



Vorsitzende:

Michael Sander, Gießen,
Valentin Fuhrmann, Hamburg

MIT DEM ADVOS VERFAHREN SCHNELLER INS EQUILIBRIUM – SKALIERBARE THERAPIE DES MULTIORGANVERSAGENS

28. Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege 14.02 – 16.02.2018

Respiratorische Azidose rasch therapieren – ADVOS mit und ohne ECMO

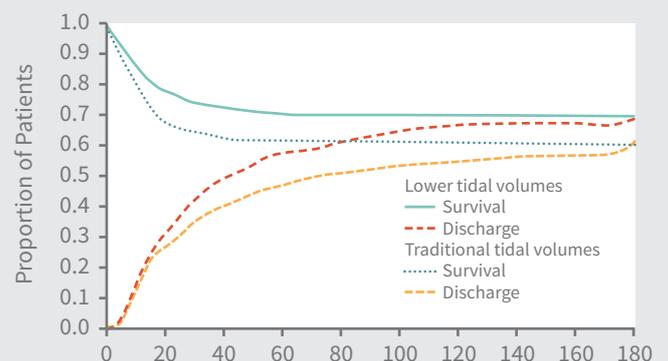
Michael Sander, Gießen

Mit ADVOS (Advanced Organ Support) lassen sich Patienten sehr gut behandeln, die eine Leberersatztherapie, eine CRRT und/oder eine CO₂-Elimination benötigen. Das Verfahren besteht aus Hämodialyse- und Albuminkreislauf. Im Albuminkreislauf werden auch wasserunlösliche Hepato- und Nephrotoxine sowie CO₂ entfernt, berichtete Prof. Dr. Michael Sander, Justus-Liebig Universität, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie.

Die akute respiratorische Insuffizienz lässt sich in Ventilationsversagen und Perfusionsstörungen einteilen. Ventilationsversagen führen primär zur Hyperkapnie, Perfusionsstörungen primär zur Hypoxämie. Sekundär generieren die Patienten jeweils das andere Problem. Ventilationsversagen ist die Domäne der nicht-invasiven Beatmung (NIV), bei Perfusionsstörungen ist oft eine invasive Beatmung erforderlich.

Bei akuter hyperkapnischer Insuffizienz mit einem pH < 7,35 und/oder pCO₂ > 45 mmHg ist eine NIV indiziert.¹ Kontraindiziert ist die NIV bei fehlender Spontanatmung, Verlegung der Atemwege, oberer gastrointestinaler Blutung, Ileus sowie nicht hyperkapnischem Koma. Bei NIV-Versagen/-Kontraindikation, drohendem Atemstillstand, Bewusstseinstörung, kardiogenem Schock und persistierenden pH-Werten unter 7,15 ist eine invasive Beatmung erforderlich.

Abbildung 1:
Zusammenhang zwischen Tidalvolumen und Überleben sowie Krankenhausentlassrate²



Niedriges Tidalvolumen steigert Überleben

ARDS-Patienten, die mit niedrigem Tidalvolumen (≤ 6 ml/kg) beatmet werden, haben ein besseres Überleben und werden häufiger aus dem Krankenhaus entlassen (Abbildung 1). Auch beim Beatmungsdruck rät Prof. Sander zur Vorsicht. Mit zunehmender Differenz zwischen PEEP und Spitzendruck (Driving Pressure) stieg in einer Untersuchung mit 3500 ARDS-Patienten die Krankenhausmortalität (Abbildung 2).³

Permissive Hyperkapnie tolerieren?

Die S3-Leitlinie empfiehlt, einen Spitzendruck von 30 cm nicht zu überschreiten und einen Driving Pressure ≤ 15 cm anzustreben.¹ Zur Erreichung niedriger Beatmungsvolumina bzw. -drücke sollte eine permissive Hyperkapnie innerhalb definierter Grenzen akzeptiert werden. Nicht alle Patienten tolerieren jedoch die Azidose. Bei schwer azidotischen Patienten steigt der Katecholaminbedarf, in einer Analyse mit 250.000 maschinell beatmeten Patienten stieg die Mortalität bei dekompensierter Hyperkapnie im Vergleich zu Hyperkapnie mit normalem pH oder kompensierter Hyperkapnie signifikant an.⁴

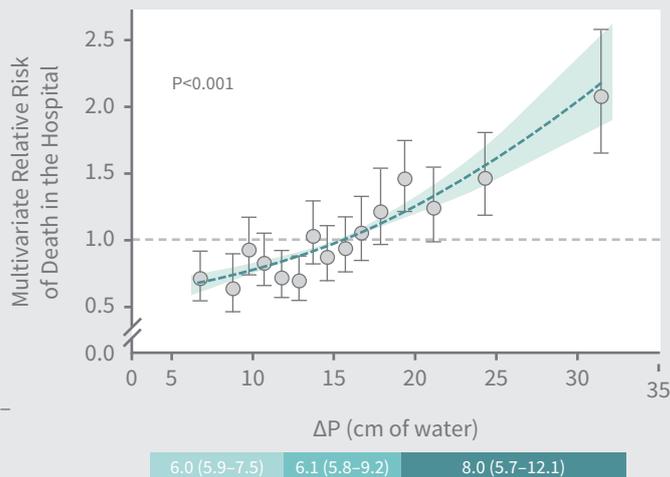
Beatmete, kritisch kranke Patienten haben ein dreifach erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen und benötigen länger extrakorporalen Nierenersatz.⁵ Es ist möglich das Tidalvolumen zu senken (von 6 ml/kg auf etwas über 4 ml/kg), mit ECCO₂R gleichzeitig CO₂ auszuscheiden und den pH-Wert zu stabilisieren.⁶ Die S3-Leitlinie empfiehlt das jedoch nicht generell. Die Evidenz ist nicht ausreichend, dieses CO₂-Eliminationsverfahren sollte deshalb nicht großflächig angewendet werden.

Advanced Organ Support (ADVOS)

ADVOS kombiniert Nieren- und Leberunterstützungstherapie mit CO₂-Elimination.⁷ Das Verfahren beinhaltet einen

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Driving Pressure und Krankenhausmortalität bei 3500 ARDS-Patienten²

Median V (10th – 90th percentile)–mg/kg of predicted body weight



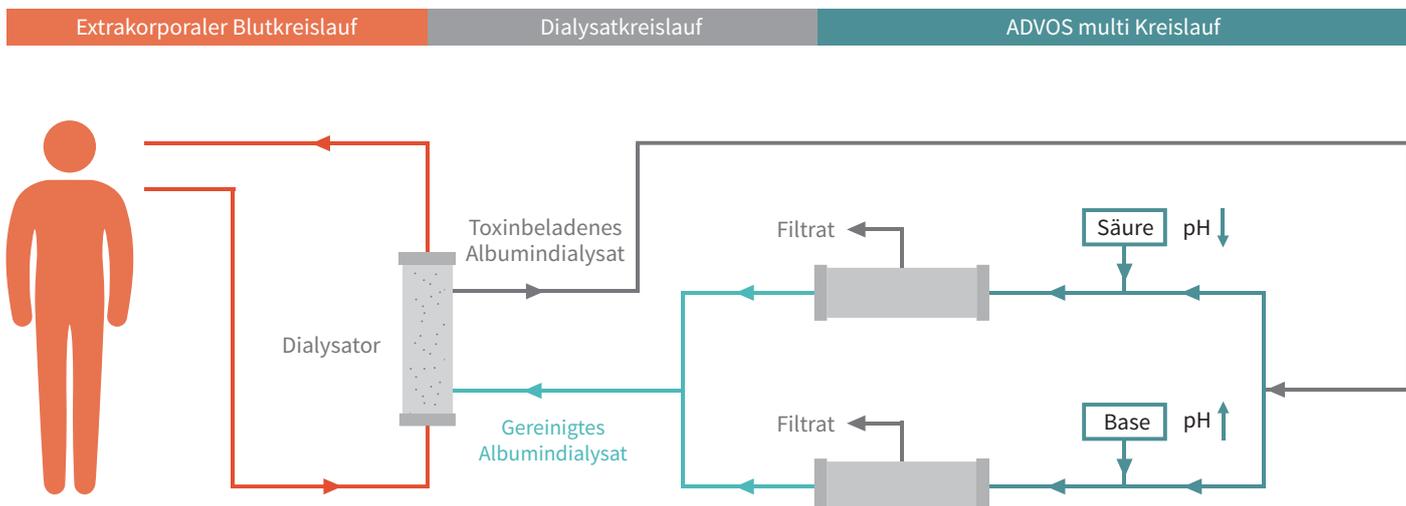
Hämodialyse- und einen Albumin-Kreislauf, der sich in zwei Schenkel aufteilt – in je einem Schenkel werden durch Zugabe von Säure bzw. Lauge Toxine aus der Albuminbindung entfernt und abfiltriert. Die gezielte Steuerung des Dialysat-pHs erlaubt es die respiratorische Azidose zu therapieren.

Auf dem DIVI 2017 wurde die ADVOS-Behandlung eines 66-jährigen septischen Patientens mit Pleuraempyem nach Ösophagektomie und hyperkapnischem Lungenversagen präsentiert. 4 Zyklen ADVOS senkten den paCO₂ von 96,5 auf 53,4 mmHg und ermöglichten das Multiorganversagen erfolgreich zu therapieren.

ECMO und ADVOS unterscheiden sich stark. ECMO ist ein High Flow-System (2000-6000 ml/min), ermöglicht eine gute Oxygenierung bei hoher CO₂-Elimination, es werden relativ invasive großvolumige 17-24 Fr-Katheter benötigt. ADVOS ist ein Low-Flow-System ohne Oxygenierung aber effektiver CO₂-Elimination. Benötigt werden lediglich klassische Dialysekatheter (12-15 Fr).

Indikationen für ECMO sind schwere respiratorische Funktionsstörungen (Hyperkapnie und/oder Hypoxämie) sowie schwere kardiale oder hämodynamische Dysfunktionen. *ADVOS sollte bei Multiorganversagen mit hyperkapnischen Lungenversagen und Azidose ohne Oxygenierungsstörung und ohne kardiale oder hämodynamische Dysfunktion eingesetzt werden.* ■

Abbildung 3: Funktionsprinzip des ADVOS-Verfahrens



Behandlung der metabolischen Azidose – ADVOS im Vergleich zur Standardtherapie

Andreas Falthäuser, Weiden

Bikarbonat ist keine Lösung für schwere Azidosen, ein Stufenkonzept kann jedoch für Therapieentscheidungen eine Hilfe sein. ADVOS ermöglicht dagegen eine sehr schnelle natriumbilanzneutrale Azidose-Korrektur, berichtete Andreas Falthäuser, DEAA Medizinische Klinik I, Klinikum Weiden.

Der pH-Wert wird in engen Grenzen (arteriell: 7,37-7,44) konstant gehalten, unter 7,25 spricht man bereits von schwerer Azidose. Bikarbonat ist das wichtigste Puffersystem, da die Pufferwirkung durch Abatmung der entstehenden Säure erheblich gesteigert werden kann. Phosphat- und Proteinatpuffersystem haben nur geringe Effekte.

Rasche Intervention bei metabolischer Azidose

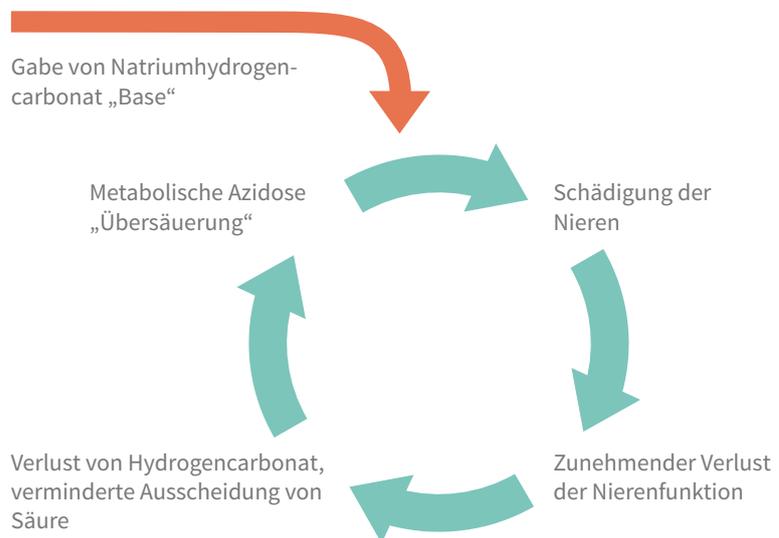
Die metabolische Azidose ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung und erfordert eine schnelle fokussierte Diagnostik. Bei metabolischer Azidose mit normaler Anionenlücke in der Blutgasanalyse ist die Wahrscheinlichkeit für einen Bikarbonatverlust sehr hoch. Patienten mit renalem Bikarbonatverlust sind in der Regel bekannt, sie erhalten oft Azetalomid oder haben eine renale tubuläre Azidose. Bei gastrointestinalen Problemen (Diarrhö, externe Fisteln) kann man eine Bikarbonat-Substitution erwägen. Bei erhöhter Anionenlücke wie z. B. bei Ketoazidose, Laktatazidose, Alkohol-Intoxikation oder exazerbierter chronischer Niereninsuffizienz ist Bikarbonat nicht sinnvoll.

Bei schwerer metabolischer Azidose ($\text{pH} < 7,1$), die mit katecholaminpflichtiger Kreislaufinstabilität, Koagulopathie oder Elektrolytentgleisungen ($\text{K}^+ > 6 \text{ mmol/l}$, $\text{Na}^+ > 155 \text{ mmol/l}$) einhergeht, stößt die kausale Therapie oft an ihre Grenzen. *Hier müssen wir schnell direkt intervenieren, sonst verlieren wir den Patienten.*

Bikarbonat hilft bei metabolischer Azidose nicht viel, es ist allenfalls eine kurzfristige Notfalllösung. Zwar steigert es den pH, doch kurze Zeit später erreichen die Patienten wieder den alten Wert. Da diese Patienten Bikarbonat nicht abatmen können, verschärft sich die intrazelluläre Azidose und die Fähigkeit der Zelle zur Sauerstoffaufnahme sinkt. Die schwere metabolische Azidose ist eine Indikation für die kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVHD).

Wird eine CRRT zum Ausgleich einer metabolischen Azidose durchgeführt, ist es von entscheidender Bedeutung Blutfluss und Dialysatfluss individuell an den Patienten anzupassen und besonders am Anfang engmaschig zu kontrollieren. Bei ausreichender Senkung der Retentionswerte oder kompensierter Azidose (Cave Überkompensation!) kann die Dosis gesenkt werden, sie sollte jedoch nicht unter 20-25 ml/kg/h reduziert werden.

Abbildung 4: Teufelskreis metabolische Azidose



ADVOS

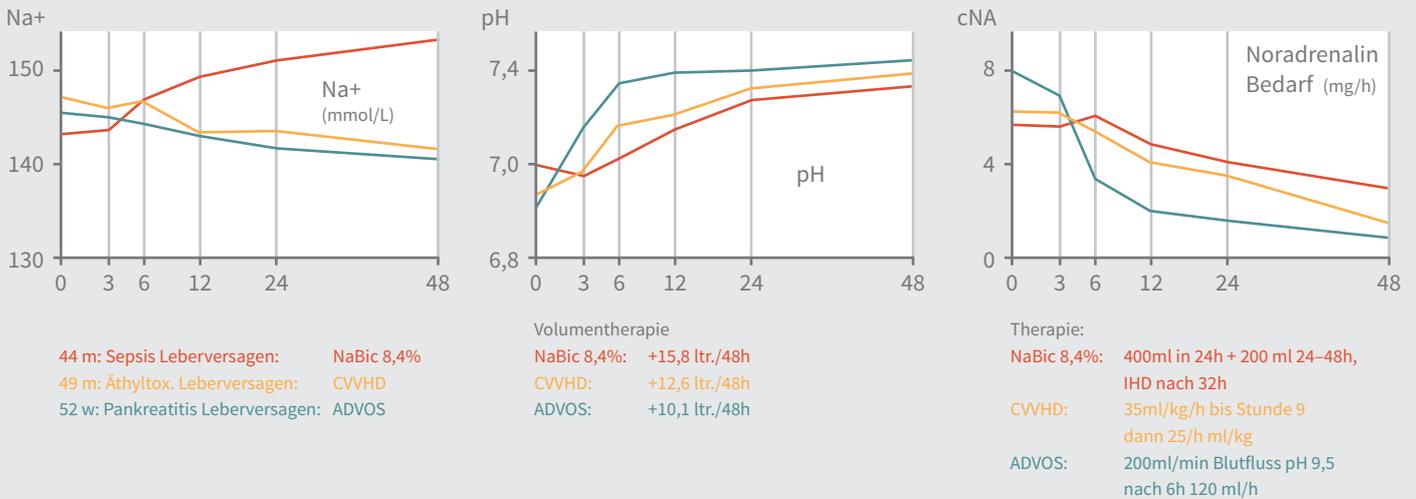
Warum benötigt man jetzt etwas Neues? Korrigiert man metabolische Azidosen mit Bikarbonat wird man oft mit unangenehmen Hypernatriämien konfrontiert. Mit der CVHD dauert die Einstellung des pH-Wertes lange, manchmal bis zu 12 Stunden. Gerade bei instabilen Patienten mit hohem Katecholaminbedarf wünscht man sich eine schnellere pH-Korrektur, um den Patienten dann protektiv zu behandeln.

ADVOS basiert auf einem normalen Dialysat-System mit einem Albumin-Kreislauf. Die Albuminreinigung erfolgt, indem man in je einem Schenkel Säure und Base hinzugibt. Anschließend kann man das gereinigte Albumindialysat mit hohem pH-Wert gegen das Blut dialysieren. Legt man einen pH-Wert von 9,5 im Dialysat an und das Patienten-Blut hat einen pH von 7, erfolgt ein H^+ -Ionen-Austausch und der pH-Wert im zirkulierenden Blut beträgt nach dem Dialysator etwa 7,8.

Anhand von drei Patientenbeispielen erläuterte Dr. Falthäuser den Verlauf der metabolischen Azidose (Abbildung 5). Der mit Bikarbonat konventionell behandelte Patient (Sepsis/Leberversagen; rote Kennzeichnung) erhielt während der ersten 24

Abbildung 5:

Unterschiedliche Effekte von Infusionstherapie, CVWH und ADVOS bei Patienten mit Leberversagen



Stunden 400 ml Natriumbikarbonat, in den zweiten 24 Stunden weitere 200 ml Bikarbonat und nach 32 Stunden eine intermittierende Hämodialyse (IHD) über 3 Stunden mit Null-Extraktion (nur Blutwäsche).

Ein weiterer Patient - ein CVWH-Patient mit äthyltoxischem Leberversagen (gelb) wurde bis Stunde 9 mit 35 ml/kg/Std. behandelt, danach wurde die Dosis reduziert und dem gestiegenen pH-Wert angepasst. Die ADVOS-Anwendung erfolgte bei einem Patienten mit Pankreatitis/Leberversagen (grün) gemäß Standardprotokoll der Herstellerfirma zunächst mit einem Blutfluss von 200 ml/min. Es wurde gegen einen pH von 9,5 dialysiert, der Blutfluss konnte nach 6 Stunden auf 120 ml/h angepasst und konsekutiv der pH im Dialysat reduziert werden.

Rascher pH-Anstieg mit ADVOS

Alle drei Verfahren hoben den pH-Wert an. Mit Natriumbikarbonat und CVWH dauerte die Anhebung auf den Ziel-pH von > 7,25 deutlich länger. Mit ADVOS stieg der pH sehr schnell, es dauerte nur 6 Stunden bis zu Stabilisierung. *Mit ADVOS steht uns eine Lösung für ein Problem zur Verfügung, das wir jeden Tag auf der Intensivstation sehen – die metabolische Azidose mit steigendem Katecholaminbedarf und drohenden Endorganschädigungen.* ■

Indikationen für ADVOS

Durch die Vielfältigkeit von ADVOS ist das Verfahren bei einer großen Anzahl von Krankheitsbildern anwendbar.



Hämodynamik und Leberfunktion – Vor, während, nach ADVOS Therapie

Valentin Fuhrmann

Extrakorporale Therapien haben beim Multiorganversagen einen zentralen Stellenwert. ADVOS bietet als erweitertes Dialyseverfahren einen multimodalen Behandlungszugang mit einem Gerät bei Patienten mit Multiorganversagen. ADVOS gleicht die Azidose effektiv aus, man kann zwischen verschiedenen Antikoagulationsformen wechseln und durch frühzeitigen Einsatz versuchen, die MOV-Spirale zu durchbrechen, erklärte **Privatdozent Dr. Valentin Fuhrmann, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hamburg.**

Patienten mit Leberversagen gehören zu den kränksten Intensivpatienten. Die Leber interagiert mit Nierenfunktion, Herz/Kreislauf- und blutbildendem System. Ein Leberversagen ist deshalb eigentlich ein Multiorganversagen, 70 % der Patienten haben zusätzlich ein akutes Nierenversagen, ein Drittel ARDS und mehr als die Hälfte benötigen Vasopressoren. Hinzu kommt eine metabolische Azidose, die häufig nicht überlebt wird.

Hohe Mortalität bei Multiorganversagen

In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und der Anzahl der Organversagen kann die 28-Tage-Mortalität bis zu 90 % erreichen. Leber-Patienten, die zusätzlich Nierenersatz benötigen, haben eine deutlich erhöhte Mortalität. Bei Schockleber beträgt sie rund 50 %, bei Zirrhose-Patienten 80 %, sobald sie Nierenersatzverfahren benötigen.

Nur wenn wir frühzeitig interagieren, hat der Patient eine Chance sich zu erholen. Primär sind vorbeugende Maßnahmen das Wichtigste. Wesentlich sind extrakorporale, symptomatische Therapien zur Überbrückung bis zur Erholung des Multiorganversagens oder zur Lebertransplantation.

Leberunterstützungsverfahren

Leberunterstützungsverfahren sind in der Regel erweiterte Dialyseverfahren. Sie ersetzen zwar nicht die komplette Leberfunktion, sind jedoch in der Lage, eine erweiterte Entgiftung durchzuführen. Wir unterscheiden zellfreie artifizielle Verfahren wie MARS, PROMETHEUS oder ADVOS und bioartifizielle Verfahren, welche bisher jedoch nicht zugelassen und als experimentelle Verfahren zu betrachten sind. Leberunterstützungsverfahren eliminieren neben wasserlöslichen Substanzen auch albumingebundene Toxine. Randomisiert-kontrollierte Studien konnten durch den Einsatz von Leberunterstützungsverfahren eine Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie sowie der Hämodynamik belegen. Ebenso ist eine Verbesserung von schwerem refraktärem Juckreiz sowie die Elimination von Bilirubin und Ikterus gut belegt. Leberunterstützungsverfahren sind sicher in der Anwendung. Eine Metaanalyse bei Patienten mit akutem und chronischem Leberversagen zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil.

ADVOS ist ein erweitertes Dialyseverfahren (Leberunterstützungsverfahren), das wasserlösliche und eiweißgebundene Substanzen eliminieren und zusätzlich umfangreich mit dem Säure-Basen-Haushalt interagieren kann. Verglichen zu anderen Verfahren, kann mit ADVOS neben der Blutflussrate und dem Konzentratfluss auch der pH-Wert sowie die Temperatur individualisiert und auf die unmittelbare Gegebenheit nach klinischem Ermessen eingestellt werden. Die Hamburger Daten konnten zeigen, dass neben einer effektiven Elimination von wasserlöslichen und Albumin-gebundenen Substanzen auch eine ausgeprägte Korrektur schwerer metabolischer und respiratorischer Azidosen möglich ist. Als Folge des Azidose-Ausgleichs konnte häufig auch die hämodynamische Situation gebessert und der Katecholaminbedarf reduziert werden.

Die Antikoagulation kann sowohl systemisch mit Heparin aber auch regional mit Citrat durchgeführt werden. Zuletzt wurde in Hamburg ausschließlich mit einer regionalen Citrat-Antikoagulation erfolgreich auch beim leberkranken Patienten gearbeitet.

ADVOS bei schwerem MOV

Dass ADVOS bei schwerer metabolischer Azidose effektiv gegenregulieren kann, zeigte Dr. Fuhrmann an dem Beispiel eines jungen Patienten mit schwerem Multiorganversagen infolge eines Hitzschlages. Bei dem jungen – zuvor gesunden – Mann bestand ein schweres progredientes Multiorganversagen mit Beteiligung von Leber, Niere, zentralen Nervensystem, Kreislauf und Gerinnung. Trotz Maximaltherapie, einschließlich medikamentöser Pufferung und kontinuierlicher Nierenersatztherapie verschlechterte sich die metabolische Azidose. Nach Wechsel auf ADVOS konnten die Hamburger innerhalb von 6 Stunden den pH-Wert von 7,1 in den Normbereich anheben und eine Stabilisierung erreichen. Schlussendlich konnte der Patient nach einer mehrmonatigen Intensivtherapie von der Hamburger Intensivstation verlegt werden.

Inzwischen haben wir die Ergebnisse unserer ersten ADVOS-Behandlungen ausgewertet. Hierbei konnte bei den schwerkranken Patienten (prädiagnostisches Überleben unter 20 Prozent gemäß dem SOFA-Score bei Aufnahme) ein Überleben von 40 Prozent erreicht werden. ■

Literatur

- 1 S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. AWMF Leitlinien-Register Nr. 001/021
- 2 Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med 342, 1301–1308 (2000).
- 3 Amato MBP et al. N Engl J Med 2015; 372: 747–755
- 4 Tiruvoipati R et al. Crit Care Med. 2017; 45: e649-e656
- 5 Lombardi R et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 1547-1555
- 6 Fanelli V et al. Crit Care 2016; 20: 36
- 7 Huber W et al. BMC Gastroenterol 2017; 17: 32

Die in diesem Symposiumsheft zur Verfügung gestellten Informationen geben den Vortrag und die Meinung der Sprecher wider und wurden durch die Hepa Wash GmbH sehr sorgfältig zusammengestellt. Dennoch kann Hepa Wash GmbH für die Richtigkeit der Angaben Dritter keine Haftung übernehmen. Es wurde alles unternommen, um sicherzustellen, dass die veröffentlichten Aussagen und Anweisungen korrekt sind.

Für Behandlungsmaßnahmen beim einzelnen Patienten ist jedoch alleine der Arzt und Intensivmediziner verantwortlich.

