

Ketamin vs. Etomidat

RSI-Trial – Intubation kritisch Erkrankter

Casey JD, Seitz KP, Driver BE, et al., für die Pragmatic Critical Care Research Group

Ketamine or Etomidate for Tracheal Intubation of Critically Ill Adults

N Engl J Med 2026;394:1608–20 · DOI 10.1056/NEJMoa2511420 · NCT05277896



2365 Patienten

14 Abteilungen, 6 Zentren

29% 28d-Mortalität

1 Die Frage aus dem Schockraum/IPS

Ketamin – Erste Wahl bei Instabilität

- Kein Eingriff in die Cortisolsynthese
- Katecholaminfreisetzung, «sympathomimetisch»
- Zunehmend Standard, in Guidelines bei Sepsis empfohlen

Etomidat – das Verrufene

- Schneller Wirkeintritt, minimale Kreislaufwirkung
- Meistverwendete Substanz in den USA
- Hemmt die Cortisolsynthese

Kernfrage

Welche Auswirkung hat die Wahl des Hypnotikums auf die Mortalität?

2 Der schlechte Ruf von Etomidat

Ein einziger Etomidat-Bolus – 72 Stunden ohne volle Cortisolantwort?



- In mehreren Ländern wurde Etomidat vom Markt genommen, Guidelines raten teils davon ab
- Frühere Studien teilweise vor weitverbreiteter Substitution von Corticoiden bei z.B. septischem Schock
- Beobachtungsstudien zeigten weniger Todesfälle unter Ketamin – randomisiert war das nie belegt

Cave:

- *Ketamin ist pharmakologisch negativ inotrop und vasodilatierend, dafür indirekt sympathomimetisch*
- *Bei katecholamindepletierten Patienten wird die negativ inotrope Wirkung demaskiert*

2 Der schlechte Ruf von Etomidat

Ein einziger Etomidat-Bolus – 72 Stunden ohne volle Cortisolantwort?

Imidazolring

Etomidat bindet Häm-Eisen in der Nebennierenrinde



↓11β-Hydroxylase

blockiert Konversion
11-Desoxycortisol → Cortisol



↓ Cortisol

für bis zu 72 h nach einmaliger
Bolusgabe

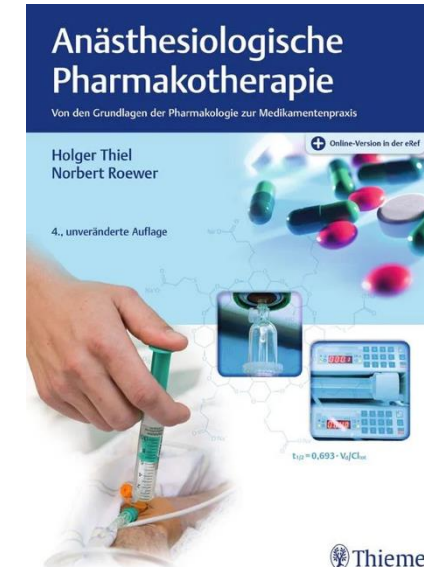


Nebenwirkungen

- Organdysfunktion
- Übersterblichkeit
 - Insb. bei Sepsis

«Die einmalige oder wiederholte Gabe von Etomidat zur Narkoseeinleitung ist unproblematisch. Das gilt auch für Patienten mit einer NNR-Insuffizienz, wenn perioperativ Glukokortikoide adäquat substituiert werden.»

Anästhesiologische Pharmakotherapie (4., 2021)



Was wir vorher hatten

Zwei kleine RCTs – und zwei Metaanalysen derselben Daten mit gegensätzlichem Ergebnis.

2009

KETASED (Jabre, Lancet)

n = 469

Kein Unterschied SOFA / Mortalität d28; weniger Organdysfunktion mit Ketamin bei Sepsis

2022

EvK (Matchett, ICM)

n = 801

d7-Mortalität 7.8 %p niedriger mit Ketamin – aber mehr kardiovaskuläre Instabilität;
d28 kein Unterschied

2024/25

Metaanalysen Koroki / Greer

n = 2384

Dieselben Daten, teils gegensätzliche Schlüsse:
«Ketamin wahrscheinlich besser» vs. «kein Unterschied»

2026

RSI-Trial (NEJM)

n = 2365

Verdoppelt die randomisierte Evidenz auf einen Schlag

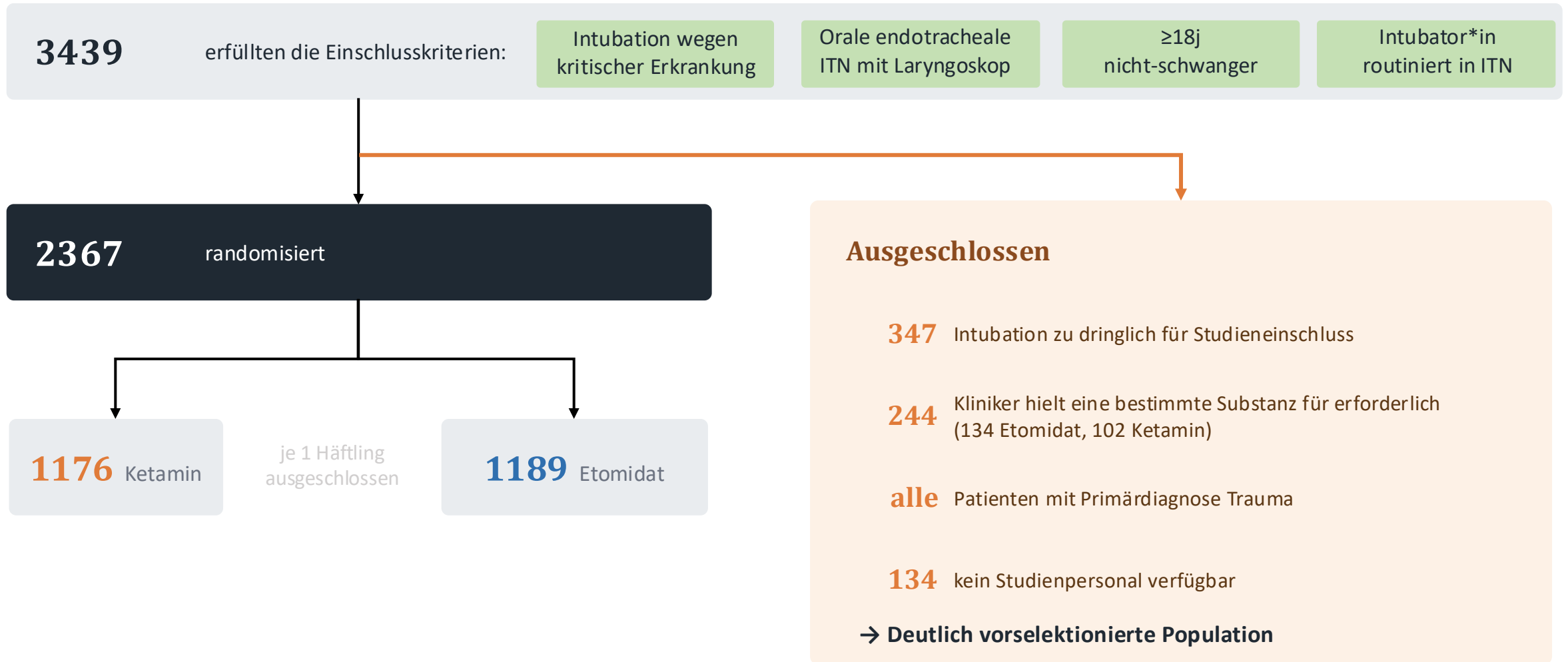
4 Design

Pragmatisch, multizentrisch, randomisiert – bewusst unverblindet.

- **Design** RCT, 1:1 parallel, open label, investigator-initiiert (Pragmatic Critical Care Research Group)
- **Setting** 14 Abteilungen (6 NFS, 8 IPS) in nur 6 US-Zentren
04/2022 – 08/2025
- **Randomisierung** Permutierte Blöcke, stratifiziert nach Site, verdeckte Zuteilung in blickdichten Umschlägen
- **Consent** Exception From Informed Consent (EFIC) mit Community Consultation, ~800 Befragte, Opt-out-Armband
- **Qualität** Protokoll und SAP vor Rekrutierungsende publiziert; unabhängiges DSMB; PCORI/NHLBI-finanziert, kein Herstellereinfluss
- **Interim** Einmalig bei $n = 1182$ (Haybittle-Peto, $p < 0.001$) → unveränderte Fortführung empfohlen

5 Wer eingeschlossen wurde – und wer nicht

68.8 % der gescreenten Patienten wurden randomisiert.



Intervention

Randomisiert war nur die Substanz. Die Dosis wählten die Behandelnden.

Ketamin

1.6 mg/kg (Realgewicht) (Median, IQR 1.4–2.0)

- Nomogramm 1.0 / 1.5 / 2.0 mg/kg
99.2 % erhielten die zugewiesene Substanz



*«Initialdosis: 0,7 bis 2 mg/kg Körpergewicht.
Bei Risikopatienten, sehr alten Patienten und
Patienten im Schock [...] 0,5 mg/kg.»*

Etomidat

0.28 mg/kg (Realgewicht) (Median, IQR 0.24–0.31)

- Nomogramm 0.2 / 0.25 / 0.3 mg/kg
- 99.6 % erhielten die zugewiesene Substanz



*«In der Regel liegt die zum sicheren
Einschlafen benötigte Dosis zwischen 0,15
und 0,3 mg Etomidat/kg Körpergewicht»*

6 Intervention

Randomisiert war nur die Substanz. Die Dosis wählten die Behandelnden.

Ketamin

1.6 mg/kg (N)

- Nomogramm
- Körpergewicht
- 99.2 % erhielten



Ketamine

Use ketamine as the sedative for tracheal intubation.
Select the dose you feel is optimal for this patient.

RSI Study ID # _____

Weight	Dose of Ketamine		
	Reduced Dose 1.0 mg/kg	Intermediate Dose 1.5 mg/kg	Full Dose 2.0 mg/kg
40 kg (88 lbs)	40 mg	60 mg	80 mg
45 kg (99 lbs)	45 mg	68 mg	90 mg
50 kg (110 lbs)	50 mg	75 mg	100 mg
55 kg (121 lbs)	55 mg	83 mg	110 mg
60 kg (132 lbs)	60 mg	90 mg	120 mg
65 kg (143 lbs)	65 mg	98 mg	130 mg
70 kg (154 lbs)	70 mg	105 mg	140 mg
75 kg (165 lbs)	75 mg	113 mg	150 mg
80 kg (176 lbs)	80 mg	120 mg	160 mg
85 kg (187 lbs)	85 mg	128 mg	170 mg
90 kg (198 lbs)	90 mg	135 mg	180 mg
95 kg (209 lbs)	95 mg	143 mg	190 mg
100 kg (220 lbs)	100 mg	150 mg	200 mg
105 kg (231 lbs)	105 mg	158 mg	210 mg
110 kg (243 lbs)	110 mg	165 mg	220 mg
115 kg (254 lbs)	115 mg	173 mg	230 mg
120 kg (265 lbs)	120 mg	180 mg	240 mg

Etomidat

0.28 mg/kg

- Nomogramm 0.2
- 99.6 % erhielten



Etomidate

Use etomidate as the sedative for tracheal intubation.
Select the dose you feel is optimal for this patient.

RSI Study ID # _____

Weight	Dose of Etomidate		
	Reduced Dose 0.2 mg/kg	Intermediate 0.25 mg/kg	Full Dose 0.3 mg/kg
40 kg (88 lbs)	8 mg	10 mg	12 mg
45 kg (99 lbs)	9 mg	11 mg	14 mg
50 kg (110 lbs)	10 mg	13 mg	15 mg
55 kg (121 lbs)	11 mg	14 mg	17 mg
60 kg (132 lbs)	12 mg	15 mg	18 mg
65 kg (143 lbs)	13 mg	16 mg	20 mg
70 kg (154 lbs)	14 mg	18 mg	21 mg
75 kg (165 lbs)	15 mg	19 mg	23 mg
80 kg (176 lbs)	16 mg	20 mg	24 mg
85 kg (187 lbs)	17 mg	21 mg	26 mg
90 kg (198 lbs)	18 mg	23 mg	27 mg
95 kg (209 lbs)	19 mg	24 mg	29 mg
100 kg (220 lbs)	20 mg	25 mg	30 mg
105 kg (231 lbs)	21 mg	26 mg	32 mg
110 kg (243 lbs)	22 mg	28 mg	33 mg
115 kg (254 lbs)	23 mg	29 mg	35 mg
120 kg (265 lbs)	24 mg	30 mg	36 mg

Intervention

Randomisiert war nur die Substanz. Die Dosis wählten die Behandelnden.

Ketamin

1.6 mg/kg (Median, IQR 1.4–2.0)

- Nomogramm 1.0 / 1.5 / 2.0 mg/kg
- 99.2 % erhielten die zugewiesene Substanz

Etomidat

0.28 mg/kg (Median, IQR 0.24–0.31)

- Nomogramm 0.2 / 0.25 / 0.3 mg/kg
- 99.6 % erhielten die zugewiesene Substanz

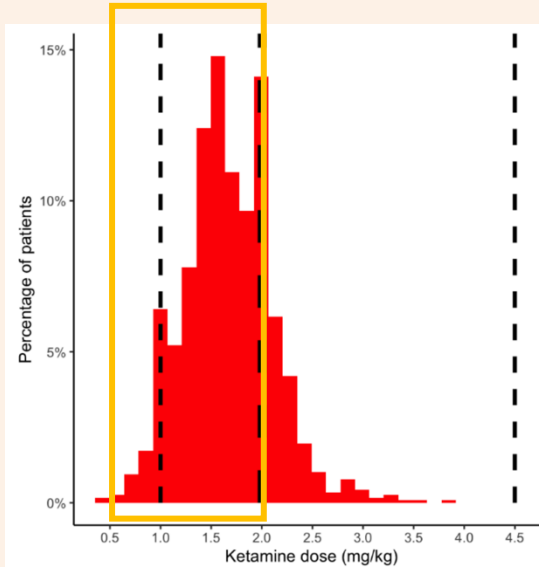
Offene Fragen

- Sind die Dosierungen vergleichbar?
- Ketamin nach US-Fachinfo dosiert, würden wir auch so viel geben?
- Haben beide Substanzen ein gleiches UAW-Profil in Abhängigkeit der Dosis?

Was effektiv gegeben wurde

Figure S2, Supplementary Appendix

Ketamin



Median

1.6 mg/kg (IQR 1.4–2.0)

FDA-Label

1.0–4.5, «üblich» 2.0 mg/kg

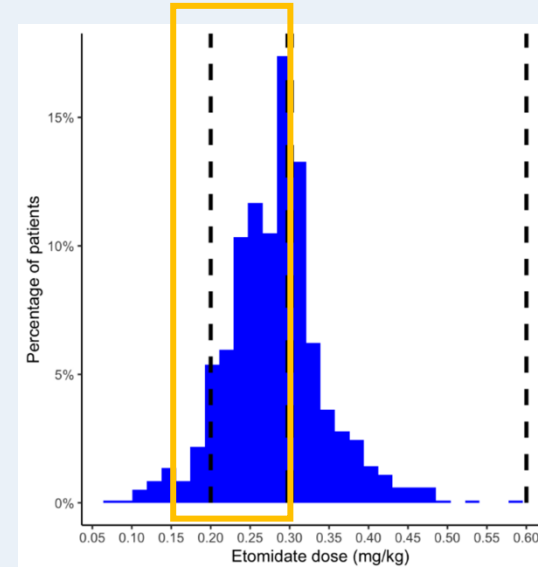
Fachinfo CH

0.7–2.0; im Schock 0.5 mg/kg

75. Perzentile

2.0 mg/kg

Etomidat



Median

0.28 mg/kg (IQR 0.24–0.31)

FDA-Label

0.2–0.6, «üblich» 0.3 mg/kg

Fachinfo CH

0.15–0.3 mg/kg

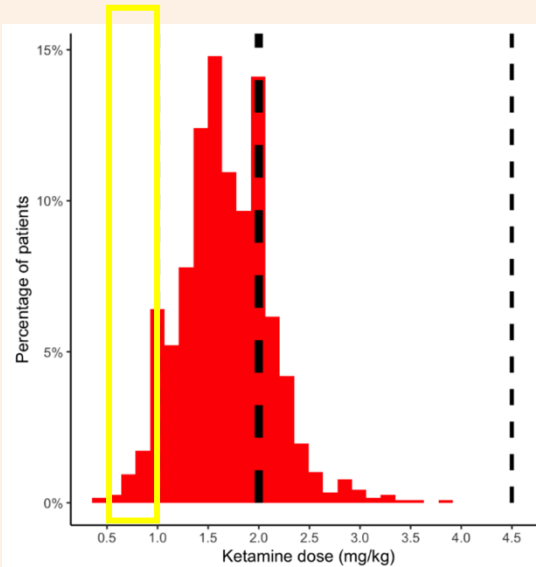
75. Perzentile

0.31 mg/kg

Was effektiv gegeben wurde

Figure S2, Supplementary Appendix

Ketamin



Median

1.6 mg/kg (IQR 1.4–2.0)

FDA-Label

1.0–4.5, «üblich» 2.0 mg/kg

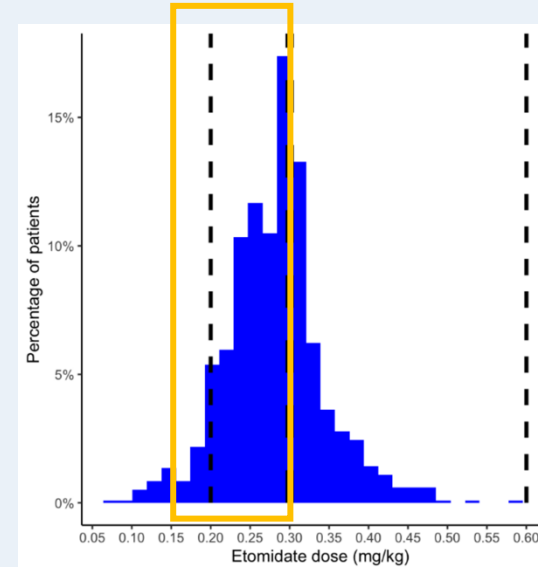
Fachinfo CH

0.7–2.0; im Schock 0.5 mg/kg

75. Perzentile

2.0 mg/kg

Etomidat



Median

0.28 mg/kg (IQR 0.24–0.31)

FDA-Label

0.2–0.6, «üblich» 0.3 mg/kg

Fachinfo CH

0.15–0.3 mg/kg

75. Perzentile

0.31 mg/kg

Gleiche Dosis?

- Etomidat relativ uniform um 0.3 mg/kg dosiert
- Ketamin mit zwei Spitzen bei 1.5 mg/kg und 2.0 mg/kg
- Wenige Patient*innen im Dosierbereich für kritisch Erkrankte gemäss CH-Fachinfo

7 Wen haben sie untersucht?

Eine kranke Population – das spricht für die Aussagekraft.

60

Jahre (Median)

46.7 %

Sepsis / septischer Schock

18

APACHE II (Median)

22.0 %

Vasopressoren vor Einschluss

55.7 %

Intubation auf der NFS

29 %

Mortalität bis Tag 28

- Baselines gut balanciert
 - Etomidat-Gruppe hatte etwas mehr Patient*innen unter Vasopressoren (23.0 vs. 20.9 %)
- Prozedural sauber: Neuromuskuläre Blockade bei 99.7 %, Videolaryngoskopie bei 95 %, Präoxygenierung bei 99.7 %
- < 1 % der Patient*innen erhielten Opioide zur Intubation

Endpunkte

PRIMÄR

Tod im Spital bis Tag 28, jegliche Ursache

Fallzahlberechnung

2364 Patient*innen für Δ 5.2 Prozentpunkte

30.0 % $\rightarrow$ 24.8 % Mortalität, 80 % Power, $\alpha = 0.05$

**Δ 5.2 %p Mortalität durch eine einzige Bolusgabe
– ist das eine realistische Erwartung?**

SEKUNDÄR

«Cardiovascular collapse»

SBP < 65 mmHg

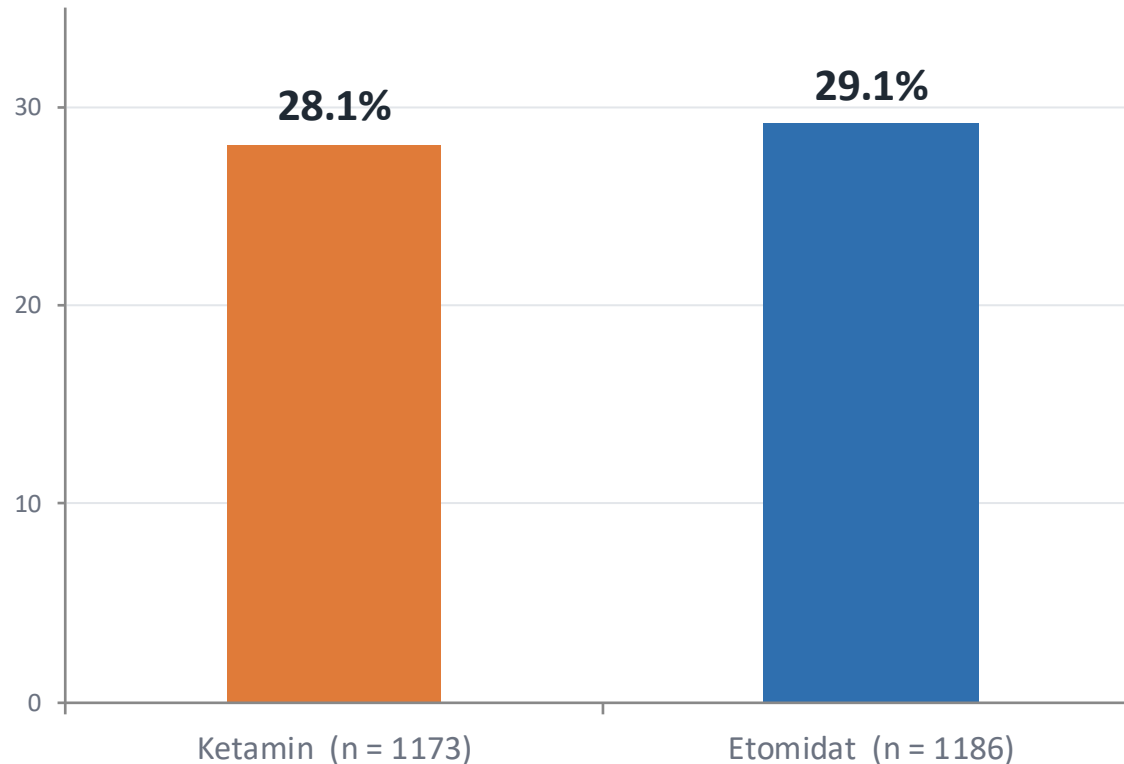
ODER neue / erhöhte Vasopressordosis

ODER Herzstillstand

im Fenster Induktion bis 2 Minuten nach Intubation

9 Primärer Endpunkt (28d-Mortalität): kein Unterschied

28.1 % vs. 29.1 % – adjustierte Differenz -0.8 Prozentpunkte (95 % CI -4.5 bis +2.9), $P = 0.65$



Alle Sensitivitätsanalysen konkordant

unadjustiert, adjustiert, worst case für Drop-outs, Kaplan-Meier, Tod an jedem Ort (32.2 vs. 32.4 %) – überall dasselbe Bild.

Keine einzige Subgruppe weicht ab

auch nicht Sepsis (38.8 vs. 38.2 %), APACHE II ≥ 20 , laufende Vasopressoren oder chronische Steroide.

Machine-Learning-Modell ohne Unterschied

Individualisierte Effektvorhersage aus 10 Baseline-Variablen: C-for-benefit 0.51 – null Diskrimination.

10 Was heisst «kein Unterschied»?

Ausgeschlossen

Ein Ketamin-Vorteil von mehr als 4.5 %p
Ein Ketamin-Nachteil von mehr als 2.9 %p.

Nicht ausgeschlossen

Ein echter Unterschied von 2–3 %p in beide Richtungen
→ entspricht NNT von 33 bis 50.

Wie viele Patienten bräuchte es, um kleinere Unterschiede zu zeigen?

5.2 %p

≈ 2 300

= diese Studie

3.0 %p

≈ 7 000

2.0 %p

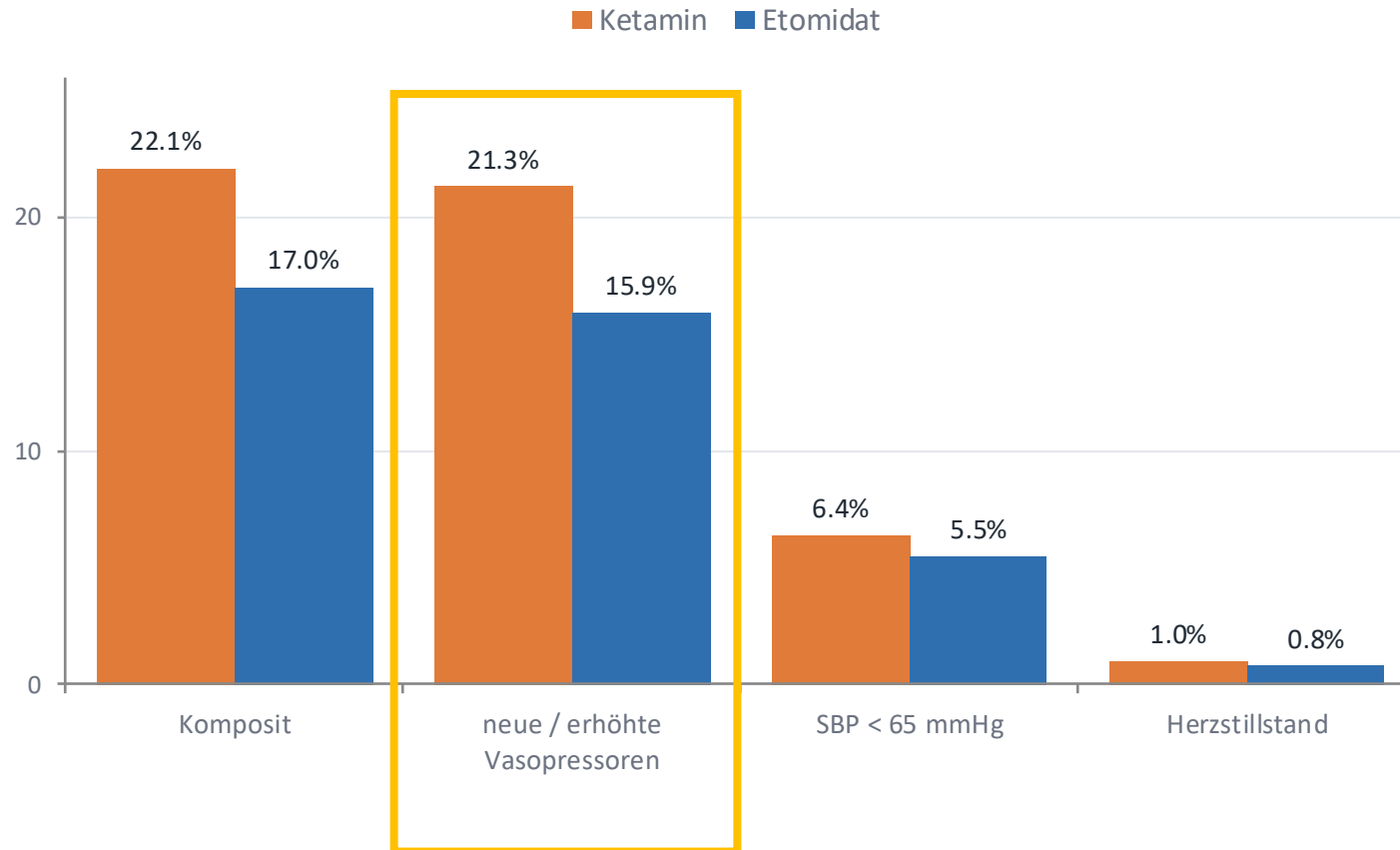
≈ 15 900

1.0 %p

≈ 64 100

11 Mehr «cardiovascular collapse» unter Ketamin in ersten 2min

22.1 % vs. 17.0 % – Differenz +5.1 Prozentpunkte (95 % CI 1.9 bis 8.3), NNH 20

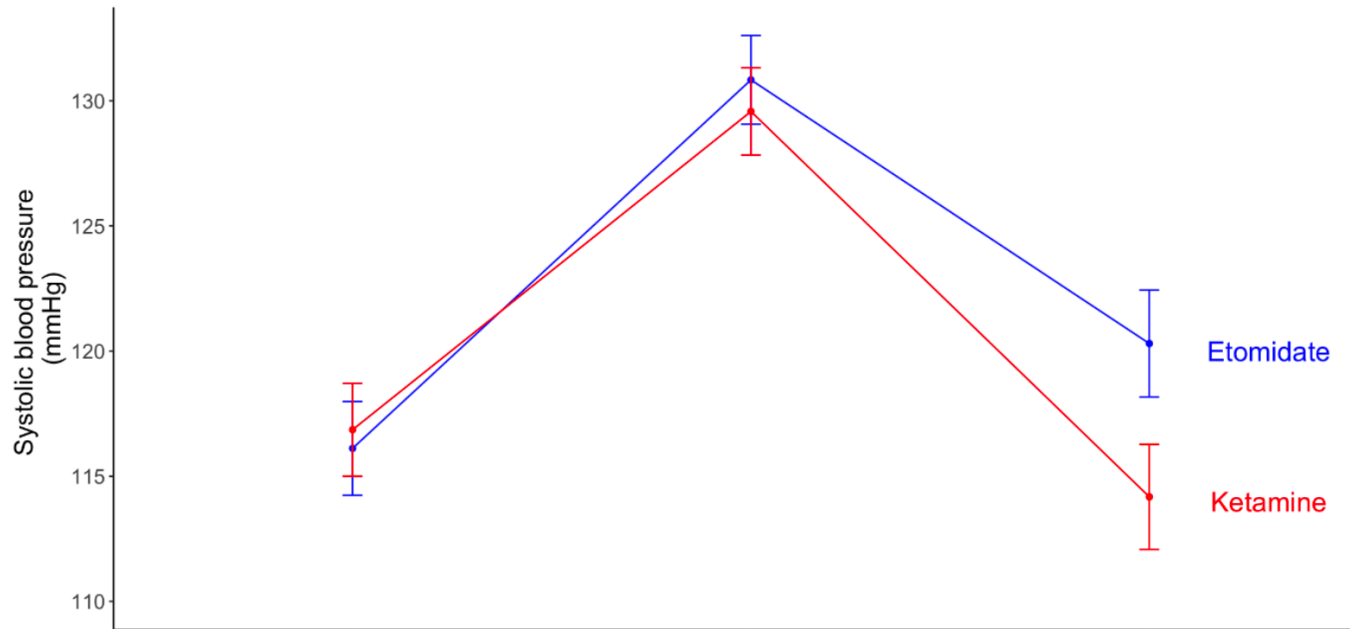


Aber:

- Vasopressoren: +5.4 %p – **signifikant**
- SBP < 65 mmHg: +0.9 %p – nicht signifikant
- Herzstillstand: +0.2 %p – nicht signifikant

Fragility-Index = 23

12 Hämodynamik im Detail



115 / 114

127 / 127

112 / 118 mmHg

Nadir-Differenz -6 mmHg (95 % CI -9 bis -1)

Was noch für einen echten Effekt spricht

SBP < 80 mmHg 14.4 % vs. 10.6 %

Abfall > 30 mmHg 23.9 % vs. 14.7 %

Abfall > 50 mmHg 11.1 % vs. 6.9 %

First-pass success 85.7 % vs. 86.7 % (n.s.)

Ventrikuläre Tachykardie 1.0 % vs. 0.2 % (post hoc)

Wer bekam wann Vasopressoren?

Figure S9 & S10, Supplementary Appendix

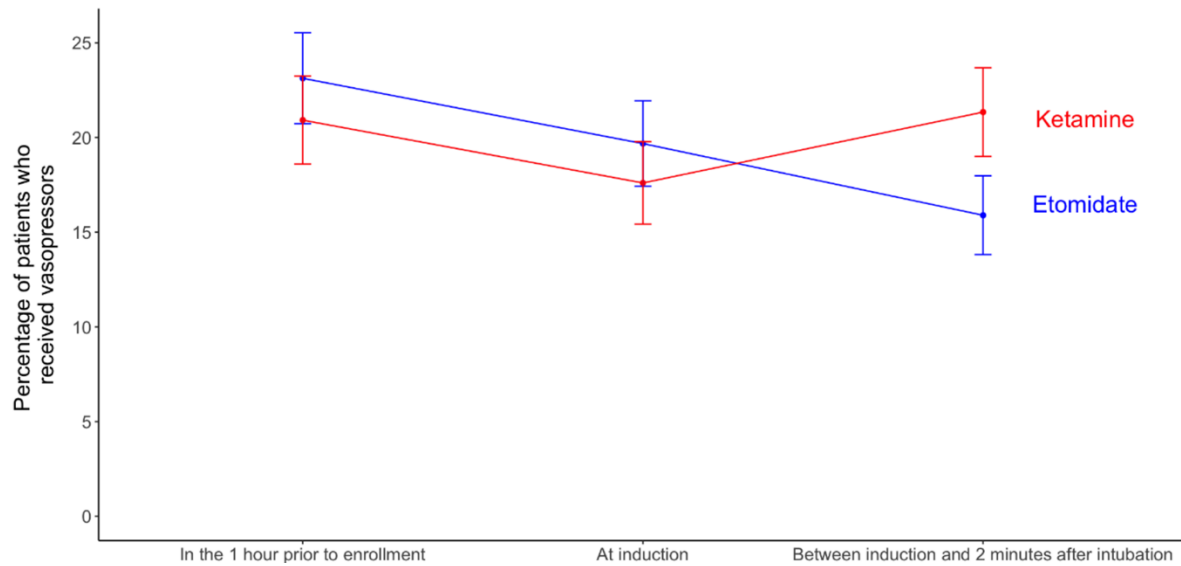
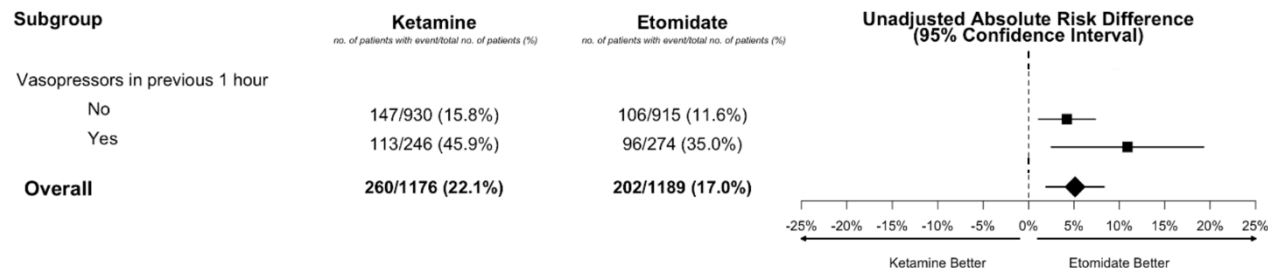


Figure S9. Subgroup Analyses of the Secondary Outcome



< 1 h vor Einschluss

Etomidat **23.0 %** Ketamin **20.9 %**

vor der Randomisierung = Zufall

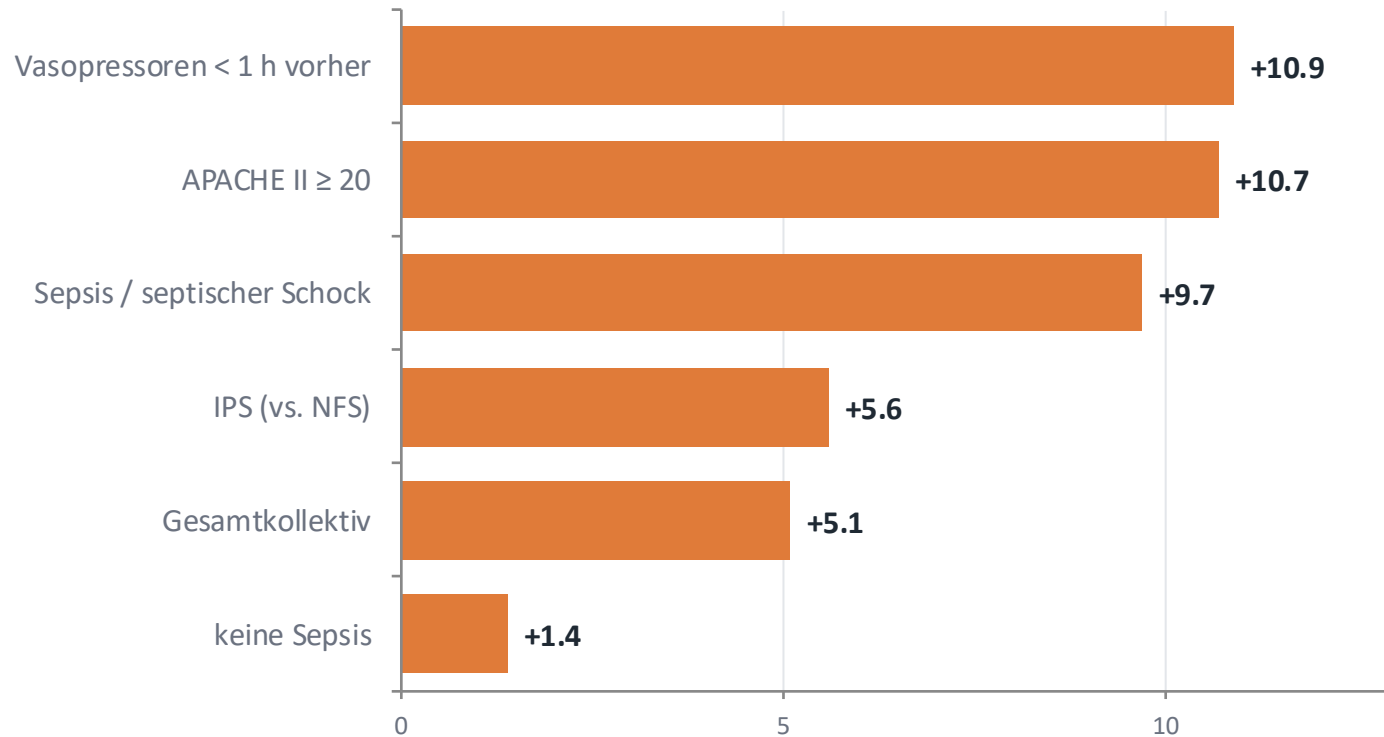
bei Induktion

Etomidat **19.7 %** Ketamin **17.6 %**

Induktion bis 2 min

Etomidat **15.9 %** Ketamin **21.3 %**

13 Wen trifft der «cardiovascular collapse»?



Prozentpunkte mehr «cardiovascular collapse» unter Ketamin

NNH 9

unter laufenden
Vasopressoren

NNH 9

bei APACHE II ≥ 20

NNH 10

bei Sepsis

NNH 20

im Gesamtkollektiv

Und mittelfristig?

Minute 1–2

Ketamin kostet kurzfristig Blutdruck

SBP-Nadir 112 vs. 118 mmHg · mehr Vasopressor-Interventionen

Stunde 24

Etomidat mittelfristig mit mehr Vasoaktiva

Noradrenalin-Äquiv. 0.12 vs. 0.09 µg/kg/min (post hoc, signifikant)
Vasopressoren 42.3 vs. 38.9 % (n. s.)

Etomidat mit im Verlauf leicht erhöhtem Vasoaktivabedarf. Zeichen der Cortisolsuppression?

- Keine stat. sign. Unterschiede hinsichtlich Mortalität, Beatmungs-, Vasopressor- oder IPS-freien Tagen.
- 46 vs. 50 % der Patienten bekamen ohnehin Kortikosteroide

Stärken

- Grösster RCT zur Frage
– so viele Patienten wie alle Vorstudien zusammen
- Adhärenz > 99 %, Follow-up 99.7 %
- Harter, objektiver Primärendpunkt
– Verblindung dafür entbehrlich
- Hohe Krankheitsschwere: 29 % Mortalität, 47 % Sepsis
- Protokoll vorpubliziert
- Unabhängiges Data and Safety Monitoring Board
- Patientenvertreter im Steering Committee
- Pragmatisch → gute Übertragbarkeit auf den Alltag

Schwächen

- Unverblindet – der sekundäre Endpunkt ist grösstenteils eine Behandlerentscheidung
- Komposit von der weichsten Komponente getragen;
Fragility Index 23
- Auf Δ 5.2 %p gepowert – reale 2–3 %p bleiben offen
- Ketamindosis nicht unbedingt entsprechend klinischer Praxis
- Relevante Teile der Population ausgeschlossen
- Co-Interventionen frei; nur 6 US-Zentren
- Cortisol nicht gemessen
- 2-Minuten-Fenster kurz; keine Awareness- oder Langzeitdaten

Diskussion: Sekundärer Endpunkt

1 **Kompositendpunkt.** Endpunkt fast nur von «neue / erhöhte Vasopressordosis» getragen, relevant?

unverblindet · Ermessensentscheidung · Vasopressor-Vorlauf 23.0 vs. 20.9 % · SBP < 65 mmHg und Herzstillstand je n. s.

2 **Zeitfenster.** Was sagen zwei Minuten nach Intubation über «cardiovascular collapse» aus?

Postintubationshypotonie entwickelt sich über 15–60 min · danach erst wieder nach 24 h gemessen

3 **Analgesie.** Etomidat plus Relaxans sediert und paralyisiert, analgesiert aber nicht. Hält der Schmerz den Blutdruck hoch?

nur 0.4 / 0.6 % mit Opioid · Etomidat häufiger SBP > 180 mmHg (16.5 vs. 13.5 %) · trotz “sympathomimetischem” Ketamin

17

Diskussion: Validität und Konsequenz

Was heisst das für die Studie – und für uns?

4

Statistische Power. Δ 5.2 %p Mortalität als Zielgrösse, realistisch?

Vergleich: Der absolute Mortalitätsunterschied der PCI bei STEMI (vs. Fibrinolyse) ist ca. 2-3 %p

5

Übertragbarkeit. Wie anwendbar ist die Studie? Keine Traumapatienten, in-extremis Intubation oder fixe Substanzvorgabe.

kein Trauma · 347 zu dringlich · 244 mit klarer Substanzpräferenz · nur 6 US-Zentren

6

Brauchen wir eine grössere Studie? Wäre das überhaupt realistisch?

7

Und wir? Ändern wir unseren Standard?

Substanz oder Dosis? · alle Patienten oder nur der katecholaminpflichtige Schock?

Casey JD et al. N Engl J Med 2026;394:1608–20 · Kommentare: PulmCrit, EMCrit, REBEL EM, The Bottom Line, SGEM #500, St Emlyn's, The Protected Airway

Quintessenz

1 Die Mortalitätsfrage ist beantwortet – im Sinne von «kein *grosser* Unterschied».

Etomidat kann verwendet werden!

2 Ketamin in Standarddosis macht mehr periinduktionelle Hypotonie als Etomidat

Konsistent über mehrere Parameter, am stärksten bei Sepsis, hohem APACHE II und laufenden Vasopressoren (NNH 9–10)
Keine Langzeitauswirkungen, aber real und antizipierbar.

3 Für die Praxis zählt nicht die Substanz, sondern die Patientin.

Resuscitate before you intubate