für Intensivmedizin)
HFNC	high-flow nasal cannula (High-flow-Sauerstofftherapie)
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
ICUAW	Intensive Care Unit acquired weakness (entspricht: erworbene Muskelschwäche des kritisch Kranken)
IMS	ICU Mobility Scale (keine deutsche Entsprechung)
IQR	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KI	Konfidenzintervall
MERS-CoV	middle east respiratory syndrome coronavirus (keine deutsche Entsprechung)
MeSH	Medical Subject Headings (keine deutsche Entsprechung)
n.b.	nicht bekannt
NIV	Non-invasive Ventilation (Nicht-invasive Beatmung)
OR	Odds ratio

PICS	Post-Intensive-Care-Syndrom (keine deutsche Entsprechung)
PICS-F	Post-Intensive-Care-Syndrom-Family (keine deutsche Entsprechung)
RNA	ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SARS-CoV-2	Severe respiratory syndrome coronavirus 2 (keine deutsche Entsprechung)
unadj.	unadjusted (nicht adjustiert)
UNITE-COVID	European Society of Intensive Care Medicine COVID-19 Project (entspricht: COVID-19 Projekt der europäischen Fachgesellschaft)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

In dieser Arbeit werden geschlechtersensible Formulierungen gemäß dem Vorstandsbeschluss der Charité vom 15. Dezember 2021 verwendet, welcher die Anwendung geschlechtergerechter Sprache auch in wissenschaftlichen Arbeiten vorsieht (3). Um diese Regelungen umzusetzen, folgte ich den Empfehlungen zur geschlechtergerechten Sprache an der Charité (3) sowie dem Leitfaden für geschlechtergerechte Sprache der Senatsverwaltung Berlin (4).

Zusammenfassung

Hintergrund: Frühmobilisation kann das Behandlungsergebnis kritisch kranker Patient:innen verbessern. Es gibt jedoch nur begrenzt Daten zur Frühmobilisation bei COVID-19-Patient:innen. Ziel der Studie war es, die Häufigkeit der Frühmobilisation während der ersten Pandemiewelle zum Zeitpunkt der maximalen Belastung sowie die Patient:innen-spezifischen Faktoren, die die Durchführung von Frühmobilisation beeinflussen, zu untersuchen und die Effekte auf die Verweildauer, den Entlassungsort sowie die Mortalität der Patient:innen zu bewerten.

Methodik: Die vorliegende Arbeit ist eine Sekundäranalyse des European Society of Intensive Care Medicine COVID-19 Project (UNITE-COVID), eine internationale, multizentrische Beobachtungsstudie, die kritisch kranke COVID-19-Patient:innen auf der Intensivstation zwischen dem 15. Februar und dem 15. Mai 2020 untersuchte.

Ergebnisse: In der Sekundäranalyse wurden die Mobilisationsdaten von 4190 Patient:innen aus 280 Intensivstationen in 45 Ländern ausgewertet. Insgesamt erhielten 1114 Patient:innen (26,6 %) innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation Mobilisationsmaßnahmen, während 3076 (73,4 %) keine erhielten. Es bestanden signifikante Unterschiede in den Mobilisationsraten zwischen den Ländern. Eine Beatmung der Patient:innen hatte den größten negativen Einfluss auf die Initiierung von Frühmobilisation (OR 0,29; 95 % KI 0,25 - 0,35; $p = 0,001$). Patient:innen, die Frühmobilisation erhielten, wurden häufiger nach Hause entlassen (OR 1,31; 95 % KI 1,08 - 1,58; $p = 0,007$) und seltener in Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen verlegt (OR 0,69; 95 % KI 0,48 - 0,98; $p = 0,036$). Ein Vorteil der frühen Mobilisation hinsichtlich der Dauer des Intensiv- (OR 0,91; 95 % KI -0,47 - 1,37; $p = 0,34$) und Krankenhausaufenthalts (OR 1,4; 95 % KI -0,62 - 2,35; $p = 0,24$) sowie der Mortalität bis zum 60. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation (OR 0,88; 95 % KI 0,7 - 1,09; $p = 0,24$) konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Während des Höhepunkts der ersten Pandemiewelle wurde bei 26,6 % der beobachteten COVID-19-Patient:innen Frühmobilisation durchgeführt. Frühmobilisation beeinflusste weder die Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthalts noch die Mortalität, führte jedoch zu häufigeren Entlassungen nach Hause.

Abstract

Background: Early mobilization is an intervention that may improve the outcome of critically ill patients admitted to an intensive care unit (ICU). However, there is limited data on early mobilization in COVID-19 patients. The aim of this study was to investigate the frequency of early mobilization during the peak of the first wave of the pandemic, as well as patient-related factors that influence its implementation, and to evaluate the effects on the ICU and hospital length of stay, discharge destination and mortality.

Methods: This is a secondary analysis of the European Society of Intensive Care Medicine COVID-19 project (UNITE-COVID) study, an international, multicentre observational study that examined critically ill COVID-19 patients in the ICU between February 15th and May 15th, 2020.

Results: In the secondary analysis, the mobilization data of 4190 patients from 280 ICUs in 45 countries were evaluated. In total, 1114 patients (26.6%) received mobilization within 72 hours following admission to the ICU, while 3076 (73.4%) did not receive any. Results revealed significant differences in mobilization rates between countries. A multivariate analysis demonstrated that the use of mechanical ventilation had a negative impact on the initiation of early mobilization (OR 0.29; 95% CI 0.25, 0.35; $p = 0.001$). Patients who received early mobilization were more likely to be discharged home (OR 1.31; 95% CI 1.08, 1.58; $p = 0.007$) rather than to care facility (OR 0.69; 95% CI 0.48, 0.98, $p = 0.036$). No significant benefit was found in terms of ICU (OR 0.91; 95% CI -0.47, 1.37; $p = 0.34$) and hospital length of stay (OR 1.4; 95% CI -0.62, 2.35; $p = 0.24$) or mortality up to the 60th day after admission to the ICU (OR 0.88; 95% CI 0.7, 1.09; $p = 0.24$).

Conclusion: Early mobilization was performed infrequently among COVID-19 patients during the peak of the first wave of the pandemic. Early mobilization did not affect the duration of ICU and hospital stays or mortality, but it did lead to more frequent discharges to home.

1. Einleitung

1.1. SARS-CoV-2-Pandemiewelle

Die COVID-19-Pandemie hat die Welt seit Ende 2019 in ihrem Bann gehalten und die Arbeit auf Intensivstationen weltweit in nie dagewesener Weise beeinflusst. Im Dezember 2019 meldeten lokale Behörden der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) das Auftreten von atypischen Pneumonien unbekannter Ätiologie in der chinesischen Stadt Wuhan (5, 6). Nur wenige Wochen später, am 7. Januar 2020, gelang es Wissenschaftlern, das Virus 2019-nCoV, später umbenannt in SARS-CoV-2 (severe respiratory syndrome coronavirus 2), als auslösenden Erreger zu isolieren (7, 8). Die durch das Virus ausgelöste Krankheit wurde als coronavirus disease 2019 (COVID-19) bezeichnet (9). Die rasche Ausbreitung des Virus, dessen Basisreproduktionszahl für die ursprüngliche Form auf 2,8 bis 3,8 geschätzt wurde, führte dazu, dass die WHO am 30. Januar 2020 die globale Verbreitung des Coronavirus als gesundheitliche Notlage von internationaler Tragweite einstufte (10, 11). In der Folge erklärte die WHO am 11. März 2020 die pandemische Ausbreitung des Virus (12). Um die Dynamik der Pandemie zu beschreiben, wurde das Infektionsgeschehen in Phasen eingeteilt, die auf der Anzahl der gemeldeten Fälle basieren. In Anlehnung an die Wellenform in der Darstellung der Inzidenzen wurde der Begriff „Pandemiewellen“ geprägt. Die erste Welle der Pandemie war durch das Fehlen einer Grundimmunität in der Bevölkerung und weitreichende Maßnahmen zur Eindämmung des Infektionsgeschehens gekennzeichnet. Mit steigenden Fallzahlen nahm jedoch auch der Anteil schwerer COVID-19-Krankheitsverläufe zu. Krankenhäuser und insbesondere Intensivstationen gerieten an ihre Kapazitäts- und Belastungsgrenzen. Vielerorts mussten neue Bettenkapazitäten geschaffen und Personal aus anderen Bereichen zur Versorgung der Patienten auf Intensivstationen herangezogen werden. Trotzdem gab es zahlreiche Berichte von überlasteten Stationen und Personal, das bis an seine Leistungsgrenzen ging (13-15).

1.2. COVID-19

SARS-CoV-2 ist ein behülltes RNA-Virus aus der Familie der Coronaviren. Die Genomsequenz stimmt in weiten Teilen mit den Erregern SARS-CoV (severe acute

respiratory syndrome coronavirus) und MERS-CoV (middle east respiratory syndrome coronavirus) überein (16). Die Erreger aus der gemeinsamen Virusfamilie waren bereits 2002 und 2012 nach Ausbreitung von schweren Atemwegserkrankungen identifiziert worden (17-20). Die Übertragung von Coronaviren erfolgt hauptsächlich über die Aufnahme infektiöser Aerosole oder Tröpfchen (21). Die Inkubationszeit für den ursprünglichen, unveränderten Typ von SARS-CoV-2 beträgt 5-7 Tage (22). Eine Infektiosität kann bereits vor dem Auftreten von Symptomen bestehen. In Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere und Immunität kann diese bis zu 10 Tage nach Symptombeginn fortbestehen. Asymptomatische Übertragungen spielen vermutlich eine untergeordnete Rolle (23-26). Die Symptome und der Schweregrad der Erkrankung können bei jedem Individuum erheblich variieren. Die WHO unterteilt nach Schweregrad in milde, moderate und schwere Verläufe (27). Milde Verläufe werden durch den Nachweis der Infektion ohne Kriterien eines moderaten oder schweren Verlaufs definiert. Die häufigsten beschriebenen Symptome sind Husten, Fieber, Schnupfen sowie Geruchs- und Geschmacksverlust (28). Ein moderater Verlauf der Erkrankung zeigt sich durch eine Störung der Oxygenierung ohne einen Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 % bei Raumluft. Merkmale eines schweren Verlaufes sind ein Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 % bei Raumluft, Dyspnoe oder Anzeichen für eine Pneumonie. Zu den schweren Verläufen zählen kritische Verläufe, die mit dem Auftreten eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS), einer Sepsis oder anderen lebens- und gesundheitsgefährdenden Zuständen einhergehen und eine intensivmedizinische Therapie erfordern (29).

1.3. Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation bei COVID-19

Frühe Daten aus China zeigen einen Anteil von 14 % an schweren Verläufen und 5 % an kritisch-schweren Verläufen (30). Die Meldedatenbank des Robert-Koch-Instituts gibt basierend auf den bis Oktober 2020 erfassten Fällen in Deutschland eine Hospitalisierungsrate von 18 % an. Unter den hospitalisierten Patient:innen wurden 14 % auf der Intensivstation behandelt, wovon 23 % beatmet werden mussten. 17 % der Patient:innen auf der Intensivstation entwickelten ein ARDS (31). In einer Auswertung von deutschen Krankenkassendaten von über 10.000 Patient:innen, die im Frühjahr 2020 im Krankenhaus behandelt wurden, ergab, dass 17 % der hospitalisierten Patient:innen beatmet werden mussten. Der Anteil betrug 24 % bei den Patient:innen im Alter zwischen

18 und 59 Jahren, 22 % bei denen im Alter zwischen 60 und 69 Jahren, 31 % bei denen im Alter zwischen 70 und 79 Jahren und 23 % bei den Patient:innen über 80 Jahren (32). Das Durchschnittsalter der COVID-19-Patient:innen, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, betrug in europäischen Studien 63 Jahre (33, 34). Als Risikofaktoren für eine Aufnahme auf die Intensivstation konnten verschiedene demografische Faktoren und Komorbiditäten identifiziert werden. Das Alter stellt dabei einen wichtigen Prognosefaktor für die Aufnahme auf die Intensivstation dar (35, 36). Es wurde festgestellt, dass trotz annähernd gleicher Infektionsraten bei Männern und Frauen die Wahrscheinlichkeit für einen schweren Verlauf, eine Aufnahme auf eine Intensivstation und die Sterblichkeit bei Männern höher war (36). Komorbiditäten, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen, sind arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Krebserkrankungen, Immunsuppression sowie chronische Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, der Nieren, der Leber und der Lunge, einschließlich dem regelmäßigen Tabakkonsum (37, 38). Es gibt widersprüchliche Erkenntnisse darüber, wie ethnische Zugehörigkeit das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 beeinflusst. Während einige Studien zeigen, dass eine bestimmte ethnische Zugehörigkeit das Risiko erhöht (39, 40), haben andere Studien gezeigt, dass die Ethnie kein unabhängiger Risikofaktor ist, wenn sozioökonomische Faktoren berücksichtigt werden (41).

1.4. Der intensivstationäre Verlauf bei COVID-19

Der schwere und kritische Krankheitsverlauf von COVID-19 wurde häufig phasenhaft beschrieben: Nach im Median vier Tagen ab Beginn von milden respiratorischen Symptomen entwickelte sich eine Pneumonie. Die Infiltrate zeigten in der Computertomografie das typische Bild von bilateralen Milchglastrübungen. Das für den Gasaustausch zur Verfügung stehende Lungenparenchym nimmt ab, sodass sich eine zunehmende hypoxämische respiratorische Insuffizienz entwickelt. Die Patient:innen wurden im Median am vierten Tag nach Symptombeginn mit Sauerstoffbedarf hospitalisiert und innerhalb von drei Tagen nach stationärer Aufnahme auf die Intensivstation verlegt. Etwa am achten Tag nach Symptombeginn zeigte sich das Bild eines ARDS, welches zeitlich mit dem Zeitpunkt der Intubation bei respiratorischer Insuffizienz zusammenfiel. Die maschinelle Beatmung auf der Intensivstation dauerte im Median zehn Tage (31, 42, 43). Gemäß der Sepsis-3-Kriterien erfüllten 78 % der

Patient:innen auf der Intensivstation die Kriterien einer Sepsis und hatten eine lebensbedrohliche Organdysfunktion (44). Das dialysepflichtige akute Nierenversagen trat bei 6 % der im Krankenhaus hospitalisierten und bei 23 % der beatmeten Patient:innen auf (32). Rund 23 % der COVID-19-Patient:innen auf der Intensivstation erlitten ein thromboembolisches Ereignis (45). Zahlreiche weitere Manifestationen an anderen Organsystemen wurden beschrieben (37). Insgesamt ist COVID-19 auf der Intensivstation ein schweres und lebensbedrohliches Krankheitsbild. Die bereits aufgeführten Krankenkassendaten aus Deutschland zeigen eine durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation von neun Tagen, wobei beatmete Patient:innen im Durchschnitt 18 Tage auf der Intensivstation behandelt werden mussten. Die Mortalität von hospitalisierten COVID-19-Patient:innen lag durchschnittlich bei 22 %, wobei zwischen beatmeten und nicht-beatmeten Patient:innen mit einer Mortalität von 53 % beziehungsweise 16 % differenziert werden muss (32).

1.5. Die Folgen von Intensivtherapie und kritischer Erkrankung

Die Folgen einer kritischen Erkrankung mit lang andauernder intensivmedizinischer Behandlung sind bedeutend. Ungeachtet der Erkrankung, die zur Aufnahme auf die Intensivstation führt, können Patient:innen nach einem Intensivaufenthalt unter physischen, kognitiven und mentalen Folgeerscheinungen leiden. Im Jahr 2010 befasste sich eine Expertenrunde der Society of Critical Care mit den Langzeitfolgen der Intensivtherapie. Sie prägte den Begriff „Post-Intensive-Care-Syndrom“ (PICS) als empfohlene Benennung. PICS beschreibt neue oder verschlechterte Beeinträchtigungen des physischen, kognitiven oder mentalen Gesundheitszustandes, die nach einer schweren Erkrankung auftreten und über den akuten stationären Krankenhausaufenthalt hinaus andauern (46). Ein PICS liegt vor, wenn eine oder mehrere dieser Funktionsebenen betroffen sind, wobei derzeit klare Definitionskriterien fehlen. Der Begriff kann auf die Patient:innen selbst sowie in Bezug auf die mentale Ebene auch auf Familienmitglieder (PICS-F) angewendet werden. Die mentale Ebene kann Depressionen, Angstzustände und posttraumatische Belastungsstörungen umfassen, wobei Patient:innen auch weitere Symptome aufweisen können. In Bezug auf kognitiven Funktionen können Probleme wie Delir sowie Einschränkungen der Konzentration, des Gedächtnisses, der exekutiven Funktionen und der räumlich-visuellen Wahrnehmung auftreten. Auf der physischen Ebene sind insbesondere neuromuskuläre Veränderungen

von Bedeutung. Der Mangel an Muskelaktivität bei andauernder Immobilität und systemischer Inflammation führen zum Abbau von Muskulatur (47, 48). Patient:innen mit prolongierter mechanischer Beatmung, ARDS, Sepsis und Sepsis-bedingtem Organversagen sind besonders betroffen. In der ersten Woche der intensivmedizinischen Behandlung konnte bei kritisch kranken Patient:innen ein drastischer Verlust an Muskelmasse von bis zu 2 % pro Tag beobachtet werden (49). Das Krankheitsbild, das die neuromuskulären Einschränkungen umfasst, ist als Intensive Care Unit acquired Weakness (ICUAW) bekannt. Es ist gekennzeichnet durch eine generalisierte, symmetrische Schwäche der peripheren Muskulatur, die auch die Atemmuskulatur betreffen kann. Die Diagnose erfolgt mithilfe des Medical Research Council-Scores (MRC-Score), bei dem sechs Muskelgruppen der oberen und unteren Extremitäten beidseits getestet werden. Ein maximales Ergebnis von 60 Punkten kann bei normaler Kraft erreicht werden. Eine ICUAW liegt vor, wenn ein Punktwert von 42 oder weniger erreicht wird, sofern keine anderen Ursachen für die Muskelschwäche vorliegen (50). Durch elektrophysiologische Untersuchung oder im histologischen Bild der Muskelbiopsie kann die ICUAW in Subentitäten eingeteilt werden: Critical-Illness-Polyneuropathie bei axonaler Schädigung, Critical-Illness-Myopathie bei Myopathie und Critical-Illness-Polyneuromyopathie bei kombiniertem Auftreten. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen sind komplex und noch nicht in Gänze verstanden. Es wurde festgestellt, dass Patient:innen mit ICUAW häufig verlängerte Weaning-Phasen bedürfen, längere Aufenthalte auf der Intensivstation und im Krankenhaus haben sowie eine höhere Ein-Jahres-Mortalität aufweisen (51). Eine Langzeitbeobachtung von ARDS-Patient:innen legt nahe, dass sich ihre Lungenfunktion innerhalb von fünf Jahren nach Krankenhausentlassung erholen kann. Dennoch bleibt ihre Beweglichkeit weiterhin eingeschränkt. Im 6-Minuten-Gehtest erreichten diese Patient:innen im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe lediglich 76 % der zurückgelegten Strecke (52). Die langfristigen Beeinträchtigungen führen nicht nur zu reduzierter Mobilität, sondern auch zu Schwierigkeiten bei der Wiedereingliederung ins Berufsleben. Der Einfluss auf das tägliche Leben der betroffenen Patient:innen ist erheblich, da die Fähigkeit aktiv am Leben teilzunehmen und sich selbstständig zu versorgen, eingeschränkt ist (52).

1.6. Folgen der Intensivtherapie bei COVID-19-Patient:innen

Die ersten verfügbaren Beobachtungsstudien bei an COVID-19 Erkrankten offenbarten, dass die ICUAW und ihre Folgen auch für diese Patient:innengruppe hoch relevant sind. In einer monozentrischen Beobachtungsstudie zeigte sich, dass bei allen beatmeten COVID-19-Patient:innen beim Erwachen auf der Intensivstation eine Muskelschwäche präsent war (53). Die von Van Aerde et al. beobachtete Inzidenz war mit 72 % geringer, jedoch wurden auch Inzidenzen für die Intensiv- und Krankenhausentlassung mit 52 % bzw. 27 % berichtet. Patient:innen mit COVID-19, die von ICUAW betroffen waren, hatten im Durchschnitt eine 11 Tage längere Verweildauer auf der Intensivstation, als solche, bei denen keine ICUAW bestand; das durchschnittliche Mobilitätsniveau bei Entlassung von der Intensivstation war so gering, dass die Patient:innen nicht in der Lage waren aus eigener Kraft am Bettrand zu sitzen (54). Diese erheblichen funktionellen Einschränkungen werden durch eine weitere Studie an COVID-Patient:innen, die invasiv beatmet wurden, bestätigt: Bei einem vergleichbar niedrigen Mobilitätsniveau bei der Entlassung aus der Intensivstation, wie es in der genannten Studie von Van Aerde et al. beschrieben wurde, waren diese Patient:innen zwar bei der Entlassung aus dem Krankenhaus in der Lage zu stehen, aber nicht ohne Unterstützung gehen, obwohl 94 % der Patient:innen vor Aufnahme in die Klinik funktionell unabhängig waren (55).

1.7. Behandlung von ICUAW

Es gibt derzeit keine Möglichkeit, die ICUAW gezielt zu behandeln. Der Fokus liegt auf der Behandlung der Grunderkrankung und der Minimierung von Risikofaktoren (56, 57). Vanhorebeek et al. unterscheiden die bekannten Risikofaktoren in nicht beeinflussbare, wie demografische Merkmale (Geschlecht, Alter), Komorbiditäten, Übergewicht und die Schwere der Grunderkrankung (Inflamationsreaktion, Sepsis, Organversagen, Laktatspiegel) und beeinflussbare Faktoren wie Hyperglykämie, frühe parenterale Ernährung und bestimmte Medikamente, wie Aminoglykoside und Vancomycin (57). Der Einfluss von Glucocorticoiden und Muskelrelaxantien ist umstritten (58). Ein wichtiger Risikofaktor, die Immobilität, kann durch ein verbessertes Sedierungsmanagement von beatmeten Patient:innen und frühzeitige Mobilisation beeinflusst werden (57).

1.8. Frühmobilisation

Die deutschsprachige Leitlinie definiert Frühmobilisation als Beginn von Mobilisationsmaßnahmen innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (59). Die Definition entstammt der randomisiert-kontrollierten Interventionsstudie von Schweickert et al. aus dem Jahr 2009. In dieser Studie erhielten Patient:innen in der Interventionsgruppe bereits innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn der Beatmung täglich physio- und ergotherapeutische Beübung in Sedierungspausen. Die frühe Mobilisation führte zu einer Verbesserung der funktionellen Unabhängigkeit bei Entlassung aus dem Krankenhaus, einer verkürzten Dauer des Delirs sowie einer höheren Anzahl beatmungsfreier Tage (60). Die Vorteile früher Mobilisation wurden auch in der internationalen randomisiert-kontrollierten Studie von Schaller et al. bei postoperativen Intensivpatient:innen bestätigt. In dieser Studie erhielt die Interventionsgruppe innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Beatmung Mobilisationsmaßnahmen mit positiven Effekten auf die funktionelle Unabhängigkeit und Mobilität bei Entlassung aus der Intensivstation, kürzere Verweildauern auf der Intensivstation und im Krankenhaus, eine geringere Anzahl an Tagen mit Delir und eine höhere Wahrscheinlichkeit der Entlassung nach Hause (61). Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass ein früh begonnenes Mobilisationsprogramm zu einem verbesserten Behandlungsergebnis führen kann. Studien, die eine spätere Einleitung von Mobilisationsmaßnahmen während des Intensivaufenthalts untersuchten, wiesen keine Vorteile nach (62, 63). Inzwischen wurde eine Vielzahl von Studien veröffentlicht und weitere Metaanalysen sind verfügbar. Klem et al. haben in ihrer Metaanalyse gezeigt, dass Frühmobilisation bei beatmeten Patient:innen die Beatmungsdauer und Intensivstationsverweildauer reduzieren kann, sie beobachteten jedoch auch, dass ein Einfluss auf Mortalität und Krankenhausverweildauer nicht gegeben ist (64). Ähnliche Ergebnisse brachte das systematische Review mit Metaanalyse von Waldauf et al., in dem Studien mit kritisch kranken Patient:innen unabhängig von der Beatmung und mit verschiedenen Mobilisationstechniken eingeschlossen wurden. Die protokollbasierte Physiotherapie war dabei erfolgreicher als die alleinige neuromuskuläre Elektrostimulation oder Übungen mit dem Bettfahrrad. Es zeigte sich eine Verkürzung der Beatmungstage sowie der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Die Mobilisation hatte jedoch keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer oder Mortalität (65). Die Übersichtsarbeit von Zhang et al. berücksichtigt verschiedene Studien, die

unterschiedliche Mobilisationstechniken und Zeitpunkte während des Aufenthalts auf der Intensivstation untersucht haben. Ergebnisse zur Muskelkraft waren uneindeutig. Es gab keinen signifikanten Einfluss auf die Beatmungsdauer oder Mortalität, aber es bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Entlassung nach Hause (66). Die Metaanalyse von Tipping et al. analysierte den Effekt der aktiven Mobilisation bei Patient:innen auf der Intensivstation mit kritischer Erkrankung, unabhängig vom Beatmungsstatus. Die Ergebnisse zeigten, dass die aktive Mobilisation die Muskelkraft steigerte, Alltagseinschränkungen reduzierte und die Fähigkeit zur Ausführung täglicher Aktivitäten verbesserte. Es ergab sich zudem ein positiver Effekt auf die Anzahl der Tage, die Patient:innen am Leben und außerhalb des Krankenhauses verbrachten. Dennoch zeigten sich keine Unterschiede in der Mortalität als solche, weder im Krankenhaus noch bis sechs Monate nach der Entlassung (67). Zusammenfassend gibt es eine belastbare Evidenz für den positiven Effekt der Frühmobilisation auf die Beatmungsdauer, die Intensivstationsverweildauer, die ICUAW und die muskuläre Funktionalität.

Es sind jedoch nur begrenzte Daten über den langfristigen Einfluss auf das Behandlungsergebnis verfügbar. Zwei kürzlich veröffentlichte randomisiert-kontrollierte Studien zielen mit ihren primären Endpunkten auf den Langzeiteffekt und sind daher von Bedeutung. Das multizentrisch und international durchgeführte „Trial on Early Active Mobilisation (TEAM)“ von Hodgson et al. untersuchte ein aktives Mobilisationsprotokoll mit dem Ziel, eine möglichst hochdosierte Mobilisation zu erreichen. Die Mobilisation der Patient:innen erfolgte nach einem Protokoll, bei dem mit dem maximal erreichbaren Level begonnen wurde und entsprechend der Erschöpfung im Verlauf der Übung auf niedrigere Level deeskaliert wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl der Tage bis 180 Tage nach Randomisierung, die Patient:innen am Leben und außerhalb des Krankenhauses verbrachten. Es zeigte sich kein Vorteil der aktiven intensiven Mobilisation im Vergleich zur Kontrollgruppe, aber es gab mehr unerwünschte Ereignisse (68). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse ist zu beachten, dass die Kontrollgruppe Frühmobilisation auf einem sehr hohen Niveau erhielt, vergleichbar mit Interventionsgruppen in anderen Mobilisationsstudien (60). Beide Gruppen erreichten die gleichen Mobilisationslevel, allerdings erreichte die Interventionsgruppe dies einige Tage früher. Besonders die höhere Inzidenz an Herzrhythmusstörungen und der Abfall der Sauerstoffsättigung während der Mobilisation war unter den unerwünschten Ereignissen zu verzeichnen, was auf eine zu hohe Belastung durch die Mobilisation hinweisen kann.

Stürze oder akzidentelle Tubus- oder Katheterdislokationen traten nicht auf. Die Studie sollte daher nicht als Widerlegung des Effekts von Frühmobilisation angesehen werden, sondern deutet eher auf einen Ceiling-Effekt der Mobilitätsdosis hin, das heißt, eine weitere Steigerung der Dosis führt nicht mehr zu einer weiteren Verbesserung, sondern möglicherweise zu einem häufigeren Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die randomisiert kontrollierte Studie von Patel et al. war monozentrisch und zeigte positive Effekte auf das Langzeitbehandlungsergebnis der Patient:innen. Eine Besonderheit war hierbei, dass kognitive Beeinträchtigung ein Jahr nach der Entlassung als primärer Endpunkt gewählt wurde. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Vorteil der Mobilisationsgruppe im Vergleich zur Standardversorgung. Bereits bei Krankenhausentlassung war ein signifikanter Unterschied in den kognitiven Funktionen zu erkennen. Neben den positiven Auswirkungen auf kognitive Funktionen wurde auch eine anhaltende Verbesserung der muskulären Funktionen durch Frühmobilisation belegt. Die Patient:innen hatten seltener eine ICUAW (in der Interventionsgruppe war kein Patient betroffen) und höhere physische Komponentwerte bei der Befragung der Lebensqualität gegenüber der Standardversorgung ein Jahr nach Krankenhausentlassung (69).

Zusammenfassend zeigt sich nach gründlicher Durchsicht der verfügbaren Literatur eine Vielfalt an Mobilisationsstudien, die sich in Studiendesign, Patient:innenauswahl, Intervention, Endpunkten und betrachteten Zeiträumen unterscheiden. Dennoch ließen sich die positiven Effekte von Frühmobilisation herausarbeiten. Bei der Frage nach der optimalen Durchführung von Frühmobilisation zeigte sich kein Vorteil von Konzepten mit rein aktiver Mobilisation, wie im TEAM-Trial von Hodgson et al. Stattdessen scheint es angemessener, ein Konzept mit stufenweiser Steigerung wie dem "Surgical ICU Optimal Mobilisation Score" (SOMS)-Algorithmus zu verwenden, der sowohl passive als auch aktive Formen der Mobilisation beinhaltet (61, 70). Die verschiedenen Mobilisationsinterventionen können je nach Zustand der Patient:innen in jeder Krankheitsphase abgestuft eingesetzt werden, angefangen bei passiven Bewegungen über assistiert-aktive Übungen und aktive Mobilität bis hin zum eigenständigen Gehen. Scheffenbichler et al. haben gezeigt, dass eine höhere Mobilisationsdosis (Intensität und Dauer der Mobilisation) mit einer verbesserten Fähigkeit zur Eigenständigkeit und Selbstversorgung einhergeht (71). In den Studien, die positive Ergebnisse auf das Behandlungsergebnis zeigten, wurde Frühmobilisation täglich durchgeführt. Daraus lässt

sich schlussfolgern, dass Frühmobilisation idealerweise täglich auf dem höchsten möglichen Level und in angemessener Dauer durchgeführt werden sollte. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt nach Expert:innenkonsens eine zweimal tägliche Durchführung mit einer Dauer von je mindestens 20 Minuten. Eine präzise Zeitangabe lässt sich aufgrund der vorliegenden Studien jedoch nicht hinreichend begründen.

1.9. Empfehlungen

Experten und Fachgesellschaften empfehlen die Durchführung von Mobilisationsmaßnahmen bei kritisch kranken Patient:innen. Jedoch ergibt sich in den international verfügbaren Empfehlungen und Leitlinien in den Einzelheiten ein heterogenes Bild. In den US-amerikanischen „Practice Guidelines for the Management of Pain, Agitation, and Delirium in Adult Patients in the ICU“ findet sich Frühmobilisation als Bestandteil des ABCDEF-Maßnahmenbündels. Neben der Mobilisation umfasst das Maßnahmenbündel die Bewertung, Vorbeugung und das Management von Schmerzen, spontane Aufwach- und Atemversuche, adäquate Analgesie und Sedierung, Delirmanagement und Einbezug der Familienangehörigen (72, 73). In großen Beobachtungsstudien korrelierte die Adhärenz an das Maßnahmenbündel mit verbesserten Überlebensraten. Darüber hinaus ergaben sich eine Reduktion des Delir, der Beatmungstage, eine Abnahme der Wiederaufnahmehäufigkeit und eine gesteigerte Rate an Entlassungen nach Hause (74, 75). Eine entsprechende Adaptation des ABCDEF-Maßnahmenbündels mit Empfehlungen zur Frühmobilisation ist auch für spanischsprachige Länder verfügbar (76). Eine Einbindung von Frühmobilisation als Komponente in ein Maßnahmenbündel wird auch von der europäischen und der deutschen Leitlinie empfohlen (59, 77). In Deutschland ist das Vorhandensein eines Standard zur Frühmobilisation einer von zehn Qualitätsindikatoren in der Intensivmedizin (78). Der Umfang der Empfehlungen variiert jedoch zwischen den international verfügbaren Leitlinien stark. Es liegen Leitlinien vor die lediglich die Durchführung von Frühmobilisation empfehlen (79, 80), während andere Mobilisationskonzepte vorlegen (77, 81, 82). In allen Leitlinien sind die Zielgruppe Patient:innen, die auf einer Intensivstation behandelt werden, wobei sich eine zusätzlich auf beatmete Patient:innen eingrenzt (83). Nur wenige Leitlinien empfehlen einen Zeitpunkt für den Beginn der Intervention. Diejenigen, die einen Zeitpunkt angeben, empfehlen entweder den frühestmöglichen Zeitpunkt (73, 77), die Intervention innerhalb von 72 Stunden nach

Aufnahme auf die Intensivstation (59) oder bei einer Beatmungsdauer von mehr als 48 Stunden (81). Die Leitlinien, die Interventionen näher beschreiben, empfehlen eine passive und aktive Mobilisation in einem protokollbasierten Konzept (59, 77, 81, 84). Alle Leitlinien, die auf die Sicherheit der Frühmobilisation eingehen, bewerten diese als sicher, wobei mehrere Kontraindikationen und Kriterien zur sicheren Durchführung definieren (59, 77, 81, 82, 84). Eine Handvoll enthalten Angaben zur empfohlenen Dosis und Frequenz der Mobilisation (59, 81, 82, 84). Einige empfehlen ein funktionelles Assessment der Patient:innen und die Durchführung im multidisziplinären Team (73, 79-82). Es gibt auch eine Leitlinie, die speziell auf die Mobilisation von COVID-19-Patient:innen auf der Intensivstation eingeht. Dieser Expertenkonsens wurde Anfang 2021 veröffentlicht und empfiehlt mindestens einmal täglich passive Mobilisation auch unter den Besonderheiten der Coronapandemie. Dabei wurde darauf hingewiesen, dass bei aktiver Mobilisation die hygienischen Anforderungen und der Schutz des Personals erschwert sein könnte, ohne dies jedoch durch Untersuchungen zu belegen (85).

1.10. Fragestellung der Arbeit

Eine ICUAW stellt eine signifikante Beeinträchtigung für Gesundheit und Lebensqualität der betroffenen Patient:innen dar. Die pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig verstanden und die bekannten Risikofaktoren nur begrenzt beeinflussbar. Der Fokus liegt daher auf Mobilisationsmaßnahmen, die direkt nach Aufnahme auf die Intensivstation begonnen werden, da hier ein positiver Effekt nachgewiesen ist.

Die COVID-19-Pandemie hatte einen rapiden Anstieg der Patient:innenzahlen mit einem Risiko für eine ICUAW verursacht. Es ist jedoch unklar, inwieweit die frühe Initiierung von Mobilisationsmaßnahmen in diesem Kontext möglich war, insbesondere angesichts der Herausforderungen, die sich aus der Pandemie für Intensivstationen weltweit ergaben.

Daher sollte die Arbeit die primäre Frage beantworten, inwieweit Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patient:innen auf Intensivstationen während des Höhepunkts der ersten Pandemiewelle unter maximaler Belastung weltweit umgesetzt wurde. Dies umfasste auch die Erfassung des erreichten Mobilitätsniveaus der Patient:innen mithilfe einer etablierten Mobilitätsskala.

Weiterhin sollten die Einflussfaktoren für die Durchführung untersucht werden. Dazu gehören der Gesundheitszustand bei Aufnahme, das Vorhandensein von Komorbiditäten sowie Alter und Geschlecht der Patient:innen. Es wurde weiter geprüft, ob das Vorhandensein von Empfehlungen zur Frühmobilisation eine Ursache für geografische Unterschiede sein kann.

Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die frühe Durchführung von Mobilisationsmaßnahmen Einfluss auf die Intensivstations- und Krankenhausverweildauer, den Entlassungsort sowie auf die Mortalität der Patient:innen hat.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Sekundäranalyse von Daten einer internationalen, multizentrischen Punktprävalenzstudie der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) mit dem Titel „European Society of Intensive Care Medicine COVID-19 Project (UNITE-COVID)“. Die UNITE-COVID-Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Gent, Belgien, genehmigt (BC07826). Die Einhaltung der nationalen und lokalen Vorschriften der Studienstandorte wurde beachtet. Die Anforderungen für die informierte Einwilligung in eine Studie erfolgte gemäß den jeweils geltenden Standards. Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov (NCT04836065) registriert. Die Projektleitung oblag Prof. Jan De Waele, gewählter Präsident der ESICM und Intensivmediziner am Universitätsklinikum Gent, Belgien. Die Studie wurde von einem Lenkungsausschuss mit 23 Mitgliedern aus der ESICM-Fachgesellschaft begleitet, darunter Herr Univ.-Prof. Dr. Dr. Stefan Schaller, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin (CCM/CVK) aus Deutschland.

Das Hauptziel von UNITE-COVID war es, die Belastungen durch die Aufnahme von COVID-19-Patient:innen während des Höhepunkts der ersten Pandemiewelle, also zu dem Zeitpunkt der maximalen Beanspruchung, auf Intensivstationen weltweit zu beschreiben. Es sollten das klinische Erscheinungsbild von COVID-19, Behandlungsergebnisse und die regionale Variabilität hinsichtlich Therapie und Management erfasst werden. Fünf sekundäre Ziele zur Beschreibung der kritischen COVID-19-Erkrankung wurden im Studienprotokoll festgehalten: (1) respiratorische Charakteristika, (2) Ko- und Superinfektionen, (3) thromboembolische Ereignisse und der Einsatz antithrombotischer Therapien, (4) Häufigkeit und Zeitpunkt von Tracheotomien sowie (5) Beschreibung der Mobilisation und Rehabilitation auf der Intensivstation. Die vorliegende Arbeit ist eine geplante Sekundäranalyse und adressiert das sekundäre Ziel, die Beschreibung der Mobilisation und Rehabilitation auf der Intensivstation unter maximaler Belastung der jeweiligen Intensivstation in der ersten COVID-19-Pandemiewelle.

2.2 Allgemeiner Studienablauf

Grundsätzlich konnte weltweit jede Intensivstation an der Studie teilnehmen. Die Teilnahme war unabhängig von der Fachrichtung und federführenden Abteilung der Intensivstation. Somit waren allgemeine internistische, chirurgische, anästhesiologische sowie spezielle neurologische, neurochirurgische oder kardiochirurgische Intensivstationen eingeschlossen. Die Teilnahme von pädiatrischen Intensivstationen war nicht vorgesehen. Die ESICM rief über Ihre Kommunikationskanäle zur Teilnahme an der Studie auf und stellte auf Ihrem Internetauftritt detaillierte Informationen bereit. Die Teilnahme war freiwillig und erfolgte ohne finanzielle Aufwandsentschädigung. Die Erhebung beobachtete den Zeitraum der ersten COVID-19-Pandemiewelle, definiert vom 15. Februar bis 15. Mai 2020. Die lokalen Studienleitenden bestimmten innerhalb dieses Zeitraums den Tag, an dem die meisten COVID-19-Patient:innen auf der jeweiligen Intensivstation bzw. unter der Obhut des Intensivpflegeteams betreut wurden (Zeitpunkt der maximalen Belastung durch COVID-19). Nach Überprüfung, ob die Einschlusskriterien erfüllt waren und kein Ausschlusskriterium vorlag, wurden die Daten einmalig anonym in die verschlüsselte Datenbank (Clinfile, Vélizy-Villacoublay, Frankreich) übertragen. Automatisierte Kontrollen erfolgten direkt bei der anonymisierten Eingabe. Dieses anonymisierte Format wurde gewählt, um eine breite Teilnahme an der Studie zu ermöglichen. Im Patient:innen-bezogenen Erhebungsbogen wurden Informationen vom Tag der Aufnahme bis zum 60. Tag berücksichtigt. Merkmale bezogen auf Struktur, Kapazitäten sowie verfügbaren und fehlenden Ressourcen der Intensivstationen wurden in einem separaten Erhebungsbogen zum Studienstandort erfasst. Die Datenkuratierung erfolgte nach den Qualitätsstandards der DAQCOR-Leitlinien (Data Acquisition, Quality and Curation for Observational Research Designs) für Beobachtungsstudien (86). Die für den Kuratierungsprozess genutzte Datenpipeline, Programmiercode und Datenverzeichnis sind auf GitHub archiviert und einsehbar (87).

2.3 Studienablauf an der Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die lokale Datenerhebung erfolgte als Subprojekt im Rahmen der Studie „Analyse der Pathophysiologie und Pathologie der Corona Virus Disease 2019 (Pa-COVID-19)“. Die Studie erhielt eine Genehmigung von der Ethikkommission der Charité -

Universitätsmedizin Berlin unter der Nummer EA2/066/20 und wurde im Deutschen Register Klinischer Studien und in der WHO International Clinical Trials Registry Platform (DRKS00021688) registriert. Die Datenerhebung für die vorliegende Studie wurde im vierten Änderungsantrag des Ethikantrags aufgenommen und genehmigt. Die verwendeten Daten sind Routinedaten, die durch das Krankenhaus-Informationssystem SAP und dem Dokumentationsprogramm COPRA System zugänglich gemacht wurden. Die Ermittlung des Tages, an dem die meisten COVID-19-Patient:innen auf der Intensivstation bzw. unter der Obhut des Intensivpflegeteams betreut waren, erfolgte durch Auswertung des DIVI-Intensivregisters. Am ausgewählten Tag wurden alle Patient:innen der Intensivstationen aus den Kliniken der Charité – Universitätsmedizin Berlin an den drei Campi Mitte, Virchow-Klinikum und Benjamin Franklin nach Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Nach Überprüfung erfolgte die Dateneingabe gemäß dem dargelegten Prozess. Abbildung 1 veranschaulicht die Datenbewegungen der vorliegenden Studie.

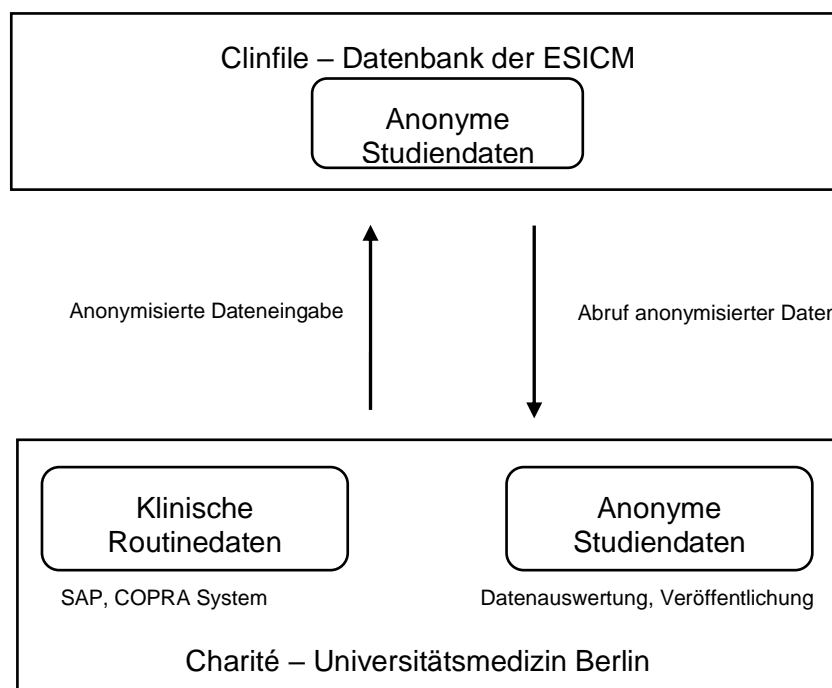


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Datenbewegungen, Eigene Darstellung

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Erhebung der Patient:innendaten waren:

- Alter 18 Jahre oder älter,

- Aufenthalt auf einer Intensivstation oder in einem anderen Bereich des Krankenhauses der unter der Obhut des Intensivtherapie-teams stand, an dem Tag mit der höchsten Anzahl von COVID-19-Patient:innen zwischen dem 15. Februar und dem 15. Mai 2020,
- COVID-19-Erkrankung mit SARS-CoV2-Nachweis bestätigt durch Polymerase-Kettenreaktion oder gleichwertige Nachweismethode.

Die Ausschlusskriterien waren:

- SARS-CoV2-positive Patient:innen ohne COVID-19.

2.5 Erhobene Daten

Aus der Datenbank wurden die folgenden anonymisierten Patient:inneninformationen abgerufen:

- Demografische Merkmale: Geschlecht, Alter.
- Aufnahmezustand: Komorbiditäten (chronische Herzerkrankung, chronische Lebererkrankung, Bluthochdruck in der Vorgeschichte, chronische neurologische Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, Diabetes (nicht unterteilt in Typen), Asthma, bösartige Neubildungen, chronische Nierenerkrankung), Immunsuppression, thromboembolischer Komplikationen und Infektionen. Jeweils als binäre Möglichkeit (Ja/Nein) erhoben.
- Land des teilnehmenden Studienortes.
- Therapieverfahren und Pharmakotherapie während der Intensivtherapie: Virostatika, Kortikosteroide, Anti-Malaria-Medikamente, Sedierung, Nierenersatztherapie/ Dialyse, Inotropika/ Vasopressoren, Tracheostomie. Jeweils als binäre Möglichkeit (Ja/Nein) erhoben.
- Patient:innenstatus am 60. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation: auf der Intensivstation liegend, im Krankenhaus liegend, in eine andere Gesundheits- bzw. Pflegeeinrichtung verlegt, nach Hause entlassen, palliative Entlassung oder Tod. Jeweils als binäre Möglichkeit (Ja/Nein) erhoben.
- Dauer des Intensivstationsaufenthalts (Anzahl an Tagen).
- Dauer des Krankenhausaufenthalts (Anzahl an Tagen).
- Mobilisation in den ersten 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (Ja/Nein, erreichtes Level der ICU Mobility Scale).

2.6 Frühmobilisation

Wir definierten Frühmobilisation gemäß der S3-Leitlinie „Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen“ die unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin erstellt wurde. Darin wird Frühmobilisation als Beginn der Mobilisation innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation definiert. Mobilisation beschreibt hier „Maßnahmen am Patienten, die passive oder aktive Bewegungsübungen einleiten und/oder unterstützen und das Ziel haben, die Bewegungsfähigkeit zu fördern und/oder zu erhalten.“ (88) Frühmobilisation kann passive, assistiert-aktive und aktive Mobilisation bedeuten. Eine vorherige Version der Leitlinie führt hierzu beispielhaft an: *„passive Bewegungen aller Extremitäten in alle physiologischen Richtungen, passives cycling (Bettfahrrad), passive vertikale Mobilisation (Kipptisch, Stehbrett), passiver Transfer in Reha-Stuhl, aktive Bewegungsübungen in Rückenlage mit manueller Unterstützung, selbstständige Mobilisation im Bett (aufrechtes Hinsetzen, Drehen), Balancetraining, assistiertes cycling, Sitzen an der Bettkante, Rumpfkontrolle, aktive Mobilisation in den Stand, Stehversuch, Gehübungen im Stehen, Gehen mit und ohne Gehhilfe, aktives cycling, isotonische Bewegungsübungen mit Hilfsmittel.“* (59) Es gab keine vorgeschriebene Mindestdauer für eine Mobilisationseinheit.

2.7 ICU Mobility Scale (IMS)

Die ICU Mobility Scale (IMS) ist eine 11-stufige Skala zur Erfassung des maximal erreichten Mobilitätslevels von erwachsenen Patient:innen auf der Intensivstation. Ziel der Erstautor:innen war es, eine einheitliche Methode zur Erfassung der Mobilität von kritisch kranken Patient:innen zu etablieren, um sowohl eine Vergleichbarkeit zwischen Studien zu ermöglichen als auch für die klinische Praxis den Genesungsfortschritt zu quantifizieren (89). In der initialen Validierungsstudie an 100 Patient:innen in einer gemischten Intensivkohorte zeigte sich eine hohe Interrater-Reliabilität der interprofessionellen Untersucher:innen. Eine multizentrische Beobachtungsstudie zeigte eine Prädiktivität für die 90-Tage-Mortalität und die Entlassung nach Hause (90). Seit der Erstveröffentlichung im Jahr 2014 findet die Skala in intensivmedizinischen Rehabilitationsstudien vielfach Anwendung und ist in weitere Sprachen übersetzt und validiert (91-94). Die Validierung einer deutschsprachigen Version war zum Zeitpunkt der

Einreichung dieser Arbeit noch ausstehend. Mit steigender Zahl in der Ordinalskala spiegelt sich ein höheres maximales Mobilitätsniveau der Patient:innen wider: Stufe 0 entspricht passiver oder keiner möglichen Mobilisation. Auf Stufe 1-2 können aktive Bewegungsübungen im Bett durchgeführt werden oder die erkrankte Person in einen Pflegesessel mobilisiert werden. In Stufe 3 ist eine assistiert-aktive oder eigenständig aktive Mobilisation an die Bettkante möglich. Der Fortschritt geht über Stufe 4, der Möglichkeit zu stehen, bis hin zum eigenständigen Gehen über fünf Meter ohne Hilfe auf Stufe 10. Die folgende Tabelle 1 präsentiert den IMS in der Originalversion.

Tabelle 1 ICU Mobility Scale (IMS)

Classification	Definition
0 Nothing (lying in bed)	Passively rolled or passively exercised by staff, but not actively moving.
1 Sitting in bed, exercises in bed	Any activity in bed, including rolling, bridging, active exercises, cycle ergometry and active assisted exercises; not moving out of bed or over the edge of the bed.
2 Passively moved to chair (no standing)	Hoist, passive lift or slide transfer to the chair, with no standing or sitting on the edge of the bed.
3 Sitting over edge of bed	May be assisted by staff, but involves actively sitting over the side of the bed with some trunk control
4 Standing	Weight bearing through the feet in the standing position, with or without assistance. This may include use of a standing lifter device or tilt table.
5 Transferring bed to chair	Able to step or shuffle through standing to the chair. This involves actively transferring weight from one leg to another to move to the chair. If the patient has been stood with the assistance of a medical device, they must step to the chair (not included if the patient is wheeled in a standing lifter device).
6 Marching on spot (at bedside)	Able to walk on the spot by lifting alternate feet (must be able to step at least 4 times, twice on each foot), with or without assistance.
7 Walking with assistance of 2 or more people	Walking away from the bed/chair by at least 5 metres (5 yards) assisted by 2 or more people.
8 Walking with assistance of 1 person	Walking away from the bed/chair by at least 5 metres (5 yards) assisted by 1 person.
9 Walking independently with a gait aid	Walking away from the bed/chair by at least 5 metres (5 yards) with a gait aid, but no assistance from another person. In a wheelchair bound person, this activity level includes wheeling the chair independently 5 metres (5 yards) away from the bed/chair.
10 Walking independently without a gait aid	Walking away from the bed/chair by at least 5 metres (5 yards) without a gait aid or assistance from another person.

Aus (89): Hodgson C, Needham D, Haines K, Bailey M, Ward A, Harrold M, Young P, Zanni J, Buhr H, Higgins A, Presneill J, Berney S. Heart Lung. 2014; 43: 19-24; lizenziert unter: CC BY-NC-ND 4.0; URL: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

2.8 Leitlinienrecherche

Die in die Analyse einbezogenen Leitlinien und Empfehlungen wurden primär durch das systematische Review von Lang et al. (95) sowie durch eine gezielte Literatursuche in der Datenbank PubMed mit Hilfe von Medical Subject Headings (MeSH-Terms) identifiziert. Der Zeitraum dieser Recherche erstreckte sich von Januar 2008 bis Juli 2022. Anschließend wurden die Suchergebnisse anhand von Titel, Abstract und Volltext auf ihre Relevanz geprüft. Einige wenige der veröffentlichten internationalen Leitlinien zur Mobilisation geben keine spezifischen Gültigkeitsbereiche für ein Land an. Die Zuordnung zu einem Land erfolgte in diesen Fällen durch die Institutszugehörigkeit der Autoren. In Leitlinien, die einen Geltungsbereich definieren, wurde ebenfalls eine Übereinstimmung für diese Zuordnungsmöglichkeit festgestellt.

2.9 Statistische Analyse

Die relevanten Variablen und Kofaktoren wurden nach klinischen Gesichtspunkten ausgewählt. Auf die Imputation fehlender Werte wurde verzichtet, um eine Verzerrung zu vermeiden. Um eine angemessene Anzahl an Beobachtungen zu erhalten, wurden Variablen mit mehr als 100 fehlenden Werten in der kuratierten Teilstichprobe der Daten ausgeschlossen. Die Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R (Version R 4.1.1 [2021-08-10]). In der deskriptiven Darstellung wurden kategoriale Variablen als Häufigkeiten in Prozent angegeben und für kontinuierliche Variablen der Median mit Interquartilsbereich beschrieben. Die Tests auf Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe des `tableone`-Pakets (96) und Base R durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test genutzt, für kontinuierliche Variablen der Wilcoxon-Signed-Rank-Test. Für die primären und sekundären Effektanalysen wurden multivariate lineare und logistische Modelle in Kombination mit Typ-III-ANOVA unter Verwendung des `car`-package (97) und des `lme4`-package verwendet (98). In allen gemischten Modellen wurde das Land als zufälliger Effekt hinzugefügt, um die Heterogenität zwischen den Ländern zu berücksichtigen. Dadurch wurde die Schätzung der über alle Länder hinweg konstanten Effekte verbessert (99). Zur Analyse der Faktoren, die eine frühe Mobilisation beeinflussen, wurde ein multivariates gemischtes logistisches Modell mit Frühmobilisation (Ja/Nein) als Ergebnis erstellt. Dieses Modell eignet sich besonders gut, um beeinflussende Faktoren zu erkennen, da es den Einfluss mehrerer unabhängiger

Variablen auf eine abhängige dichotome Variable untersucht. Für die sekundäre Effektanalyse der Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer wurden, aufgrund der metrischen Skalierung der abhängigen Variablen, multivariate gemischte lineare Modelle verwendet. Für die Endpunkte nach 60 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation wurden separate multivariate logistische gemischte Modelle für jeden Endpunkt erstellt. Demografische Daten, Aufnahmezustand mit Komorbiditäten, Behandlungen und Arzneimittelgaben waren als Kovariablen in die Analyse der sekundären Behandlungseffekte einbezogen. Für die primäre Analyse mit Frühmobilisation als Endpunkt wurde der Einfluss von demografischen Daten und der Aufnahmezustand mit Komorbiditäten berücksichtigt. Die während des Aufenthalts erfolgten Arzneimittelgaben und Behandlungen konnten vor oder nach Beginn der Frühmobilisation erfolgt sein, da die genauen Zeitpunkte dieser Interventionen nicht erfasst worden sind. Es wurde jedoch eine Assoziationsanalyse durchgeführt, um Behandlungsunterschiede vergleichen zu können. Für jedes Land wurde der Prozentsatz der Patient:innen bestimmt, die Frühmobilisation erhalten haben, und es wurde erfasst, ob eine klinische Leitlinie mit Empfehlungen zur Frühmobilisation vorhanden war. Mittels *t*-Test wurde der Einfluss vorhandener Leitlinien auf die Frühmobilisationsraten analysiert. Ein permutierter *p*-Wert wurde berechnet, um Heterogenität und Unterschiede in den Stichprobengrößen zwischen den Ländern zu berücksichtigen.

Ein nominales Alpha-Niveau von 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des explorativen Charakters der Analyse erfolgte keine formale Adjustierung für multiples Testen.

3. Ergebnisse

Insgesamt übermittelten 280 Intensivstationen vom Tag ihrer höchsten Bettenbelegung mit COVID-19-Patient:innen ihre Datensätze. Somit standen Daten von 4994 Patient:innen zur Verfügung. Patient:innen mit unvollständigen oder fehlenden Angaben zur Frühmobilisation wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden Patient:innen, die bereits zuvor auf der Intensivstation behandelt wurden, ausgeschlossen, um eine korrekte Erfassung der Frühmobilisation gemäß der Definition innerhalb von 72 Stunden nach der Aufnahme zu gewährleisten (Abbildung 2). Unter den eingeschlossenen 4190 Patient:innen erhielten 1114 Patient:innen (26,6 %) Frühmobilisation, während 3076 Patient:innen (73,4 %) keine Frühmobilisation erhielten.

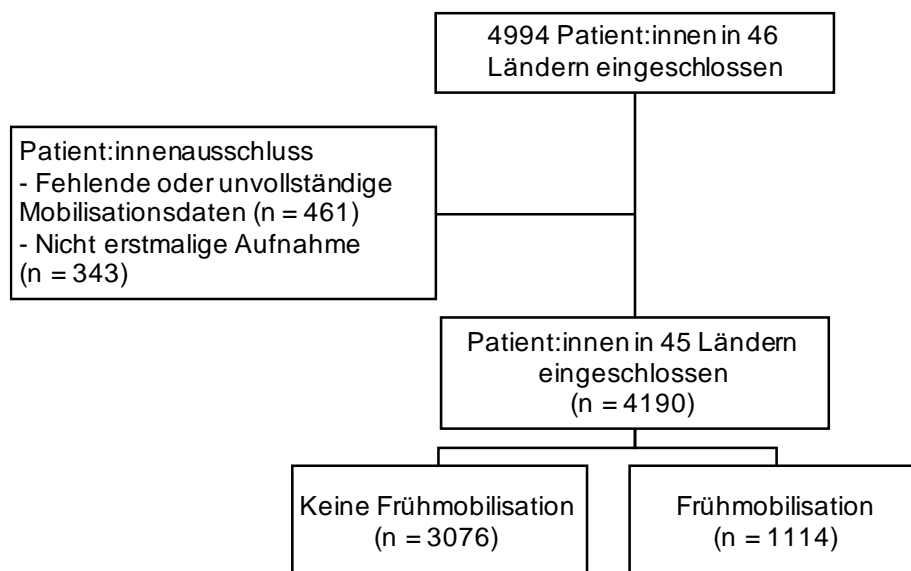


Abbildung 2 Patient:inneneinschluss

Modifiziert nach eigener Publikation (1), lizenziert unter CC BY 4.0 DEED

Die eingeschlossenen Kontrollvariablen sind jeweils mit der Anzahl der eingeschlossenen Beobachtungen und der Anzahl der fehlenden Werte in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Variablen mit Anzahl fehlender und in der Analyse enthaltener Beobachtungen

	Keine Frühmobilisation n = 3076		Frühmobilisation n = 1114	
	Anzahl fehlender Daten	Anzahl an Beobachtungen	Anzahl fehlender Daten	Anzahl an Beobachtungen
Geschlecht (männlich)	1	3075	0	1114
Alter	8	3068	2	1112
Body Mass Index	226	2850	94	1020
Herzerkrankungen	37	3039	9	1105
Lebererkrankung	48	3028	4	1110
Arterieller Hypertonus	36	3040	3	1111
Neurologische Erkrankung	44	3032	6	1108
Pulmonale Erkrankung	41	3035	5	1109
Diabetes	45	3031	5	1109
Asthma	32	3044	4	1110
Krebserkrankung	74	3002	7	1107
Nierenerkrankung-/ Insuffizienz	33	3043	3	1111
Immunsuppression	72	3004	8	1106
Thromboembolie bei Aufnahme	0	3076	0	1114
Weitere Infektion bei Aufnahme	5	3071	0	1114
Antivirale Medikamente	21	3055	7	1107
Kortikosteroide	23	3053	5	1109
Anti-Malaria-Medikamente	3	3073	1	1113
Sedierung	1	3075	0	1114
Nierenersatzverfahren/ Dialyse	4	3072	0	1114
Inotropika/ Vasopressoren	0	3076	0	1114
Tracheostomie	6	3070	4	1110
NIV	23	3053	7	1107
HFNC	27	3049	12	1102
ECMO	12	3064	1	1113
Bauchlagerung	56	3020	6	1108
Muskelrelaxanzien	28	3048	6	1108
Antikoagulation (therapeutisch)	11	3065	3	1111
Antibiotika	5	3071	0	1114
Antimykotika	3	3073	0	1114
Mechanische Beatmung	37	3039	32	1082
Tod	0	3076	0	1114
Entlassung nach Hause	0	3076	0	1114
Normalstation stationär	0	3076	0	1114
Palliative Entlassung	0	3076	0	1114
Verlegung in eine Pflege- /Rehabilitationseinrichtung	0	3076	0	1114
Intensivstation stationär	0	3076	0	1114
Intensivstationsaufenthaltsdauer	181	2895	55	1059
Krankenhausaufenthaltsdauer	1469	1607	405	709

NIV Non-invasive Ventilation (Nicht-invasive Beatmung); *HFNC* high-flow nasal cannula (High-flow-Sauerstofftherapie); *ECMO* extracorporeal membrane oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenierung).

Um einen potenziellen Selektionsbias zu erkennen, wurden die Patient:innengruppen mit fehlenden oder unvollständigen Mobilisationsdaten mit jenen mit kompletten Daten hinsichtlich ihrer demografischen und klinischen Merkmale gegenübergestellt. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 3).

Tabelle 3 Vergleich von Patient:innen mit und ohne vollständige Mobilisationsdaten

	Vorhandene Mobilisationsdaten n = 4190	Fehlende Mobilisationsdaten* n = 263	p-Wert
Geschlecht (männlich)	2974 (71,0)	188 (72,0)	0,77
Alter	62 [54, 70]	61 [53, 70]	0,80
Body Mass Index	29.4 (6,22)	29,1 (7,04)	0,63
Herzerkrankungen	643 (15,5)	46 (18,4)	0,25
Lebererkrankungen	106 (2,6)	10 (4,0)	0,22
Arterieller Hypertonus	2089 (50,3)	114 (45,6)	0,16
Neurologische Erkrankung	256 (6,2)	11 (4,5)	0,34
Pulmonale Erkrankung	375 (9,0)	30 (12,0)	0,15
Diabetes	1314 (31,7)	92 (36,4)	0,14
Asthma	349 (8,4)	29 (11,6)	0,10
Krebserkrankung	225 (5,5)	16 (6,6)	0,54
Nierenerkrankung-/ Insuffizienz	298 (7,2)	17 (6,8)	0,93
Immunsuppression	205 (5,0)	13 (5,3)	0,92
Thromboembolie bei Aufnahme	4036 (96,3)	254 (96,6)	0,96
Weitere Infektion bei Aufnahme	603 (14,4)	38 (15,8)	0,60
Mechanische Beatmung	2947 (72,7)	147 (69,0)	0,27

*ohne andere Ausschlussgründe (z.B. Verlegung von anderer Intensivstation)

3.1 Basisdaten

Die Mehrheit der Patient:innen in beiden Gruppen, mobilisiert und nicht mobilisiert, waren männlich (70,8 % vs. 71,6 %, $p < 0,61$). Das mediane Patient:innenalter lag bei 62 Jahren [54, 70]. Die Patient:innen der Frühmobilisationsgruppe waren jünger (60 vs. 63 Jahre, $p < 0,001$). Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des Body Mass Index und vorliegenden Komorbiditäten bei Aufnahme waren keine signifikanten Gruppenunterschiede zu beobachten. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren arterieller Hypertonus, Diabetes (nicht unterteilt in Typen) und chronische Herzerkrankungen. In Tabelle 4 sind die Basischarakteristika der Gruppen gegenübergestellt. Der Hauptgrund für die Einweisung auf die Intensivstation war respiratorisches Versagen aufgrund einer kritischen COVID-19-Erkrankung (96 %). In seltenen Fällen waren Komplikationen der COVID-19-Erkrankung (2 %) oder anderen Diagnosen mit gleichzeitiger COVID-19-Erkrankung Aufnahmegrund (2 %).

Tabelle 4 Patient:innencharakteristika, Aufnahmezustand und Komorbiditäten

		Keine Frühmobilisation n = 3076	Frühmobilisation n = 1114	p-Wert
Geschlecht	(weiblich)	899 (29,2)	316 (28,4)	0,61
	(männlich)	2176 (70,8)	798 (71,6)	
Alter		63,0 [54,0; 71,0]	60,0 [52,0; 69,0]	<0,001
Body Mass Index		27,9 [25,4; 32,3]	28,1 [24,9; 32,3]	0,44
Herzerkrankungen		464 (15,3)	179 (16,2)	0,49
Lebererkrankung		83 (2,7)	23 (2,1)	0,27
Arterieller Hypertonus		1529 (50,3)	560 (50,4)	0,98
Neurologische Erkrankung		198 (6,5)	58 (5,2)	0,14
Pulmonale Erkrankung		281 (9,3)	94 (8,5)	0,47
Diabetes		955 (31,5)	359 (32,4)	0,62
Asthma		269 (8,8)	80 (7,2)	0,10
Krebserkrankung		165 (5,5)	60 (5,4)	0,99
Nierenerkrankung-/ Insuffizienz		232 (7,6)	66 (5,9)	0,07
Immunsuppression		154 (5,1)	51 (4,6)	0,55
Thromboembolie bei Aufnahme		106 (3,4)	48 (4,3)	0,22
Weitere Infektion bei Aufnahme		440 (14,3)	163 (14,6)	0,84

Die Daten werden als n (%) oder Median [IQR] angegeben. Eine Übersicht über die Anzahl der enthaltenen Beobachtungen und die Fehlenden für jede Variable ist im Abschnitt Methodik, Tabelle 2, zu finden.

Die erhobenen Therapieverfahren und Pharmakotherapien beziehen sich auf den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation. Hierbei zeigten sich Unterschiede in den beiden Patient:innengruppen (Tabelle 5). Mechanische Beatmung und Intubation lagen bei den nicht mobilisierten Patient:innen zum Zeitpunkt der Aufnahme deutlich häufiger vor (54,9 % vs. 30,3 %), die mobilisierten Patient:innen wurden hingegen im späteren Verlauf des Intensivaufenthaltes häufiger intubiert (39,9 % vs. 35,7 %). Die mobilisierten Patient:innen erhielten häufiger nicht-invasive Atemunterstützung, wobei die Nicht-invasive Beatmung bei 25,0 % und die High-Flow-Sauerstofftherapie bei 28,0 % lag, verglichen mit 19,8 % und 15,3 % bei denjenigen ohne Mobilisation. Nierenersatzverfahren wurden in der Mobilisationsgruppe seltener angewendet (19,7 % vs. 24,8 %). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Organunterstützung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO). Die mobilisierten Patient:innen erhielten signifikant seltener sedierende Medikamente (71,8 % vs. 89,3 %), Muskelrelaxantien (56,5 % vs. 71,3 %) und Inotropika/Vasopressoren (62,5 % vs. 79,9 %).

Tabelle 5 Therapieverfahren und Pharmakotherapie

	Keine Frühmobilisation n = 3076	Frühmobilisation n = 1114	p-Wert
Antivirale Medikamente	1434 (46,9)	450 (40,7)	<0,001
Kortikosteroide	1609 (52,7)	539 (48,6)	0,021
Anti-Malaria-Medikamente	1899 (61,8)	610 (54,8)	<0,001
Sedierung	2746 (89,3)	800 (71,8)	<0,001
Nierenersatzverfahren	762 (24,8)	219 (19,7)	0,001
Inotropika/ Vasopressoren	2459 (79,9)	696 (62,5)	<0,001
Tracheostomie	923 (30,1)	333 (30,0)	1,00
NIV	605 (19,8)	277 (25,0)	<0,001
HFNC	467 (15,3)	309 (28,0)	<0,001
ECMO	76 (2,5)	31 (2,8)	0,66
Bauchlagerung	1901 (62,9)	669 (60,4)	0,14
Muskelrelaxanzien	2172 (71,3)	626 (56,5)	<0,001
Antikoagulation (therapeutisch)	1290 (42,1)	477 (42,9)	0,65
Antibiotika	2719 (88,5)	963 (86,4)	0,07
Antimykotika	187 (6,1)	55 (4,9)	0,18
Mechanische Beatmung			<0,001
Intubation bei Aufnahme	1669 (54,9)	328 (30,3)	
Intubation während dem Aufenthalt	1084 (35,7)	432 (39,9)	
Nicht invasive Beatmung während Intensivaufenthalt	286 (9,4)	322 (29,8)	

Die Daten werden als n (%) angegeben. *NIV* Non-invasive Ventilation (Nicht-invasive Beatmung); *HFNC* high-flow nasal cannula (High-flow-Sauerstofftherapie); *ECMO* extracorporeal membrane oxygenation (Extrakorporale Membranoxygenierung). Eine Übersicht über die Anzahl der enthaltenen Beobachtungen und die Fehlenden für jede Variable ist im Abschnitt Methodik, Tabelle 2, zu finden.

3.2 Mobilisationsraten nach Ländern

Die untersuchten Patient:innen wurden in 280 Intensivstationen in 45 Ländern behandelt; davon 75 % in Europa, 10 % in Asien, 8 % in Nordamerika, 4 % in Südamerika und 3 % in Afrika. Abbildung 3 zeigt die prozentualen Mobilisationsraten in den verschiedenen Ländern. Länder in denen weniger als 10 Patient:innen eingeschlossen waren, wurden für die vergleichende Länderanalyse nicht berücksichtigt. Die Durchführungsraten variieren von 0 bis 100 Prozent. Tabelle 6 gibt die absoluten Patient:innenanzahlen der Länder geordnet nach der prozentualen Mobilisationsrate an. Zusätzlich sind die in der Leitlinienrecherche gefundenen Leitlinien zusammen mit den jeweiligen Ländern aufgeführt. In der multivariaten Analyse zeigte sich, dass Länder, in denen Leitlinien verfügbar waren, signifikant höhere Raten an Frühmobilisation aufwiesen ($M = 33$; $SD = 0,25$ vs. $M = 17$; $SD = 0,16$, $p = 0.031$).

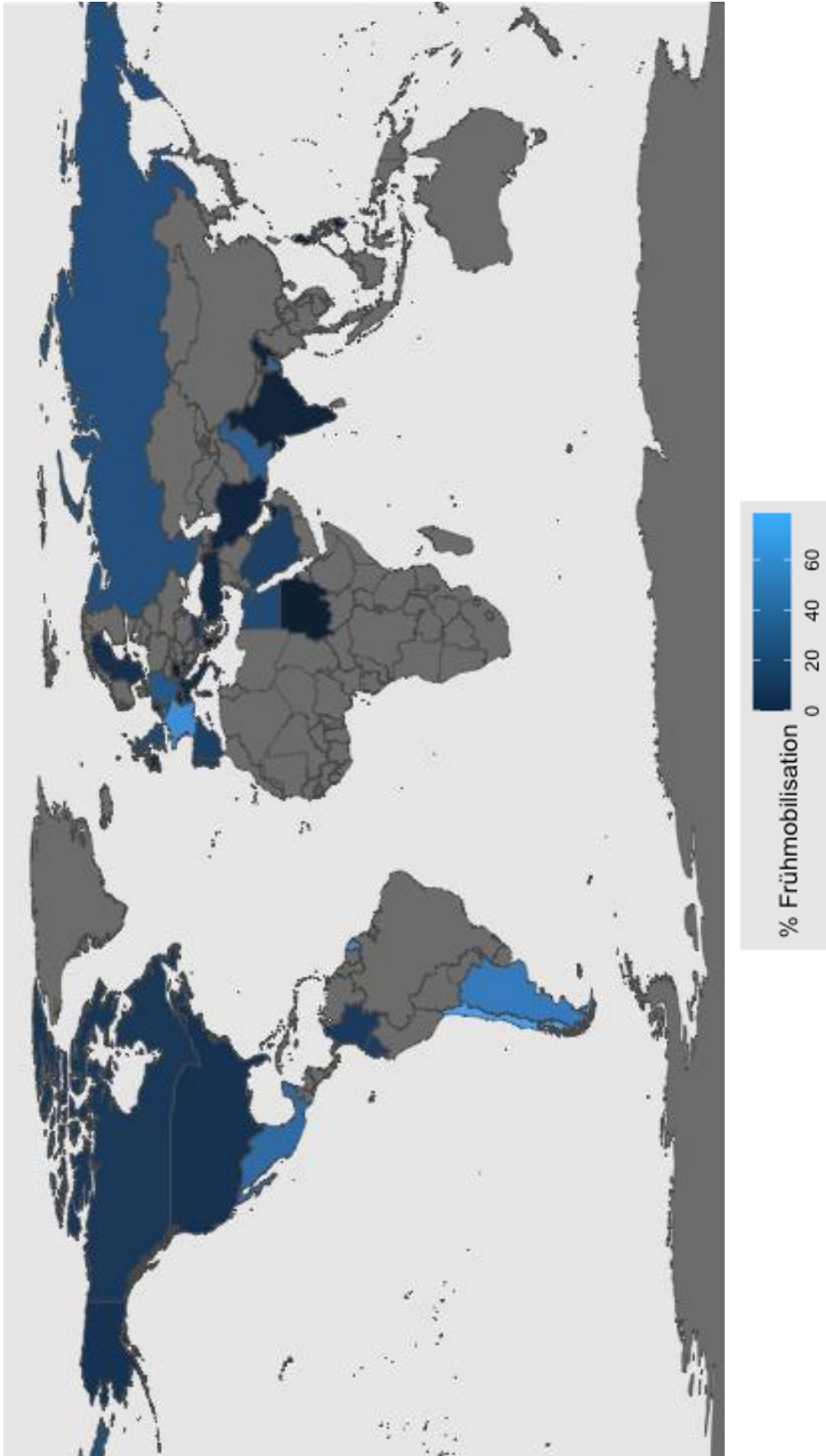


Abbildung 3 Darstellung der Mobilisationsrate nach Ländern

Anhand der Farbskala werden die prozentualen Anteile der Patient:innen angegeben, die in dem jeweiligen Land mobilisiert wurden. Für grau hinterlegte Länder liegen keine Daten vor. Es wurden Länder mit mindestens 10 eingeschlossenen Patient:innen berücksichtigt. Eine Übersicht über die Anzahl der enthaltenen Beobachtungen und die Fehlenden für jede Variable ist im Abschnitt Methodik, Tabelle 2, zu finden. Aus eigener Publikation (1), lizenziert unter CC BY 4.0 DEED

Tabelle 6 Länder mit Mobilisationsrate, Patient:innenanzahl und Leitlinien

	Frühmobilisierte Patient:innen in Prozent (%)	Patient:innen- anzahl (n)	Leitlinien	Leitlinienreferenz
Nigeria	100	9	Nein/n. b.	
Rumänien	80	5	Nein/n. b.	
Chile	78	51	Ja	(76)
Frankreich	68	67	Ja	(79)
Belgien	64	190	Ja	(84), (77)
Argentinien	60	10	Ja	(76), (85)
Mexico	51	112	Ja	(76)
Bangladesch	50	16	Nein/n. b.	
Pakistan	44	36	Nein/n. b.	
Deutschland	41	95	Ja	(59), (77)
Russland	35	210	Nein/n. b.	
Ägypten	32	112	Nein/n. b.	
Vereinigtes Königreich	31	646	Ja	(77)
Estland	28	7	Nein/n. b.	
Qatar	26	233	Nein/n. b.	
Singapur	26	23	Nein/n. b.	
Saudi Arabien	25	32	Nein/ n. b.	
Spanien	24	728	Ja	(83)
Ecuador	23	63	Nein/n. b.	
Portugal	22	152	Nein/n. b.	
Kolumbien	21	42	Ja	(76)
Bulgarien	20	10	Nein/n. b.	
Kanada	19	36	Ja	(79), (77), (80), (83)
USA	15	184	Ja	(76), (79), (80), (83)
Schweden	14	89	Nein/n. b.	
Niederlande	11	315	Ja	(79), (84), (77)
Irland	11	35	Ja	(77)
Türkei	9	249	Nein/n. b.	
Italien	8	234	Ja	(77)
Iran	6	29	Nein/n. b.	
Indien	4	22	Nein/n. b.	
Griechenland	0	30	Nein/n. b.	
Kroatien	0	26	Nein/n. b.	
Schweiz	0	19	Nein/n. b.	
Philippinen	0	15	Nein/n. b.	
Vereinigte Arabische Emirate	0	10	Nein/n. b.	
Sudan	0	10	Nein/n. b.	
Österreich	0	10	Ja	(59)
Suriname	0	9	Nein/n. b.	
Marokko	0	6	Nein/n. b.	
Libyen	0	5	Nein/n. b.	
Peru	0	2	Nein/n. b.	
Kenia	0	2	Nein/n. b.	

Brasilien	0	2	Ja	(81)
Norwegen	0	1	Nein/n. b.	

3.3 Mobilisationslevel

Die Angabe des erreichten Levels auf der ICU Mobility Scale (IMS) innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation lag bei 912 Patient:innen aus der Gruppe, die Frühmobilisation erhalten hat, vor. Abbildung 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung des erreichten maximalen IMS der Patient:innen in der Mobilisationsgruppe. Die Mehrheit, 498 Patient:innen (54,6 %), erreichten Stufe null oder eins auf der Skala, das heißt eine Mobilisation an die Bettkante oder aus dem Bett war nicht möglich. Die Patient:innen hatten keine eigene Muskelaktivität oder diese reichte nur für Übungen im Bett aus. Es sind nur mobilisierte Patient:innen berücksichtigt, Stufe null umfasste also mindestens passive Mobilisation. Innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme war es 224 Patient:innen (24,6 %) möglich, zu stehen (IMS-Level ≥ 4) beziehungsweise 81 Patient:innen (8,8 %) sich vom Bett wegzubewegen (IMS-Level ≥ 7). Das mediane Mobilisationslevel nach IMS betrug 1 [0, 4].

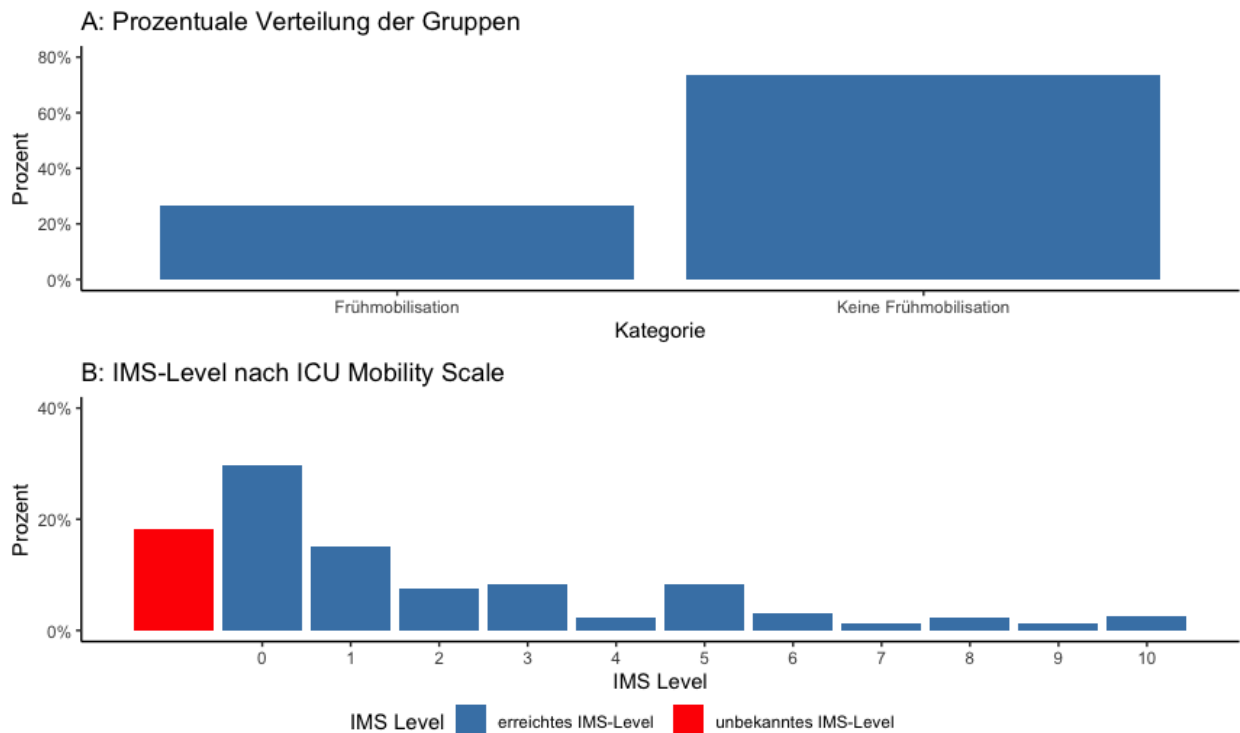


Abbildung 4 Erreichte Mobilisationslevel in der Mobilisationsgruppe nach ICU Mobility Scale

Maximal erreichtes IMS – Level innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Patient:innenanzahl	331	167	83	94	27	94	35	15	25	13	28

A: Zeigt die prozentuale Verteilung der beiden Gruppen, die Frühmobilisation erhielten und keine Frühmobilisation erhielten.

B: Zeigt die maximal erreichte Mobilisationslevel innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation für die Gruppe, die Frühmobilisation erhalten hat. Patient:innen, die nicht mobilisiert wurden, sind in dieser Darstellung nicht enthalten. Stufe 0 erfasst umfasst hier mindestens passive Mobilisation. Die x-Achse zeigt das Level der ICU Mobility Scale von null bis zehn (blaue Säulen). Der rote Balken bezieht sich auf die Gruppe bei denen das erreichte Level der ICU Mobility Scale unbekannt ist, jedoch EM durchgeführt wurde. Die y-Achse die Anzahl der Patient:innen die das entsprechende Level erreicht haben. Die zugrunde liegenden Werte sind unterhalb des Säulendiagramm tabellarisch aufgeführt. Modifiziert nach eigener Publikation (1), lizenziert unter CC BY 4.0 DEED.

3.4 Einflussfaktoren auf die Durchführung von Frühmobilisation

Mit Hilfe der multivariaten Regression wurde geprüft, inwieweit die bei der Aufnahme bekannten Patient:innen-spezifischen Faktoren Einfluss auf die Durchführung von Frühmobilisation haben. Demografische Charakteristika, Aufnahmezustand und bekannte Komorbiditäten wurden als unabhängige Variablen und die Durchführung von Mobilisationsmaßnahmen innerhalb von 72 Stunden als abhängige Variable definiert. Mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für Frühmobilisation waren verbunden: mechanische Beatmung zum Aufnahmezeitpunkt (OR: 0,29; 95 % KI: 0,25 - 0,35; $p = 0,001$), höheres Lebensalter (OR: 0,99; 95 % KI: 0,98 - 1,00; $p \leq 0,001$) und eine vorliegende Asthma (OR: 0,84; 95 % KI: 0,73 - 0,98; $p = 0,028$) oder Nierenerkrankung (OR: 0,84; 95 % KI: 0,71 - 0,99; $p = 0,036$). Eine bekannte Herzerkrankung war positiv mit dem Beginn von Frühmobilisation assoziiert (OR: 1,14; 95 % KI: 1,01 - 1,29; $p < 0,030$). Die vollständigen Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Abbildung 5 dargestellt.

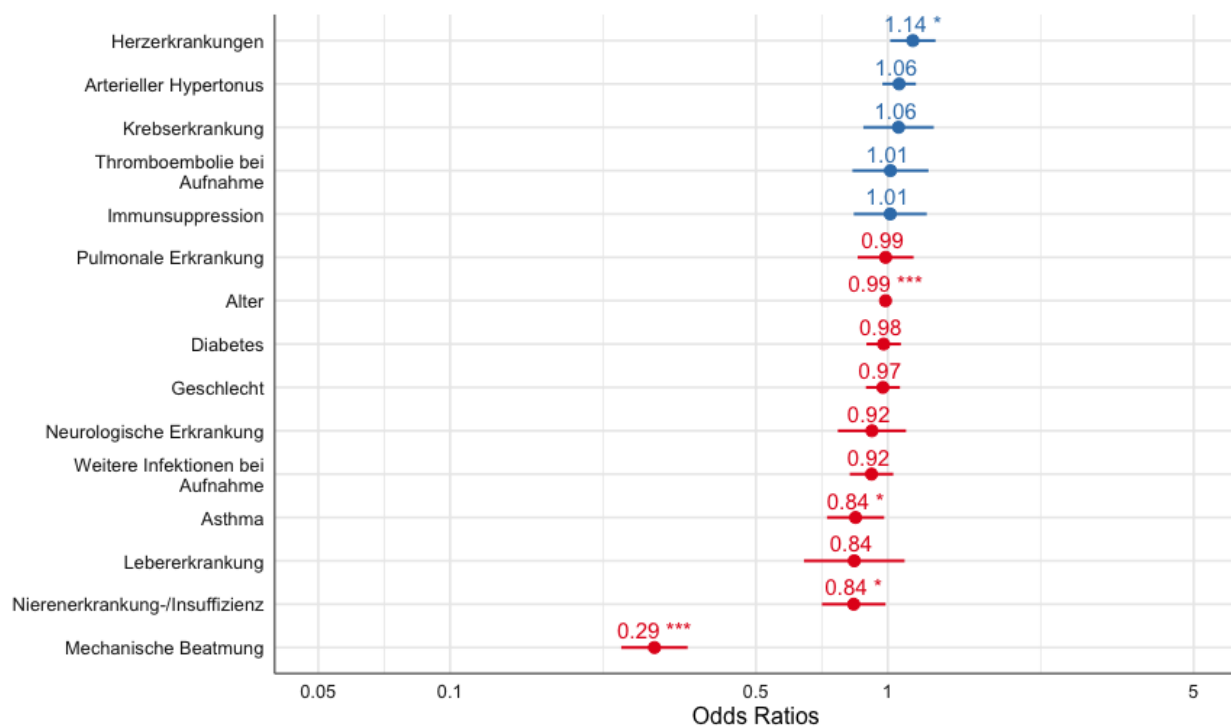


Abbildung 5 Einflussfaktoren auf die Durchführung von Frühmobilisation

Der Forest-Plot veranschaulicht den Einfluss der Variablen des multivariaten logistischen Regressionsmodells sowie die zugehörigen 95 % Konfidenzintervalle. Die Fehlerbalken (Whisker) stellen das 95 % Konfidenzintervall des Odds Ratio dar. Bei den mit * versehenen Odds Ratios kreuzen die Fehlerbalken nicht die eins und sind damit statistisch signifikant. Bei den mit *** versehenen Odds Ratios wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,001$ erreicht. Modifiziert nach eigener Publikation (1), lizenziert unter CC BY 4.0 DEED.

3.5 Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen

Informationen zum Patient:innenstatus am 60. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation lagen als dichotome Faktoren (Ja/Nein) vor. Die möglichen Ergebnisse, wie im Patient:innen-bezogenen Erhebungsbogen definiert, waren „auf der Intensivstation liegend“, „im Krankenhaus liegend“, „in eine Gesundheits- bzw. Pflegeeinrichtung verlegt“, „nach Hause entlassen“, „palliative Entlassung“ oder „Tod“. Zusätzlich wurde die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und im Krankenhaus erfasst. Es gab 66 nicht mobilisierte Patient:innen und 20 mobilisierte Patient:innen mit unbekanntem oder anderen Endpunkten. Eine Übersicht über die Anzahl der eingeschlossenen und fehlenden Beobachtungen für jede Variable ist im Abschnitt Methodik, Tabelle 2, angegeben. Nach Korrektur der Kovariaten ergaben die Ergebnisse der Datenanalyse keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Intensivstations- (OR 0,91; 95 % KI 0,47 - 1,37; $p = 0,34$) und Krankenhausverweildauer (OR 1,4; 95 % KI -0,62 - 2,35; $p = 0,24$) oder Mortalität (OR 0,88; 95 % KI 0,7 - 1,09; $p = 0,24$). Patient:innen, die Frühmobilisation erhielten, wurden wahrscheinlicher nach Hause entlassen (OR 1,31; 95 % KI 1,08 - 1,58; $p = 0,007$) und weniger wahrscheinlich in eine Gesundheits- und Pflegeeinrichtung entlassen (OR 0,69; 95 % KI 0,48 - 0,98; $p = 0,036$). Abbildung 6 visualisiert den Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen in einem Sankey-Diagramm. Tabelle 7 präsentiert die vollständigen Ergebnisse der multivariaten linearen und logistischen Regressionsanalyse.

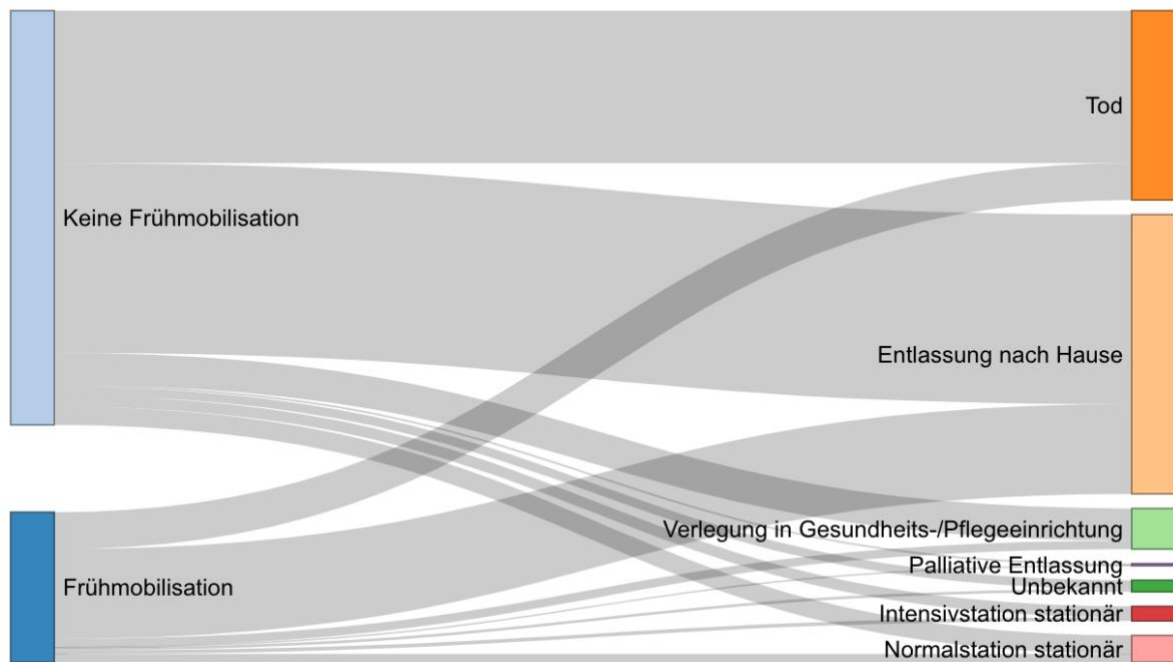


Abbildung 6 Sankey-Diagramm zum Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen

Modifiziert nach eigener Publikation (1), lizenziert unter CC BY 4.0 DEED.

Tabelle 7 Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen

	Keine Frühmobilisation n = 3076	Frühmobilisation n = 1114	p (unadj.)	OR / β adj. (95 % KI)	p (adj.)
Aufenthaltsdauer	18,00	16,00		OR 0,91	
Intensivstation	[10,00; 28,00]	[8,00; 28,00]	0,001	(-0,47; 1,37)	0,34
Krankenhaus	30,00	26,00		OR 1,4	
	[19,00; 45,00]	[16,00; 42,00]	<0,001	(-0,62; 2,354)	0,24
Aufenthaltsstatus nach 60 Tagen					
Intensivstation stationär	81 (2,6)	27 (2,4)	0,79	OR 0,76 (0,44; 1,32)	0,33
Normalstation stationär	137 (4,5)	62 (5,6)	0,16	OR 1,15 (0,79; 1,66)	0,47
Entlassung nach Hause	1408 (45,8)	666 (59,8)	<0,001	OR 1,31 (1,08; 1,58)	0,007
Verlegung in Gesundheits- /Pflegeeinrichtung	239 (7,8)	63 (5,7)	0,023	OR 0,69 (0,48; 0,98)	0,036
Palliative Entlassung	13 (0,4)	2 (0,2)	0,38	OR 0,11 (0,01; 1,54)	0,10
Tod	1132 (36,8)	274 (24,6)	<0,001	OR 0,88 (0,7; 1,09)	0,24

Die Daten werden als n (%) oder Median [IQR] angegeben. OR Odds ratio; KI Konfidenzintervall. Übersicht über die Anzahl der eingeschlossenen Beobachtungen und fehlenden Beobachtungen für jede Variable ist im Abschnitt Methodik, Tabelle 2, angegeben.

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnis

Als Ergebnis der vorliegenden Studienarbeit konnte gezeigt werden, dass unter maximaler Belastung während der ersten Welle der COVID-19-Pandemie Frühmobilisation bei 26,6 % der Patient:innen durchgeführt wurde, während sie bei 73,4 % nicht durchgeführt wurde. Patient:innen, die mobilisiert wurden, konnten mit höherer Wahrscheinlichkeit in die Häuslichkeit entlassen werden. Sie wurden seltener in Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen verlegt, was auf ein verbessertes funktionelles Behandlungsergebnis hindeutet. Es wurde jedoch kein Einfluss der Frühmobilisation auf die Sterblichkeit, die Verweildauer auf der Intensivstation oder im Krankenhaus nachgewiesen.

4.2 Basisdaten

In dieser Studie wurden die Daten von über 4000 COVID-19-Patient:innen, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, untersucht. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren und war im Vergleich zu anderen Studien ähnlich (34, 35). Der Anteil männlicher Patienten war höher als der Anteil weiblicher Patientinnen, wie auch in vielen weiteren COVID-19-Studien beobachtet (33, 53, 55, 100). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer Metaanalyse, die sich mit den Zusammenhängen von Alter und Geschlecht auf das Risiko für COVID-19 befasste. Die Metaanalyse basierend auf 59 Studien mit über 36.000 eingeschlossenen Patient:innen zeigte, dass Männer und ältere Patient:innen ein höheres Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion, schwere Erkrankung, eine Aufnahme auf die Intensivstation und den Tod haben (36). Als mögliche Erklärungen für die Geschlechtsunterschiede werden verhaltensbedingte Risikofaktoren, die Häufigkeit von Komorbiditäten sowie unterschiedliche genetische und hormonelle Regulierungen der Immunantwort diskutiert (101). Im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien zeigen die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Komorbiditäten ein ähnliches Auftreten, wobei arterielle Hypertonie am häufigsten vorkam, gefolgt von Diabetes (nicht unterteilt in Typen) sowie chronischen Herz- und Lungenerkrankungen (35, 102, 103). Die Häufigkeit dieser Komorbiditäten war insgesamt hoch.

In den meisten Fällen (96 %) war respiratorisches Versagen infolge der schweren COVID-19-Erkrankung der Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation. Diese Beobachtungen entsprechen dem Krankheitsverlauf, der in anderen Studien beschrieben wurde (7, 28, 31).

Die Studienpopulation repräsentiert somit die Merkmale von COVID-19-Patient:innen, die auf der Intensivstation behandelt werden, sehr gut.

4.3 Mobilisationsrate

Unsere Studie konzentrierte sich darauf, den Zeitraum zu analysieren, in dem die höchste Anzahl an COVID-19-Patient:innen gleichzeitig auf den Intensivstationen oder unter Betreuung des Intensivbehandlungsteams verzeichnet wurde. Zu diesem Zeitpunkt der maximalen Belastung durch COVID-19 während der ersten Welle der Pandemie erhielten 26,6 % der COVID-19-Patient:innen innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation Mobilisationsmaßnahmen.

In den Jahren von 2013 bis 2020 wurden mehrere Punktprävalenzstudien durchgeführt, die Daten über die aktive Mobilisation beatmeter Intensivpatient:innen vor der COVID-19-Pandemie liefern. In der ersten Studie dieser Art aus Australien und Neuseeland wurde kein beatmeter Patient aus dem Bett mobilisiert (104). In späteren Jahren wurden in anderen Ländern höhere aktive Mobilisationsraten gemeldet, wie 10 % in Brasilien (105), 16 % in den USA (106) und 24 % in Deutschland (107). In der jüngsten Studie aus der Schweiz im Jahr 2020 wurde eine Rate von 33 % erreicht. Sibilla et al. zeigen in dieser Studie auch die Mobilisationspraxis über die Dauer des Intensivaufenthaltes auf. Im Zeitraum von 72 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, also derselben Zeitspanne wie in unserer Studie, wurden von den intubierten Patient:innen 3 % aus dem Bett mobilisiert und 44 % erhielten passive Mobilisationsmaßnahmen im Bett (108). Dahingehend resultierte in der damaligen Untersuchung aus der Summe aktiver und passiver Mobilisationsmaßnahmen eine höhere Frühmobilisationsrate im Vergleich zu unserer Studie.

Ein Vergleich zu anderen Kohorten von COVID-19-Patient:innen auf der Intensivstationen ist nur bedingt möglich, da die wenigen vorhandenen Studien keine Aussagen zur Frühmobilisation nach unserer Definition machen. Eine britische Beobachtungsstudie untersuchte die Zeit bis zur ersten aktiven Mobilisation bei

beatmeten COVID-19-Patient:innen, wobei aktive Mobilisation als mindestens das Sitzen am Bettrand mit Hilfe der eigenen Muskelkraft definiert wurde. Während des medianen Aufenthalts von 22 Tagen auf der Intensivstation erreichten alle Patient:innen diesen Meilenstein, jedoch im Median erst nach 14 Tagen. Der späte Zeitpunkt der beschriebenen Mobilisation fällt ins Gewicht, wenn man beachtet, dass ICUAW mit hundertprozentiger Inzidenz bei Erwachsenen auftrat und dass die Hälfte der Patient:innen nach Entlassung aus dem Krankenhaus Rehabilitationsbedarf aufwies (53). Die Ergebnisse einer Studie aus einem temporär eingerichteten Krankenhaus zur Bewältigung der Coronapandemie weisen in eine ähnliche Richtung. In dieser Studie betrug die Zeit bis zum aktiven Sitzen am Bettrand im Median 18 Tage. Der Beginn der Mobilisationsmaßnahmen wurde mit dem Absetzen der Muskelrelaxantien angegeben. Die Dauer der Verabreichung wurde nicht näher erläutert, sodass auch in dieser Studie von einem verzögerten Beginn ausgegangen werden kann (109). In einer internationalen multizentrischen Studie wurde das erreichte aktive Mobilisationslevel, wiederum definiert als mindestens das Sitzen am Bettrand mit Hilfe der eigenen Muskelkraft (IMS-Level 3), von an COVID-19 und nicht an COVID-19 erkrankten Patient:innen während des Gesamtaufenthalts auf der Intensivstation miteinander verglichen. Während beim Vergleich der nicht beatmeten Patient:innen COVID-19-Patient:innen deutlich häufiger mobilisiert wurden, zeigte sich bei den beatmeten Patient:innen kein signifikanter Unterschied. Somit zeigte sich kein unabhängiger Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die Durchführung von Mobilisationsmaßnahmen. Das mediane IMS-Level lag in dieser Studie bei drei für nicht beatmete Patient:innen, wohingegen beatmete Patient:innen im Median ein IMS-Level von null aufwies (Level null entspricht keine Mobilisation oder passive Mobilisation im Bett). Bedeutsam ist, dass das Mobilisationslevel in der Studie während der Verweildauer der Patient:innen nur geringfügig anstieg, was auf mangelnde Rehabilitationsfortschritte hinweist (100). Unsere eigenen Daten zeigen bei den mobilisierten Patient:innen ein vergleichbares Mobilisationslevel von im Median IMS-Level eins. Im Gegensatz dazu präsentiert eine monozentrische Beobachtungsstudie aus Brasilien Daten, wonach 40 % der Intensivpatient:innen bereits bei ihrer Aufnahme auf die Intensivstation aus dem Bett mobilisiert werden konnten. Durch einen protokollbasierten Ansatz zur Frühmobilisation stieg der Anteil während des Intensivaufenthaltes auf 57 % und bis zur Entlassung konnten sogar 63 % der Patient:innen aus dem Bett mobilisiert werden (110). Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen eine bemerkenswerte Mobilisationspraxis im

betreffenden Krankenhaus und demonstrieren, dass Frühmobilisation bei kritischer COVID-19-Erkrankung sowohl machbar als auch für die Rehabilitation der Patient:innen vorteilhaft ist. Es ist jedoch wichtig, die beeindruckenden Zahlen in den Kontext zu setzen, da das untersuchte Patient:innenkollektiv durchschnittlich keine volle Woche auf der Intensivstation verweilte und im Vergleich zu anderen Kohorten einen geringeren Schweregrad der Erkrankung, gemessen an Krankheitsschwere-Scores und der Sterblichkeitsrate, aufwies.

Trotz der widrigen Umstände am Höhepunkt der Pandemiewelle, erhielt immerhin ein Viertel der Patient:innen in der von uns ausgewerteten Kohorte Frühmobilisation. Dies ist besonders bemerkenswert, da unsere Studie durch die Datenerfassung am Höhepunkt der Pandemie ein Alleinstellungsmerkmal aufweist. Trotz der erschwerten Bedingungen für die Behandlungsteams wurden Ergebnisse erzielt, die mit anderen Mobilisationsstudien vergleichbar sind, welche die Situation unter normalen, nicht pandemiebedingten Umständen erfasst haben. Bisher haben auch die verfügbaren Mobilisationsstudien bei COVID-19-Patient:innen nicht ausdrücklich den Zeitpunkt der maximalen Belastung während der Pandemie erfasst. Obwohl die Vergleichbarkeit damit eingeschränkt ist, verdeutlichen diese dennoch die Herausforderungen im Zusammenhang mit Frühmobilisation in dieser Kohorte. Darüber hinaus legen sie die Folgen von Immobilität spezifisch für von COVID-19 betroffene Patient:innen dar und zeigen die Chancen, die Frühmobilisation auch diesen Patient:innen bieten kann.

4.4 Barrieren

Die vorliegende Studie gibt einen weltweiten Überblick über die Durchführung von Frühmobilisation und zeigt deutliche Unterschiede zwischen den beteiligten Nationen. Während es wichtig ist, die unterschiedlichen Beobachtungsgrößen der Länder zu berücksichtigen, deuten die festgestellten Durchführungsraten darauf hin, dass keine flächendeckende Implementation von Frühmobilisation bei COVID-19-Intensivpatient:innen stattgefunden hat. Koo et al. untersuchten die Gründe für die unzureichende Umsetzung von Frühmobilisation und identifizierten dabei zahlreiche Barrieren, die sie in institutionell-strukturelle, patient:innenbezogene und personalbezogene Barrieren einordneten (111).

Durch die Coronapandemie ergaben sich direkte Auswirkungen auf institutionell-struktureller Ebene. Unsere Studie schließt Länder ein, die in der ersten Pandemiewelle als „Hotspots“ von Infektionen bekannt waren und bei begrenzten Ressourcen eine Vielzahl an Patient:innen versorgen mussten. In vielen Gebieten herrschte ein Mangel an persönlicher Schutzausrüstung, wodurch die Sorge um die Ansteckung des medizinischen Personals zunahm. Um das Risiko einer Infektion zu minimieren, wurde das Personal, welches direkten Kontakt zu den Patient:innen hatte, sowie die Dauer dieses Kontakts auf ein Minimum beschränkt. Infolgedessen wurden mancherorts Physio- und Ergotherapeuten von der Versorgung dieser Patient:innen ausgeschlossen (85). Die Daten der UNITE-COVID Primäranalyse zeigen in der Tat, dass medizinisches Personal einen Anteil von 5,6 % der Intensivpatient:innen ausmachte (13). Um den erweiterten Bettenbedarf in der Intensivmedizin zu decken und Personalausfälle zu kompensieren, wurde Personal aus anderen Versorgungsbereichen rekrutiert. Trotzdem stieg das Verhältnis der zu versorgenden Patient:innen pro Mitglied des Behandlungsteams an (13). In einer Studie, die in einem krisenbedingt zusätzlich geschaffenen Krankenhaus durchgeführt wurde, hatten lediglich 59,4 % der Intensivpatient:innen Zugang zu physiotherapeutischer Behandlung (109). Aggravierend haben Untersuchungen gezeigt, dass die Pflege von COVID-19-Patient:innen mit Einhaltung der Hygienemaßnahmen mehr Zeit erfordert. Aus diesem Grund kommen Studien zu dem Schluss, dass eine pflegerische 1:1 Betreuung bei intensivpflichtigen COVID-19-Patient:innen sinnvoll sei (112). Dies scheint auch im Hinblick auf die Mobilisation vorteilhaft. So zeigten Studien, dass Pflegepersonal, welches weniger Patient:innen versorgen muss, oder die Einbindung ausgebildeter Physiotherapeuten in die Behandlung mit häufigeren und höherdosierten Mobilisationsaktivitäten verbunden ist (106, 113).

Der kritisch kranke Zustand und die infolgedessen notwendigen intensivmedizinischen Maßnahmen können als Barrieren für die Frühmobilisation wahrgenommen werden. Wir stellten in unserer Studie fest, dass bei nicht mobilisierten Patient:innen der Anteil an endotracheal intubierten Patient:innen bei Aufnahme auf die Intensivstation signifikant höher war als im Vergleich zu mobilisierten Patient:innen. In der multivariaten Analyse von Einflussfaktoren auf die Durchführung von Frühmobilisation erwies sich Beatmung als mit Abstand bedeutendste Barriere für die Durchführung von Frühmobilisation. Dieser Befund stimmt früheren Studien überein, die sowohl bei COVID-19-Patient:innen (100,

110) als auch bei anderen kritisch kranken Patient:innen Beatmung als Barriere für Mobilisationsmaßnahmen identifiziert haben (106, 114). In einer Studie von Nydahl et al. wurden 8 % der Patient:innen mit Endotrachealtubus, 39 % der Patient:innen mit Tracheostomie und 53 % der Patient:innen mit nicht-invasiver Beatmung aus dem Bett mobilisiert (107). Die Befürchtungen hinsichtlich möglicher Komplikationen bei der Mobilisation von beatmeten Patient:innen sind nach wie vor weit verbreitet (111). In mehreren Studien wurde jedoch ein geringes Risiko für akzidentelle Extubation oder therapiebedürftige Zwischenfälle gezeigt (105, 107, 115). Zudem sind protokollbasierte Konzepte für die sichere Durchführung bei beatmeten Patient:innen veröffentlicht (70, 77, 116).

Die multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Durchführung von Frühmobilisation zeigte zudem einen negativen Einfluss einer bereits bekannten Nierenerkrankung. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass einige dieser Patient:innen bereits dialysepflichtig waren oder aufgrund der zuvor eingeschränkten Nierenfunktion während der kritischen Erkrankung häufiger ein Nierenersatzverfahren notwendig war. In unserer Studie benötigten signifikant mehr Patient:innen in der Gruppe, die nicht mobilisiert wurde, eine Nierenersatztherapie im Vergleich zur Gruppe, die mobilisiert wurde. Da der Zeitpunkt der Nierenersatztherapie nicht erfasst wurde, konnte dieser Faktor nicht in das multivariate Modell aufgenommen werden, um den vermuteten Zusammenhang zu belegen. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie wurde jedoch in früheren Studien als Barriere identifiziert, da Bedenken hinsichtlich möglicher Katheterdislokationen oft zur Zurückhaltung bei der Durchführung von Mobilisation führen (111). Studien zeigen jedoch, dass solche unerwünschten Ereignisse sehr selten sind und auch Patient:innen mit Nierenersatztherapie sicher mobilisiert werden können (117).

Die Beobachtung, dass eine Asthmaerkrankung die Durchführung von Frühmobilisation negativ beeinflusst, ist nach unserem Kenntnisstand erstmals gemacht worden. Der Zusammenhang, der dieser Beobachtung zugrunde liegen könnte, ist uns zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

Die multivariate Analyse zeigte auch, dass das Alter einen unabhängigen Einfluss auf die Durchführung von Frühmobilisation hatte. Die Gründe dafür, dass ältere Patient:innen unabhängig von anderen Einflussfaktoren seltener mobilisiert wurden, sind spekulativ. Informationen zur Gebrechlichkeit der Patient:innen lagen nicht vor, sodass keine Rückschlüsse darüber gezogen werden können, ob Frühmobilisation bei gebrechlichen

Patient:innen oder solchen mit bereits bestehenden funktionellen Einschränkungen seltener durchgeführt wurde. In wichtigen randomisierten kontrollierten Studien zur Frühmobilisation wurde diese Patient:innengruppe ausgeschlossen, wodurch die Evidenz für Frühmobilisation bei solchen Patient:innen schwächer ausfällt (60, 61). Dennoch gibt es Studien die zeigen, dass Frühmobilisation auch bei älteren und gebrechlichen Patient:innen positive Effekte auf die muskuläre Funktion und die Dauer des Krankenhausaufenthalts haben kann (118, 119). Zusammenfassend erlauben die Daten unserer Studie keine Aufklärung der Ursachen für das Alter als Einflussfaktor und die vorhandene Literatur liefert keine schlüssige Begründung, älteren und womöglich gebrechlicheren Patient:innen Frühmobilisation vorzuenthalten.

Der Zeitpunkt, zu dem Patient:innen mit Therapien und Medikamenten behandelt wurden, wurde nicht erfasst. Es bleibt also ungeklärt, ob die Behandlungen vor, während oder nach dem betrachteten Zeitraum von 72 Stunden nach der Aufnahme erfolgten. Daher wurden sie im multivariaten Modell nicht berücksichtigt, womit ein unabhängiger Einfluss nicht untersucht werden konnte. Dennoch können einige Unterschiede in den Gruppen mögliche Hinweise auf Barrieren der Frühmobilisation geben. Die nicht mobilisierten Patient:innen erhielten häufiger sedierende Medikamente. Eine zu tiefe Sedierung der Patient:innen wird als eine der häufigsten Barrieren für eine Mobilisation im Allgemeinen und das Erreichen eines höheren Mobilisationslevels wahrgenommen (105, 107, 108, 111, 114). Insbesondere die aktive oder assistiert-aktive Durchführung von Übungen mit den Patient:innen wird durch ein zu tiefes Sedierungsniveau unmöglich. Um die Patient:innen aktiv in die Übungen einbinden zu können, sollten diese idealerweise während der täglich durchgeführten Aufwachversuche oder nach Reduktion der Sedierung erfolgen. Eine an die Patient:innen adaptierte Steuerung der Sedierung ist fester Bestandteil moderner intensivmedizinischer Behandlungskonzepte und soll eine nicht notwendige Übersedierung vermeiden (72, 79, 85).

Bei den nicht mobilisierten Patient:innen wurde in unserer Studie auch eine signifikant höhere Verabreichung von Muskelrelaxantien festgestellt. Bei der Anwendung dieser Medikamente auf kritisch kranke Patient:innen gibt es widersprüchliche Daten bezüglich des Nutzens und möglicher negativer Auswirkungen (57, 120). Für die Anwendung von Muskelrelaxantien ist routinemäßig eine tiefe Sedierung erforderlich, die jene zuvor erwähnten Probleme verursachen kann. Der Verzicht auf Muskelrelaxantien kann ein niedrigeres Sedierungslevel und höheres Mobilisationslevel ermöglichen.

Bei den nicht mobilisierten Patient:innen wurde zudem eine signifikant häufigere Verabreichung von Vasopressoren beobachtet. Diese Medikamente bewirken eine Vasokonstriktion, die zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks führt. Daher sind Vasopressoren unverzichtbar bei der Behandlung von hämodynamisch instabilen Patient:innen. Diese Barriere fand sich auch in einer Befragung von medizinischem Personal; dieses fühlt sich mit zunehmendem Bedarf an kardiovaskulärer Unterstützung weniger wohl dabei, die Patient:innen zu mobilisieren (111). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit einer retrospektiven Studie in der knapp 50 000 Mobilisationsinterventionen von mehr als 12 000 Patient:innen ausgewertet wurden, die darauf hinweist, dass die Verabreichung des am häufigsten verwendeten Vasopressors, Noradrenalin, mit einer geringeren Anzahl von Mobilisationen pro Tag und späteren Beginn nach Aufnahme einhergeht. Es bestand eine negative Korrelation zwischen der verabreichten Noradrenalinrate während der Mobilisation und dem durchgeführten Mobilisationslevel. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen korrelierte mit dem Mobilisationslevel, nicht aber mit der Noradrenalinosis. Die Autoren stellten fest, dass eine angepasste Mobilisierung auch während der Verabreichung von moderaten Dosen Noradrenalin sicher durchgeführt werden kann (121). Konform mit diesen Erkenntnissen sieht ein Mobilisationsprotokoll von McWilliams et al. vor, Patient:innen bis zu einer Noradrenalin-Infusionsrate von $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ zu mobilisieren und einzig bei Erreichen einer Infusionsrate von über $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ eine Mobilisation nicht über die sitzende Position hinaus vorzunehmen (122).

Auch die Bauchlagerung wurde als Barriere identifiziert (100). Bei der Bauchlagerungstherapie wird der Patient von der Rückenlage um 180° auf den Bauch gedreht. Sie wird bei ARDS mit einem Horovitz-Index von $\leq 150 \text{ mmHg}$ empfohlen, um den pulmonalen Gasaustausch zu verbessern (59). Ziel ist es, die Bauchlage für mindestens 12 Stunden, besser 16 Stunden, pro Tag aufrechtzuerhalten. Infolgedessen steht für die empfohlene Mobilisation nur ein begrenzter Zeitraum am Tag zur Verfügung. Zudem erfordern die Wendemanöver weitere personelle und zeitliche Ressourcen. Da für die Bauchlagerung eine tiefere Sedierung erforderlich ist, befinden sich die Patient:innen in den Phasen der Rückenlage oft noch nicht auf einem optimalen Sedierungsniveau, das Übungen auf höheren Mobilisationslevels erlaubt. In unserer Kohorte schien dieser Faktor jedoch keine bedeutende Rolle eingenommen zu haben,

da kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit von Bauchlagerung zwischen den beiden Gruppen, mit und ohne Frühmobilisation, festgestellt werden konnte.

Wir sahen auch keinen signifikanten Unterschied in der Anwendung der ECMO-Therapie zwischen den beiden Gruppen. Die ECMO wird bei schwerstkranken Patient:innen zur partiellen oder vollständigen Übernahme der Lungen- und/oder Herzfunktion eingesetzt. Aufgrund der Invasivität der Maßnahme sowie der immanenten Instabilität dieser Patient:innen trat die ECMO in der Vergangenheit als Barriere in Erscheinung (110). Zwischenzeitlich gibt es Studien, die zeigen, dass eine an die Patient:innen angepasste Frühmobilisation grundsätzlich sicher ist und auch in dieser risikoreichen Kohorte angewendet werden kann (123).

Eine höhere Wahrscheinlichkeit für Frühmobilisation zeigte sich in der multivariaten Analyse bei Vorliegen einer kardialen Begleiterkrankung. Der Grund für diese Beobachtung ist zum jetzigen Zeitpunkt undurchsichtig und schwer nachvollziehbar.

Allein die Evidenzbasis einer Intervention garantiert nicht zwangsläufig ihre erfolgreiche Implementierung in der Praxis (124). Bei der Realisierung von Frühmobilisation wird klar, dass diese vom ausführenden Personal oder, wie von Dubb et al. beschrieben, von der bestehenden „Mobilisationskultur“ abhängig ist (125). Dazu zählen Aspekte wie interdisziplinäre Zusammenarbeit und Verantwortlichkeiten sowie Wissen und Fachkompetenz des Personals. Beobachtungsstudien zeigen auf, dass medizinisches Personal oft über unzureichendes Wissen zur Frühmobilisation kritisch kranker Patient:innen verfügt und in der praktischen Umsetzung unsicher ist (111, 126). Das Bewusstsein über die Bedeutung einer Behandlungsmaßnahme kann dazu beitragen, dass das Personal diese Maßnahme erfolgreich umsetzt (111, 124). Studien zeigen, dass Leitlinienempfehlungen in der Medizin dazu beitragen können, Maßnahmen in der klinischen Praxis zu etablieren (60, 61, 124). In unserer Studie konnten wir feststellen, dass in Ländern mit vorhandenen Leitlinien eine höhere Umsetzungsrate der Frühmobilisation zu verzeichnen war. Es bleibt offen, welche genauen Faktoren hierfür ausschlaggebend sind. Allerdings wird häufig beobachtet, dass nationale Leitlinien in der medizinischen Fachöffentlichkeit des jeweiligen Landes effektiv verbreitet werden. Hierzu kann auch die Verbreitung in der jeweiligen Landessprache beitragen. Empfehlungen aus den Leitlinien finden zudem Eingang in Standardarbeitsanweisungen, Qualitätsmanagementziele und in die medizinische Ausbildung (78, 124). Es lässt sich demnach festhalten, dass der Arbeitsaufwand und die eingesetzten Mittel für die

Erstellung und Verbreitung von Leitlinien zur Frühmobilisation für die Patient:innen von Nutzen sind.

4.5 Aufenthaltsstatus und Mortalität nach 60 Tagen

Unsere Studienergebnisse zeigen, dass die Frühmobilisation keinen Einfluss auf die Mortalität hatte, was mit den Ergebnissen mehrerer Metaanalysen übereinstimmt (65-67, 127, 128). Obwohl kein Überlebensvorteil festgestellt werden konnte, ist es wichtig zu betonen, dass auch keine negativen Auswirkungen auf das Überleben zu beobachten waren. Dies unterstreicht die Sicherheit von Mobilisationsmaßnahmen.

Weiterhin konnten wir keine Unterschiede der Intensiv- und Krankenhausverweildauer zwischen den mobilisierten und den nicht mobilisierten Patient:innen feststellen. Dies steht im Widerspruch zu den Studien von Schaller et al. und Schujmann et al., in denen durch eine frühe protokollbasierte Mobilisation der Intensivaufenthalt um drei Tage verkürzt werden konnte (61, 129). Der positive Effekt von protokollbasierten Mobilisationsprogrammen bestätigte sich auch in der Metaanalyse von Waldauf et al. mit einer medianen Verkürzung der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation um zwei Tage (65). Wenn neben der protokollbasierten Mobilisation andere Mobilisationstechniken und Hilfsmittel in den Metaanalysen berücksichtigt wurden, war der Vorteil jedoch gering oder nicht mehr vorhanden (65, 127, 128). In unserer Studie wurde die Frühmobilisation nicht nach einem festgelegten Protokoll, sondern nach dem lokalen Standard durchgeführt. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass in unserer Studie kein Effekt auf die Intensivaufenthaltsdauer festgestellt werden konnte.

Im Hinblick auf die Gesamtverweildauer im Krankenhaus zeigen die verfügbaren Übersichtsarbeiten nur einen geringen Effekt. Die Ergebnisse von wichtigen Studien sind inkonsistent, da einige, wie unsere auch, keine Unterschiede feststellen konnten (130), während andere Verkürzungen (61) oder Verlängerungen beobachtet haben (60). Es ist denkbar, dass die Verbesserung des funktionellen Therapieerfolgs, die durch die Frühmobilisation angestrebt wird, keine Rolle bei der Entscheidung spielt, wie lange der Patient stationär im Krankenhaus behandelt wird, sondern vielmehr darüber entscheidet, ob der Patient nach Hause entlassen wird oder in eine Gesundheits- bzw. Pflegeeinrichtung verlegt wird.

In den von uns erfassten Daten zum Patient:innenstatus am 60. Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben wir die verschiedenen möglichen Aufenthalts- und Entlassungsorte: ob die Patient:innen weiterhin auf der Intensivstation behandelt, im Krankenhaus verweilend, in eine Gesundheits- bzw. Pflegeeinrichtung verlegt, verstorben oder in die Häuslichkeit beziehungsweise palliativ entlassen wurden. Wir beobachteten bei Patient:innen, die innerhalb der ersten 72 Stunden Mobilisationsmaßnahmen erhielten, eine höhere Rate an Entlassungen nach Hause. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen aus den randomisierten kontrollierten Studien von Schweickert et al. und Schaller et al., die durch frühe protokollbasierte Mobilisation ein verbessertes Behandlungsergebnis nachweisen konnten. In der Studie von Schweickert et al. wurden 43 % der Interventionsgruppe und 24 % der Kontrollgruppe nach Hause entlassen. Allerdings blieb in dieser Studie der Signifikanzwert von 0,06 bei der Vergleichsanalyse der Entlassung nach Hause mit allen anderen Entlassungsorten knapp über dem Signifikanzniveau (60). In der Studie von Schaller et al. wurden 51 % der Interventionsgruppe und 27 % der Kontrollgruppe nach Hause entlassen, was eine fast doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für die Interventionsgruppe darstellt und ein statistisch signifikantes Ergebnis erzielt hat (61). Auch die Metaanalyse von Zhang et al. zeigte, dass frühzeitige Mobilisationsbemühungen eine Entlassung in die Häuslichkeit begünstigen (66). Wie bereits dargelegt, kann der positive Einfluss von Frühmobilisation auf die Muskelkraft und die funktionellen Fähigkeiten der Patient:innen eine mögliche Erklärung dafür sein (67). Dies kann offensichtlich dazu führen, dass die Patient:innen zumindest ein gewisses Maß an Beweglichkeit und Alltagskompetenz aufrechterhalten können. Der positive Zusammenhang zwischen einer höheren Muskelkraft und dem funktionellen Behandlungsergebnis mit einer höheren Entlassungsrate von Patient:innen nach Hause konnte bereits zuvor gezeigt werden (51, 114). In einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie konnte zudem einen Zusammenhang zwischen der erhaltenen Dosierung (Intensität und Dauer) der Mobilisationsmaßnahmen und der Fähigkeit, nach Krankenhausentlassung ohne fremde Hilfe selbstständig zu leben, unabhängig von Komorbiditäten und Krankheitsschwere, gezeigt werden (71). Eine geminderte Muskelkraft bei Intensivpatient:innen wurde hingegen in Verbindung mit einem Anstieg an Entlassungen in Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen gebracht (131). Die erfasste

Entlassungsrate nach Hause könnte als ein potenzieller Surrogatparameter für den funktionellen Therapieerfolg der Patient:innen herangezogen werden.

4.6 Limitationen

Bei der hier vorgestellten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der über 4000 COVID-19-Patient:innen aus 280 Intensivstationen in 45 Ländern eingeschlossen wurden. Die Daten wurden mittels eines elektronischen Erhebungsbogen von den lokalen Studienteams an eine Datenbank übermittelt. Die Datenqualität hing von den lokalen Studienteams ab. Trotz einer automatisierten Plausibilitätsprüfung bei der Dateneingabe war es aufgrund der anonymisierten Datensammlung nicht möglich, eine spätere Qualitätsanalyse durchzuführen. Die überwiegende Mehrheit der teilnehmenden Stationen waren aus universitären Lehrkrankenhäusern, was aufgrund ihrer engen Verbindung zu akademischen Institutionen und ihrer Erfahrung eine korrekte Datenerfassung annehmen lässt.

Es konnten nicht alle Patient:innen in die vorliegende Sekundäranalyse einbezogen werden, weil bei einigen Patient:innen die Angaben zur Durchführung von Frühmobilisation in den Erhebungsbögen fehlten und eine gewisse Zahl an Patient:innen keine erstmaligen Aufnahmen auf eine Intensivstation waren. Ein potenzieller Selektionsbias wurde in Betracht gezogen. Um dies zu überprüfen, wurden die Patient:innengruppen hinsichtlich ihrer demografischen und klinischen Merkmale verglichen. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Mobilisation wurde mittels IMS erhoben, die eine weite Verbreitung und gute Inter-Rater-Reliabilität aufweist (89). Es könnte jedoch bei Studienzentren, die die IMS nicht routinemäßig primär erfassen, möglicherweise zu Unsicherheiten bei der retrospektiven Zuordnung von Mobilisationswerten gekommen sein.

In der Datenerhebung wurden einige spezifische Informationen nicht erfasst, dazu zählen Grad der Gebrechlichkeit, das Vorhandensein eines Delir und die Einschätzung der Krankheitsschwere mithilfe von Bewertungsinstrumenten wie dem Charlson-Komorbiditätsindex, SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) oder Apache-II-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II). Dadurch war es nicht möglich, die Ergebnisse der Frühmobilisation in einer Sensitivitätsanalyse auf die

Krankheitsschwere in den beiden Gruppen zu kontrollieren. Die demografischen Daten, Aufnahmestatus, Komorbiditäten bei Aufnahme sowie Behandlungen und Arzneimittelgaben wurden jedoch als Kovariablen in die Analyse einbezogen und zwischen den Gruppen verglichen, wobei keine wesentlichen Unterschiede festgestellt wurden.

In der UNITE-COVID-Datenerhebung wurde auf eine umfassende Erfassung von Mobilisations- und Rehabilitationsdaten verzichtet, um den Erhebungsbogen auf die zentralen Aspekte mehrerer Fragestellungen zu konzentrieren und dessen Länge zu reduzieren. Dies geschah auch in Anbetracht der freiwilligen Teilnahme der Studienzentren, die sich inmitten einer durch die Pandemie bedingten hohen Arbeitsbelastung engagierten und dabei keine finanzielle Aufwandsentschädigung erhielten. Es wurden keine Informationen über Mobilisationsdosis und die Frequenz der Frühmobilisation bei den Patient:innen erhoben. Auch eine von Interesse gewesene Erfassung des IMS während des gesamten Intensivaufenthalts ist in der Erhebung nicht enthalten. Die genauen Zeitpunkte, zu denen die Patient:innen medikamentöse und therapeutische Behandlungen erhielten, wurde ebenfalls nicht in die Datensammlung aufgenommen. Bei einer zeitlichen Festlegung der Frühmobilisation auf 72 Stunden, war es daher nicht möglich, diese Variablen im multivariaten Modell zur Bewertung der Einflussfaktoren einzubeziehen. Der Vergleich der beiden Gruppen lieferte im Kontext der vorhandenen Literatur jedoch Hinweise auf mögliche Barrieren, auch wenn keine unabhängigen Effekte nachgewiesen werden konnten. In Bezug auf die Pharmakotherapie wurden die Substanzklassen ermittelt, jedoch nicht die spezifischen Wirkstoffe und die verwendeten Dosierungen. Zusätzlich erhobene Daten hätten mit der großen Anzahl an Teilnehmenden in der Studie dazu beitragen können, Barrieren besser zu beschreiben und das Wissen über die optimale Frühmobilisation zu erweitern. Eine Patientennachverfolgung, insbesondere im Hinblick auf funktionelle Ergebnisse nach Intensiv- und Krankenhausaufenthalt war nicht vorgesehen.

Im Kontext der Leitlinienrecherche ist zu betonen, dass es Leitlinien geben kann, die nicht in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, sondern lediglich auf lokaler Ebene bereitgestellt werden. Diese könnten folglich in der Untersuchung nicht erfasst worden sein. Eine zentrale Registrierung und ein zentrales Portal für Leitlinien, wie es beispielsweise in Deutschland durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. umgesetzt wird, stellt eine Besonderheit dar, die

in vielen anderen Ländern nicht zu finden ist. Weiterhin wurde das Vorhandensein der Leitlinien während des Untersuchungszeitraums berücksichtigt, wobei eine Bewertung der Aktualität oder des Evidenzgrades nicht erfolgte.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, die Prävalenz von Frühmobilisation bei Patient:innen mit kritischer COVID-19 Erkrankung während dem Höhepunkt der ersten Welle der Pandemie weltweit zu ermitteln. Damit stellt diese Arbeit die erste Studie dar, die Daten unter maximaler Belastung der Intensivstationen zur Verfügung stellt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass 26,6 % der Patient:innen, innerhalb der ersten 72 Stunden nach ihrer Aufnahme auf eine Intensivstation Mobilisationsmaßnahmen erhielten. Trotz der herausfordernden Bedingungen durch die Pandemie erzielten die Intensivstationen Ergebnisse, die mit denen vergleichbar sind, die unter normalen Bedingungen in anderen Studien erreicht wurden. Die gewonnenen Daten bieten wertvolle Einsichten während einer Höchstbelastung, die in der Vorbereitung auf zukünftige Pandemien oder andere Ressourcenverknappungen genutzt werden können. Es können gezielt Verbesserungen implementiert werden, um die Resilienz des Gesundheitssystems zu stärken und eine optimale Patientenversorgung sicherzustellen.

Zudem zählt sie mit der großen Anzahl an eingeschlossenen Patient:innen zu den größten Studien auf diesem Gebiet und ermöglicht durch den weltweiten Patient:inneneinschluss geografische Vergleiche. Hierbei stellten sich Unterschiede dar und mögliche Ursachen wurden diskutiert.

Die Untersuchung der Einflussfaktoren ergab, dass Beatmung die größte Barriere für die Initiierung von Frühmobilisation darstellt. Dies unterstreicht frühere Ergebnisse und betont, dass Konzepte zur sicheren Frühmobilisation von beatmeten Patient:innen zukünftig weitere Verbreitung und Anwendung finden müssen.

Ein Einfluss auf die Sterblichkeit und Intensiv- und Krankenhausverweildauer war nicht zu beobachten. Dafür konnten frühmobilisierte Patient:innen häufiger nach Hause entlassen werden, was auf einen positiven Effekt auf Muskelkraft und Funktionalität hindeutet.

Mit der begonnenen Neufassung der Primärstudie „UNITE-COVID Edition 2021“ wird die Situation während der weiteren Pandemiewelle analysiert. Durch den Vergleich der Ergebnisse können zeitliche Veränderungen aufgezeigt und das Verständnis der Pandemieauswirkungen auf Intensivstationen vertieft werden. Zukünftige Studien sollten

die Situation nach Überwindung der globalen Pandemie erfassen und Möglichkeiten für eine breitere Implementierung von Frühmobilisation herausarbeiten.

Literaturverzeichnis

1. Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, De Corte T, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, De Waele J, Wong A, Schaller SJ. Early mobilisation in critically ill COVID-19 patients: a subanalysis of the ESICM-initiated UNITE-COVID observational study. *Annals of Intensive Care*. 2023; 13: 112.
2. Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, Corte TD, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, Waele JD, Wong A, Schaller SJ. Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten: Ergebnisse einer internationalen Kohortenstudie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin (A&I)*. 2023; 64. Jahrgang - Juli - August: 246.
3. Zentrale Frauen- und Gleichstellungsbeauftragte, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Neue Regeln für geschlechtergerechte Sprache. 2021 https://frauenbeauftragte.charite.de/metast/meldung/artikel/detail/neue_regeln_fuer_geschlechtergerechte_sprache/ (Accessed December 01, 2022).
4. Senatsverwaltung für Wissenschaft, Gesundheit, Pflege und Gleichstellung. Leitfaden für eine geschlechtergerechte Sprache in der Verwaltung. 2012 <https://www.berlin.de/sen/frauen/oeffentlichkeit/sprache/> (Accessed December 01, 2022).
5. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JT, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1199-207.
6. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report, 1. 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760> (Accessed January 05, 2023).
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727-33.
8. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5: 536-44.

9. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report, 22. 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330991> (Accessed January 05, 2023).
10. Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Estimate of the Basic Reproduction Number for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health*. 2020; 53: 151-7.
11. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report, 11. 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330776> (Accessed January 05, 2023).
12. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report, 51. 2020 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475> (Accessed January 05, 2023).
13. Greco M, De Corte T, Ercole A, Antonelli M, Azoulay E, Citerio G, Morris AC, De Pascale G, Duska F, Elbers P, Einav S, Forni L, Galarza L, Girbes ARJ, Grasselli G, Gusarov V, Jubb A, Kesecioglu J, Lavinio A, Delgado MCM, Mellinghoff J, Myatra SN, Ostermann M, Pellegrini M, Povoas P, Schaller SJ, Teboul JL, Wong A, De Waele JJ, Cecconi M. Clinical and organizational factors associated with mortality during the peak of first COVID-19 wave: the global UNITE-COVID study. *Intensive Care Med*. 2022: 1-16.
14. Berger E, Winkelmann J, Eckhardt H, Nimptsch U, Panteli D, Reichebner C, Rombey T, Busse R. A country-level analysis comparing hospital capacity and utilisation during the first COVID-19 wave across Europe. *Health Policy*. 2022; 126: 373-81.
15. Galanis P, Vraka I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Nurses' burnout and associated risk factors during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021; 77: 3286-302.
16. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395: 565-74.
17. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1814-20.
18. Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, Leung GM, Lam TH, Hedley AJ. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004; 359: 1091-105.
19. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015; 386: 995-1007.

20. Paterson R. SARS returns to China. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 64.
21. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, Marr LC. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science.* 2021; 373.
22. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, Casey M, Griffin J, Lane E, McEvoy D, Wall P, Green M, O'Grady L, More SJ. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open.* 2020; 10: e039652.
23. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581: 465-9.
24. Liu WD, Chang SY, Wang JT, Tsai MJ, Hung CC, Hsu CL, Chang SC. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81: 318-56.
25. Aydilto T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, Dutta J, van Bakel H, Aberg J, García-Sastre A, Shah G, Hohl T, Papanicolaou G, Perales MA, Sepkowitz K, Babady NE, Kamboj M. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2586-8.
26. van Kampen JJA, van de Vijver D, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, van den Akker JPC, Endeman H, Gommers D, Cornelissen JJ, Hoek RAS, van der Eerden MM, Hesselink DA, Metselaar HJ, Verbon A, de Steenwinkel JEM, Aron GI, van Gorp ECM, van Boheemen S, Voermans JC, Boucher CAB, Molenkamp R, Koopmans MPG, Geurtsvankessel C, van der Eijk AA. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun.* 2021; 12: 267.
27. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: e192-e7.
28. Schilling J, Lehfeld AS, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, Buda S, Haas W. Disease severity of the first COVID-19 wave in Germany using reporting data from the national notification system. *J Health Monit.* 2021; 5: 2-19.
29. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020

[https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (Accessed January 10, 2023).

30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020; 323: 1239-42.
31. Schilling J, Lehfeld AS, Schumacher D, Ullrich A, Diercke M, Buda S, Haas W. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *Journal of Health Monitoring*. 2020; 2020;S11(5):2–20. .
32. 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. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 853-62.
33. 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 MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *Jama*. 2020; 323: 1574-81.
34. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021; 47: 60-73.
35. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, Bonanomi E, Cabrini L, Carlesso E, Castelli G, Cattaneo S, Cereda D, Colombo S, Coluccello A, Crescini G, Forastieri Molinari A, Foti G, Fumagalli R, Iotti GA, Langer T, Latronico N, Lorini FL, Mojoli F, Natalini G, Pessina CM, Ranieri VM, Rech R, Scudeller L, Rosano A, Storti E, Thompson BT, Tirani M, Villani PG, Pesenti A, Cecconi M. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020; 180: 1345-55.
36. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, Hendriks S, Richters A, Venemans-Jellema A, Zalpuri S, Zeegers MP. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021; 11: e044640.

37. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, Gan H, Sun YL, Fu W, Li W, Liang HL, Cao YY, Yan Q, Cao C, Gao HY, Brüggem MC, van de Veen W, Sokolowska M, Akdis M, Akdis CA. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021; 76: 428-55.
38. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K, Koch J, Nygren T, Scholz S, Schönfeld V, Vygen-Bonnet S, Wichmann O, Harder T. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med*. 2021; 19: 212.
39. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584: 430-6.
40. Wendel Garcia PD, Fumeaux T, Guerci P, Heuberger DM, Montomoli J, Roche-Campo F, Schuepbach RA, Hilty MP. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine*. 2020; 25: 100449.
41. Yehia BR, Winegar A, Fogel R, Fakhri M, Ottenbacher A, Jessor C, Bufalino A, Huang RH, Cacchione J. Association of Race With Mortality Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at 92 US Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2018039.
42. Lamontagne F, Agarwal A, Rochwerg B, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Askie L, Lytvyn L, Leo YS, Macdonald H, Zeng L, Amin W, da Silva ARA, Aryal D, Barragan FAJ, Bausch FJ, Burhan E, Calfee CS, Cecconi M, Chacko B, Chanda D, Dat VQ, De Sutter A, Du B, Freedman S, Geduld H, Gee P, Gotte M, Harley N, Hashimi M, Hunt B, Jehan F, Kabra SK, Kanda S, Kim YJ, Kisson N, Krishna S, Kuppalli K, Kwizera A, Lado Castro-Rial M, Lisboa T, Lodha R, Mahaka I, Manai H, Mendelson M, Migliori GB, Mino G, Nsutebu E, Preller J, Pshenichnaya N, Qadir N, Relan P, Sabzwari S, Sarin R, Shankar-Hari M, Sharland M, Shen Y, Ranganathan SS, Souza JP, Stegemann M, Swanstrom R, Ugarte S, Uyeki T, Venkatapuram S, Vuyiseka D, Wijewickrama A, Tran L, Zeraatkar D, Bartoszko JJ, Ge L, Brignardello-Petersen R, Owen A, Guyatt G, Diaz J, Kawano-

Dourado L, Jacobs M, Vandvik PO. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *Bmj*. 2020; 370: m3379.

43. Robert Koch Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19. 2020

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?nn=2386228#doc13776792bodyText1 (Accessed November 01, 2022).

44. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kyprianou M, Fleischmann-Struzek C, Pletz MW, Netea MG, Reinhart K, Kyriazopoulou E. Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2021; 49: 2042-57.

45. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020; 4: 1178-91.

46. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012; 40: 502-9.

47. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, Velloso C, Seymour J, Agle CC, Selby A, Limb M, Edwards LM, Smith K, Rowlerson A, Rennie MJ, Moxham J, Harridge SD, Hart N, Montgomery HE. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *Jama*. 2013; 310: 1591-600.

48. Wollersheim T, Woehlecke J, Krebs M, Hamati J, Lodka D, Luther-Schroeder A, Langhans C, Haas K, Radtke T, Kleber C, Spies C, Labeit S, Schuelke M, Spuler S, Spranger J, Weber-Carstens S, Fielitz J. Dynamics of myosin degradation in intensive care unit-acquired weakness during severe critical illness. *Intensive Care Med*. 2014; 40: 528-38.

49. Fazzini B, Märkl T, Costas C, Blobner M, Schaller SJ, Prowle J, Puthuchery Z, Wackerhage H. The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023; 27: 2.

50. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS, Hopkins RO, Hough CL, Kress JP, Latronico N, Moss M, Needham DM, Rich MM, Stevens RD, Wilson KC,

Winkelman C, Zochodne DW, Ali NA. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 1437-46.

51. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe G. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 410-20.

52. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Kudlow P, Cook D, Slutsky AS, Cheung AM. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1293-304.

53. McWilliams D, Weblin J, Hodson J, Veenith T, Whitehouse T, Snelson C. Rehabilitation Levels in Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Requiring Invasive Ventilation. An Observational Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18: 122-9.

54. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 2083-5.

55. Musheyev B, Borg L, Janowicz R, Matarlo M, Boyle H, Singh G, Ende V, Babatsikos I, Hou W, Duong TQ. Functional status of mechanically ventilated COVID-19 survivors at ICU and hospital discharge. *J Intensive Care.* 2021; 9: 31.

56. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med.* 2009; 37: S309-15.

57. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* 2020; 46: 637-53.

58. Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. *Crit Care.* 2015; 19: 274.

59. Bein T, Bischoff M, Brückner U, Gebhardt K, Henzler D, Hermes C, Lewandowski K, Max M, Nothacker M, Staudinger T, Tryba M, Weber-Carstens S, Wrigge H. S2e guideline: positioning and early mobilisation in prophylaxis or therapy of pulmonary disorders : Revision 2015: S2e guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI). *Anaesthesist.* 2015; 64 Suppl 1: 1-26.

60. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister

- KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 1874-82.
61. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, Edrich T, Grabitz SD, Gradwohl-Matis I, Heim M, Houle T, Kurth T, Latronico N, Lee J, Meyer MJ, Peponis T, Talmor D, Velmahos GC, Waak K, Walz JM, Zafonte R, Eikermann M. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388: 1377-88.
62. Wright SE, Thomas K, Watson G, Baker C, Bryant A, Chadwick TJ, Shen J, Wood R, Wilkinson J, Mansfield L, Stafford V, Wade C, Furneval J, Henderson A, Hugill K, Howard P, Roy A, Bonner S, Baudouin S. Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax*. 2018; 73: 213-21.
63. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, Van Pelt D, Frankel SK, Warner ML, Kriekels W, McNulty M, Fairclough DL, Schenkman M. A Randomized Trial of an Intensive Physical Therapy Program for Patients with Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 1101-10.
64. Klem HE, Tveiten TS, Beitland S, Malerød S, Kristoffersen DT, Dalsnes T, Nupen-Stieng MB, Larun L. Early activity in mechanically ventilated patients - a meta-analysis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2021; 141.
65. Waldauf P, Jiroutková K, Krajčová A, Puthuchear Z, Duška F. Effects of Rehabilitation Interventions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med*. 2020; 48: 1055-65.
66. Zhang L, Hu W, Cai Z, Liu J, Wu J, Deng Y, Yu K, Chen X, Zhu L, Ma J, Qin Y. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14: e0223185.
67. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017; 43: 171-83.
68. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, Brickell K, Broadley T, Buhr H, Gabbe BJ, Gould DW, Harrold M, Higgins AM, Hurford S, Iwashyna TJ, Serpa Neto A, Nichol AD, Presneill JJ, Schaller SJ, Sivasuthan J, Tipping CJ, Webb S, Young PJ. Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*. 2022; 387: 1747-58.
69. Patel BK, Wolfe KS, Patel SB, Dugan KC, Esbrook CL, Pawlik AJ, Stulberg M, Kemple C, Teele M, Zeleny E, Hedeker D, Pohlman AS, Arora VM, Hall JB, Kress JP.

Effect of early mobilisation on long-term cognitive impairment in critical illness in the USA: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2023.

70. Schaller SJ, Stäuble CG, Suemasa M, Heim M, Duarte IM, Mensch O, Bogdanski R, Lewald H, Eikermann M, Blobner M. The German Validation Study of the Surgical Intensive Care Unit Optimal Mobility Score. *J Crit Care*. 2016; 32: 201-6.

71. Scheffenbichler FT, Teja B, Wongtangman K, Mazwi N, Waak K, Schaller SJ, Xu X, Barbieri S, Fagoni N, Cassavaugh J, Blobner M, Hodgson CL, Latronico N, Eikermann M. Effects of the Level and Duration of Mobilization Therapy in the Surgical ICU on the Loss of the Ability to Live Independently: An International Prospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2021; 49: e247-e57.

72. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17: 43-9.

73. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rehabilitation After Critical Illness (NICE Clinical Guidelines, No. 83.). 2009 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11653/> (Accessed January 20, 2023).

74. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely EW. Improving Hospital Survival and Reducing Brain Dysfunction at Seven California Community Hospitals: Implementing PAD Guidelines Via the ABCDEF Bundle in 6,064 Patients. *Crit Care Med*. 2017; 45: 171-8.

75. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, Byrum D, Carson SS, Devlin JW, Engel HJ, Esbrook CL, Hargett KD, Harmon L, Hielsberg C, Jackson JC, Kelly TL, Kumar V, Millner L, Morse A, Perme CS, Posa PJ, Puntillo KA, Schweickert WD, Stollings JL, Tan A, D'Agostino McGowan L, Ely EW. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019; 47: 3-14.

76. Celis-Rodríguez E, Díaz Cortés JC, Cárdenas Bolívar YR, Carrizosa González JA, Pinilla DI, Ferrer Zaccaro LE, Birchenall C, Caballero López J, Argüello BM, Castillo Abrego G, Castorena Arellano G, Dueñas Castell C, Jáuregui Solórzano JM, Leal R, Pardo Oviedo JM, Arroyo M, Raffán-Sanabria F, Raimondi N, Reina R, Rodríguez Lima DR, Silesky Jiménez JI, Ugarte Ubierno S, Gómez Escobar LG, Díaz Aya DP, Fowler C, Nates JL. Evidence-based clinical practice guidelines for the management of sedoanalgesia and delirium in critically ill adult patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020; 44: 171-84.

77. Gosselink R, Bott J, Johnson M, Dean E, Nava S, Norrenberg M, Schönhofer B, Stiller K, van de Leur H, Vincent JL. Physiotherapy for adult patients with critical illness:

recommendations of the European Respiratory Society and European Society of Intensive Care Medicine Task Force on Physiotherapy for Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1188-99.

78. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. Peer Review Qualitätsindikatoren Intensivmedizin 4. Auflage. 2022 <https://www.divi.de/joomlatools-files/docman-files/publikationen/peer-review/220310-qualitaetsindikatoren-intensivmedizin-divi-peer-review.pdf> (Accessed January 15, 2023).

79. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018; 46: e825-e73.

80. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, McGee W, McManus C, Meade M, Nix S, Patterson A, Sands MK, Pino R, Tescher A, Arbour R, Rochweg B, Murray CF, Mehta S. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. *Crit Care Med.* 2016; 44: 2079-103.

81. Aquim EE, Bernardo WM, Buzzini RF, Azeredo NSG, Cunha LSD, Damasceno MCP, Deucher RAO, Duarte ACM, Librelato JT, Melo-Silva CA, Nemer SN, Silva S, Verona C. Brazilian Guidelines for Early Mobilization in Intensive Care Unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019; 31: 434-43.

82. Berry A BK, Bennett J, Chaseling W, Cross Y, Cushway S, Hassan A, Jones S, Longhurst E, Moore R, Phillips D, Plowman E, Scott J, Smith K, Thomas L, Elliott D. Physical Activity and Movement: a Guideline for Critically Ill Adults. 2017 <https://aci.health.nsw.gov.au/networks/icnsw/clinicians/physical-activity-and-movement> (Accessed 20.01, 2023).

83. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, Ouellette DR, Schmidt GA, Truwit JD, Burns SM, Epstein SK, Esteban A, Fan E, Ferrer M, Fraser GL, Gong MN, Hough CL, Mehta S, Nanchal R, Patel S, Pawlik AJ, Schweickert WD, Sessler CN, Strøm T, Wilson KC, Morris PE. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults.

Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 120-33.

84. Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, Gosselink R, Spronk PE, Nollet F, van der Schaaf M. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil.* 2015; 29: 1051-63.

85. Donato M, Carini FC, Meschini MJ, Saubidet IL, Goldberg A, Sarubio MG, Olmos D, Reina R. Consensus for the management of analgesia, sedation and delirium in adults with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2021; 33: 48-67.

86. Ercole A, Brinck V, George P, Hicks R, Huijben J, Jarrett M, Vassar M, Wilson L. Guidelines for Data Acquisition, Quality and Curation for Observational Research Designs (DAQCORD). *J Clin Transl Sci.* 2020; 4: 354-9.

87. Ercole AE, Paul W; de Grooth, Harm-Jan; De Corte, Thomas; Greco, Massimiliano: UNITE-COVID data curation pipeline Version 3.1.0. . zenodo2021.

88. S3-Leitlinie Lagerungstherapie und Mobilisation von kritisch Erkrankten auf Intensivstationen. 2023 <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-015> (Accessed July 30, 2023).

89. Hodgson C, Needham D, Haines K, Bailey M, Ward A, Harrold M, Young P, Zanni J, Buhr H, Higgins A, Presneill J, Berney S. Feasibility and inter-rater reliability of the ICU Mobility Scale. *Heart Lung.* 2014; 43: 19-24.

90. Tipping CJ, Bailey MJ, Bellomo R, Berney S, Buhr H, Denehy L, Harrold M, Holland A, Higgins AM, Iwashyna TJ, Needham D, Presneill J, Saxena M, Skinner EH, Webb S, Young P, Zanni J, Hodgson CL. The ICU Mobility Scale Has Construct and Predictive Validity and Is Responsive. A Multicenter Observational Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 887-93.

91. Arias-Rivera S, Raurell-Torredà M, Thuissard-Vasallo IJ, Andreu-Vázquez C, Hodgson CL. Adaptation and validation of the ICU Mobility Scale in Spain. *Enferm Intensiva (Engl Ed).* 2020; 31: 131-46.

92. Mendes RMG, Nunes ML, Sousa MCC, Gonçalves RBR, Fernandes PN, Gomes AJO. Validation of the ICU Mobility Scale for Nursing Use: Portuguese Multicentric Observational Study. *J Nurs Meas.* 2021; 29: 80-93.

93. Wilches Luna EC, Hernández NL, Siriani de Oliveira A, Kenji Nawa R, Perme C, Gastaldi AC. Perme ICU Mobility Score (Perme Score) and the ICU Mobility Scale (IMS):

translation and cultural adaptation for the Spanish language. *Colomb Med (Cali)*. 2018; 49: 265-72.

94. Kawaguchi YM, Nawa RK, Figueiredo TB, Martins L, Pires-Neto RC. Perme Intensive Care Unit Mobility Score and ICU Mobility Scale: translation into Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016; 42: 429-34.

95. Lang JK, Paykel MS, Haines KJ, Hodgson CL. Clinical Practice Guidelines for Early Mobilization in the ICU: A Systematic Review. *Crit Care Med*. 2020; 48: e1121-e8.

96. Yoshida KB AC, Jonathan; Bohn, Justin; DAgostino McGowan, Lucy; Barrett, Malcom; Haubo B Christensen. Rune; gbouzill. tableone. 2022.

97. Fox J, Weisberg S: *An R Companion to Applied Regression*. Sage: Thousand Oaks CA 2019.

98. Bates D, Mächler M, Bolker B, S. W. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015; 67(1):1 - 48.

99. Cleophas TJ, Zwinderman AH. *Regression Analysis in Medical Research*. 2 ed, Springer Cham; 2021.

100. Liu K, Nakamura K, Kudchadkar SR, Katsukawa H, Nydahl P, Ely EW, Takahashi K, Inoue S, Nishida O. Mobilization and Rehabilitation Practice in ICUs During the COVID-19 Pandemic. *J Intensive Care Med*. 2022: 8850666221097644.

101. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, Narang K, Parashuram S, Suvakov S, Garovic VD. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95: 2189-203.

102. Chang R, Elhusseiny KM, Yeh YC, Sun WZ. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16: e0246318.

103. Günster C, Busse R, Spoden M, Rombey T, Schillinger G, Hoffmann W, Weber-Carstens S, Schuppert A, Karagiannidis C. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One*. 2021; 16: e0255427.

104. Berney SC, Harrold M, Webb SA, Seppelt I, Patman S, Thomas PJ, Denehy L. Intensive care unit mobility practices in Australia and New Zealand: a point prevalence study. *Crit Care Resusc*. 2013; 15: 260-5.

105. Fontela PC, Lisboa TC, Forgiarini-Júnior LA, Friedman G. Early mobilization practices of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in southern Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018; 73: e241.

106. Jolley SE, Moss M, Needham DM, Caldwell E, Morris PE, Miller RR, Ringwood N, Anders M, Koo KK, Gundel SE, Parry SM, Hough CL. Point Prevalence Study of Mobilization Practices for Acute Respiratory Failure Patients in the United States. *Crit Care Med.* 2017; 45: 205-15.
107. Nydahl P, Ruhl AP, Bartoszek G, Dubb R, Filipovic S, Flohr HJ, Kaltwasser A, Mende H, Rothaug O, Schuchhardt D, Schwabbauer N, Needham DM. Early mobilization of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in Germany. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1178-86.
108. Sibilla A, Nydahl P, Greco N, Mungo G, Ott N, Unger I, Rezek S, Gemperle S, Needham DM, Kudchadkar SR. Mobilization of Mechanically Ventilated Patients in Switzerland. *J Intensive Care Med.* 2020; 35: 55-62.
109. Rossi V, Del Monaco C, Gambazza S, Santambrogio M, Binda F, Retucci M, Privitera E, Mantero M, Bottino N, Laquintana D, Blasi F. Time to active sitting position: One-year findings from a temporary COVID-19 intensive care unit. *Respir Med.* 2022; 194: 106773.
110. Nawa RK, Serpa Neto A, Lazarin AC, da Silva AK, Nascimento C, Midega TD, Caserta Eid RA, Corrêa TD, Timenetsky KT. Analysis of mobility level of COVID-19 patients undergoing mechanical ventilation support: A single center, retrospective cohort study. *PLoS One.* 2022; 17: e0272373.
111. Koo KK, Choong K, Cook DJ, Herridge M, Newman A, Lo V, Guyatt G, Priestap F, Campbell E, Burns KE, Lamontagne F, Meade MO. Early mobilization of critically ill adults: a survey of knowledge, perceptions and practices of Canadian physicians and physiotherapists. *CMAJ Open.* 2016; 4: E448-e54.
112. Bruyneel A, Gallani MC, Tack J, d'Hondt A, Canipel S, Franck S, Reper P, Pirson M. Impact of COVID-19 on nursing time in intensive care units in Belgium. *Intensive Crit Care Nurs.* 2021; 62: 102967.
113. Bakhru RN, McWilliams DJ, Wiebe DJ, Spuhler VJ, Schweickert WD. Intensive Care Unit Structure Variation and Implications for Early Mobilization Practices. An International Survey. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 1527-37.
114. Hodgson C, Bellomo R, Berney S, Bailey M, Buhr H, Denehy L, Harrold M, Higgins A, Presneill J, Saxena M, Skinner E, Young P, Webb S. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: a bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care.* 2015; 19: 81.

115. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, Veale K, Rodriguez L, Hopkins RO. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med.* 2007; 35: 139-45.
116. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, Tipping CJ, Harrold M, Baldwin CE, Bradley S, Berney S, Caruana LR, Elliott D, Green M, Haines K, Higgins AM, Kaukonen KM, Leditschke IA, Nickels MR, Paratz J, Patman S, Skinner EH, Young PJ, Zanni JM, Denehy L, Webb SA. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care.* 2014; 18: 658.
117. Mayer KP, Joseph-Isang E, Robinson LE, Parry SM, Morris PE, Neyra JA. Safety and Feasibility of Physical Rehabilitation and Active Mobilization in Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2020; 48: e1112-e20.
118. Cui Z, Li N, Gao C, Fan Y, Zhuang X, Liu J, Zhang J, Tan Q. Precision implementation of early ambulation in elderly patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized-controlled clinical trial. *BMC Geriatr.* 2020; 20: 404.
119. Goldfarb M, Afilalo J, Chan A, Herscovici R, Cercek B. Early mobility in frail and non-frail older adults admitted to the cardiovascular intensive care unit. *J Crit Care.* 2018; 47: 9-14.
120. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y, Juneja D, Rangappa P, Sundararajan K, Alhazzani W, Antonelli M, Arabi YM, Bakker J, Brochard LJ, Deane AM, Du B, Einav S, Esteban A, Gajic O, Galvagno SM, Jr., Guérin C, Jaber S, Khilnani GC, Koh Y, Lascarrou JB, Machado FR, Malbrain M, Mancebo J, McCurdy MT, McGrath BA, Mehta S, Mekontso-Dessap A, Mer M, Nurok M, Park PK, Pelosi P, Peter JV, Phua J, Pilcher DV, Piquilloud L, Schellongowski P, Schultz MJ, Shankar-Hari M, Singh S, Sorbello M, Tiruvoipati R, Udy AA, Welte T, Myatra SN. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Crit Care.* 2021; 25: 106.
121. Lindholz M, Schellenberg CM, Grunow JJ, Kagerbauer S, Milnik A, Zickler D, Angermair S, Reißhauer A, Witzenrath M, Menk M, Boie S, Balzer F, Schaller SJ. Mobilisation of critically ill patients receiving norepinephrine: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2022; 26: 362.

122. McWilliams D, Weblin J, Atkins G, Bion J, Williams J, Elliott C, Whitehouse T, Snelson C. Enhancing rehabilitation of mechanically ventilated patients in the intensive care unit: a quality improvement project. *J Crit Care.* 2015; 30: 13-8.
123. Braune S, Bojes P, Mecklenburg A, Angriman F, Soeffker G, Warnke K, Westermann D, Blankenberg S, Kubik M, Reichensperner H, Kluge S. Feasibility, safety, and resource utilisation of active mobilisation of patients on extracorporeal life support: a prospective observational study. *Ann Intensive Care.* 2020; 10: 161.
124. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet.* 2003; 362: 1225-30.
125. Dubb R, Nydahl P, Hermes C, Schwabbauer N, Toonstra A, Parker AM, Kaltwasser A, Needham DM. Barriers and Strategies for Early Mobilization of Patients in Intensive Care Units. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13: 724-30.
126. Anekwe DE, Koo KK, de Marchie M, Goldberg P, Jayaraman D, Spahija J. Interprofessional Survey of Perceived Barriers and Facilitators to Early Mobilization of Critically Ill Patients in Montreal, Canada. *J Intensive Care Med.* 2019; 34: 218-26.
127. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013; 41: 1543-54.
128. Monsees J, Moore Z, Patton D, Watson C, Nugent L, Avsar P, O'Connor T. A systematic review of the effect of early mobilization on length of stay for adults in the intensive care unit. *Nurs Crit Care.* 2022.
129. Stripari Schujmann D, Claudia Lunardi A, Neri Peso C, Pompeu JE, Annoni R, Miura MC, Maschio de Censo C, Noriko Takahashi Taniguchi L, de Moraes Regenga M, Cristina de Campos E, Fraga Righetti R, Pereira Yamaguti W, May Moran de Brito C, Lourenço A, Castaldi Aguera S, Tanaka C, Fu C. Functional Recovery Groups in Critically Ill COVID-19 Patients and Their Associated Factors: From ICU to Hospital Discharge. *Crit Care Med.* 2022; 50: 1799-808.
130. Morris PE, Berry MJ, Files DC, Thompson JC, Hauser J, Flores L, Dhar S, Chmelo E, Lovato J, Case LD, Bakhru RN, Sarwal A, Parry SM, Campbell P, Mote A, Winkelman C, Hite RD, Nicklas B, Chatterjee A, Young MP. Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2016; 315: 2694-702.
131. Gehlbach BK, Salamanca VR, Levitt JE, Sachs GA, Sweeney MK, Pohlman AS, Charbeneau J, Krishnan JA, Hall JB. Patient-related factors associated with hospital discharge to a care facility after critical illness. *Am J Crit Care.* 2011; 20: 378-86.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Philipp Alexander Kloss, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Frühmobilisation von kritisch kranken COVID-19-Patient:innen auf Intensivstationen:

Internationale Kohortenstudie und Subanalyse der UNITE-COVID-Studie

Early Mobilization of Critically Ill COVID-19 Patients in Intensive Care Units: An International Cohort Study and Subanalysis of the UNITE-COVID Study

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Publikationen:

Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, De Corte T, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, De Waele J, Wong A, Schaller SJ. Early mobilisation in critically ill COVID-19 patients: a subanalysis of the ESICM-initiated UNITE-COVID observational study. *Annals of Intensive Care*. 2023; 13: 112.

Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, Corte TD, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, Waele JD, Wong A, Schaller SJ. Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten: Ergebnisse einer internationalen Kohortenstudie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin (A&I)*. 2023; 64. Jahrgang - Juli - August: 246.

Für diese Publikationen liegt eine geteilte Erstautorenschaft mit Herrn Maximilian Lindholz vor. Philipp Kloss leistete folgende Beiträge zur Veröffentlichung:

- Mitwirkung bei der Datenerhebung UNITE-COVID für den Studienstandort Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Entwicklung der Forschungsfragen und Konzeption der Arbeit
- Durchführung der systematischen Leitlinienrecherche
- Datenextraktion aus der Datenbank und Auswertung der Daten unter Berücksichtigung geeigneter statistischer Methoden
- Literaturrecherche, Interpretation und Diskussion der Ergebnisse
- Erstellung und Überarbeitung des Manuskripts, einschließlich Erstellung der Abbildungen und Tabellen
- Einreichung und Begleitung im Peer-Review-Verfahren

Bei der Konzeption wurde ich von Prof. Schaller und Maximilian Lindholz unterstützt. Maximilian Lindholz und Annette Milnik leisteten Unterstützung bei der Extraktion der Daten aus der Datenbank sowie der statistischen Analyse der Daten. Alle Co-Autoren haben durch ihre konstruktiven Anmerkungen zur Überarbeitung des Manuskripts beigetragen.

Publikationsliste

Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, De Corte T, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, De Waele J, Wong A, Schaller SJ. Early mobilisation in critically ill COVID-19 patients: a subanalysis of the ESICM-initiated UNITE-COVID observational study. *Annals of Intensive Care*. 2023; 13: 112.

Kloss P, Lindholz M, Milnik A, Azoulay E, Cecconi M, Citerio G, Corte TD, Duska F, Galarza L, Greco M, Girbes ARJ, Kesecioglu J, Mellinshoff J, Ostermann M, Pellegrini M, Teboul J-L, Waele JD, Wong A, Schaller SJ. Frühmobilisation bei kritisch kranken COVID-19-Patienten: Ergebnisse einer internationalen Kohortenstudie. *Anästhesiologie und Intensivmedizin (A&I)*. 2023; 64. Jahrgang - Juli - August: 246.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Schaller, der mir die Promotion an der Charité ermöglichte, das Dissertationsthema überließ und während der Erstellung dieser Arbeit stets als verlässlicher Betreuer und Förderer meiner wissenschaftlichen Tätigkeit zur Seite stand.

Ich möchte meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. Julius Grunow für die ausgezeichnete Zusammenarbeit, die Einführung in die Arbeitsgruppe und insbesondere für seine konstruktiven Anmerkungen zu dieser Arbeit herzlich danken.

Mein außerordentlicher Dank gilt Maximilian Lindholz für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und seinem bemerkenswert engagierten Einsatz für die gemeinsame wissenschaftliche Veröffentlichung. Er stand mir stets geduldig für Fragen zur Verfügung und seine Unterstützung hat maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Weiter möchte ich den Ko-Autoren der Publikation für die Kooperation danken, ebenso den Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die gute Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren und meinen Korrekturlesern für ihre aufmerksame Arbeit.

Abschließend danke ich meiner Mutter Birgit, meiner Schwester Annika, meiner Tante Annette, Christoph sowie meinen Freunden für ihren beständigen Rückhalt und die bedingungslose Unterstützung auf meinem Lebensweg.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Kloss, Philipp
Emailadresse: [REDACTED]
Matrikelnummer: [REDACTED]
PromotionsbetreuerIn: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Stefan Schaller
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr Philipp Kloss innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 02.03.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Anwendung von Survival Modellen nicht sinnvoll, da es sich um einen binären Endpunkt nach 60 Tagen handelt.
- Auf Signifikanztest für Baseline-charakteristika zwischen den Therapiegruppen sollte in Anlehnung an die Empfehlung vom STROBE Statement verzichtet werden.
- Auf explorativen Charakter der Analyse hinweisen. Adjustierung für multiples Testen in diesem Kontext nicht erforderlich.
- Die gewählten statistischen Methoden (linear mixed effect models, logistic models and type III Anova) sind für die Fragestellung und Datengrundlage angemessen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

Anne-Katrin Fietz
Digital unterschrieben
von Anne-Katrin Fietz
Datum: 2023.03.10
12:08:20 +01'00'

Name des Beraters\ der Beraterin:

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Stz: Reinhardtstr. 58

