



## ADVOS SYMPOSIUM – BREMEN 2020

30. Symposium Intensivmedizin + Intensivpflege, 26. – 28. Februar 2020

# NEUE THERAPEUTISCHE ASPEKTE BEI PATIENTEN MIT MULTIORGANVERSAGEN UND AZIDOSE

Vorsitzende: PD Dr. med. Olaf Boenisch, Hamburg; PD Dr. med. Bernhard Kreyman, München

In diesem Symposium werden neue therapeutische Ansätze für die Behandlung von Patienten mit Multiorganversagen und Azidose diskutiert. Dabei wird auch auf die Bedeutung der Leber im Säure-Basen-Haushalt eingegangen.

## WELCHE ROLLE SPIELT DIE LEBER IM SÄURE-BASEN-HAUSHALT?

PD Dr. med. Olaf Boenisch, Hamburg

- Die Leber beeinflusst den Säure-Basen-Haushalt durch ihre Stoffwechselaktivität erheblich.
- Bei akutem Leberversagen entwickeln Patienten mit Leberzirrhose oder akut auf chronischem Leberversagen Azidämien, die durch ungemessene Anionen und Laktatazidosen bedingt sind.
- Die 28 Tage-Mortalität hing in einer klinischen Studie direkt mit dem pH-Wert zusammen. Selbst eine leichte Azidose steigerte die Mortalität kritisch kranker Patienten deutlich.

Lunge und Niere sind wegen ihrer Ausscheidungsfunktion für die Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes essenziell. Aber auch in der Leber laufen viele Stoffwechselprozesse ab, bei denen saure oder alkalische Substanzen produziert oder konsumiert werden, wie beispielsweise Albuminsynthese, Substratoxidation oder Säure-Metabolismus (Laktat, Aminosäuren, Ketosäuren). Deshalb haben Lebererkrankungen komplexe Störungen des Säure-Basen-Haushalts zur Folge, die differenziert analysiert werden sollten, berichtete **PD Dr. med. Olaf Boenisch, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**.

Im Leberversagen dominiert die metabolische Azidose. Bereits eine leichte Azidose ist mit erhöhter Mortalität verbunden. Da alle Enzyme ein pH-Optimum haben, führen pH-Abweichungen zu Störungen von Stoffwechsel, Mitochondrien, Proteinstruktur, Zellmembran-Polarität und Elektrolyten. Die größte Bedrohung für das innere pH-Milieu stellt die enorme CO<sub>2</sub>-Menge, die wir als Endprodukt des Energiestoffwechsels bilden, dar. Hinzu kommen Milchsäure (Laktat), die im Körper recycelt wird, und weitere Säuren, die über die Nieren ausgeschieden werden.

### Die gesunde Leber recycelt Laktat

Die Leber beeinflusst den Säure-Basen-Haushalt durch ihre Stoffwechselaktivität erheblich. In der Leber wird exklusiv Albumin, eine Puffersubstanz und schwache Säure, produziert. Albuminmangel bedingt eine (milde) metabolische Alkalose. Bei der Verbrennung von Fetten und Kohlenhydraten (Substratoxidation) entsteht sehr viel CO<sub>2</sub>, was zu einer Azidose führen kann. Das bei der Oxidation im Muskel anfallende Laktat wird in der Leber zu Glucose recycelt, die den Laktat produzierenden Organen dann wieder als Substrat zur Verfügung gestellt wird (*Abbildung 1*). Ketonsäuren, die die Leber aus langkettigen Fettsäuren unter Bildung von Bikarbonat synthetisiert, werden von der Niere ausgeschieden oder von Organen, wie z.B. dem Gehirn, als Energieträger genutzt. Aminosäuren werden zur Proteinsynthese verwendet oder abgebaut. Allerdings entsteht pro ▶

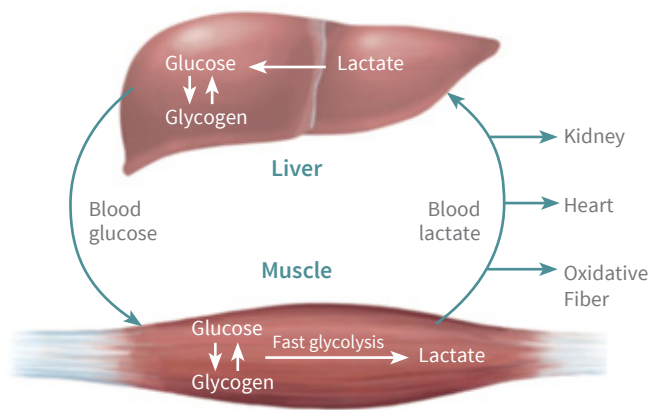


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Laktat-Recyclings (Cori-Zyklus)

100 g Protein 1 Mol  $\text{NH}_4^+$ . Dieses Ammonium wird in der Leber unter Verbrauch von Bikarbonat zu Harnstoff umgewandelt oder über die Nieren ausgeschieden.

### Säure-Basen-Störungen bei Leberinsuffizienz

Leberkranke Patienten haben häufig eine respiratorische Alkalose, da Substanzen, die das Atemzentrum beeinflussen, wie z.B. Ammoniak oder Hormone (u.a. Progesteron), nicht mehr ausreichend verstoffwechselt werden. Auch ein hepatopulmonales Syndrom, Aszites oder Hydrothorax führen zur Hypoxämie, auf die die Patienten mit gesteigertem Atemantrieb, Hyperventilation und respiratorischer Alkalose reagieren.

Um der respiratorischen Alkalose zu begegnen, scheidet der Körper Bikarbonat aus. Dies führt auf Grund der Elektroneutralität zur vermehrten Chlorid-Rückresorption und zur hyperchloridämischen Azidose. Außerdem geht durch iatrogen erzeugte Durchfälle (Laktulose) Bikarbonat verloren. Da sich die verschiedenen Prozesse gegenseitig ausgleichen, haben kompensiert leberkranke Patienten einen normalen pH-Wert: Die Hypalbuminämie bewirkt eine Alkalose, die respiratorische Alkalose führt zu einer hyperchloridämischen Azidose und die Hyponatriämie verursacht eine Dilutionsazidose (der Wasser-pH von 7,0 ist niedriger als der Blut-pH von 7,4).

Kommen Kollateralschäden der Lebererkrankung wie verminderte Laktatclearance, Nierenversagen, Infekte, zirrhotische Kardiomyopathie oder Blutungen hinzu, kippt das fragile Gleichgewicht umso mehr in Richtung Azidose. Hierbei spielt Laktat eine große Rolle. Im Schock entfernt die Leber Laktat nicht mehr, sondern produziert es selbst. Zusätzlich verstärken Hypoxie, Anämie, erhöhter Sauerstoffverbrauch, mitochondriale Störungen, Toxine, Thiamin-Mangel und erhöhte Konzentrationen primär renal ausgeschiedener Phosphor- und Schwefelsäuren („unmeasured anions“ [UMA]) die Azidose.

### Differential-Blutgasanalyse

Da verschiedene Säure-Basen-Störungen parallel vorliegen, reichen Bikarbonat,  $\text{pCO}_2$  und Base Excess (BE) für die Beurteilung nicht aus. Ein geeignetes Vorgehen stellt, so Dr. Boenisch, das von Story vorgeschlagene vereinfachte Stewart-Modell dar. Dieses Modell, welches Natrium, Chlorid, UMA, Laktat und Albumin in die Analyse einbezieht, bietet einen vereinfachten quantitativen Weg zur Bewertung der Säure-Base-Beiträge der wichtigsten gemessenen Plasmabestandteile im Stewart-Ansatz<sup>1</sup>. Anhand eines 52-jährigen Leberzirrhose-Patienten mit spontaner bakterieller Peritonitis (CRP 47, erhöhtes Procalcitonin) und einem BE von  $-2,6 \text{ mEq/l}$  erläuterte Dr. Boenisch die Differentialanalyse (Abbildung 2). Der Patient hatte eine deutliche metabolische Azidose, die in erster Linie durch nicht messbare Anionen ( $-12,1$ ), d.h. durch akutes Nierenversagen und Hunger-Ketose, bedingt war und durch Laktatazidose verschlimmert wurde.

### Azidose tötet

Bei akutem Leberversagen entwickeln Patienten mit Leberzirrhose oder akut auf chronischem Leberversagen Azidämien, die durch ungemessene Anionen und Laktatazidosen bedingt sind. Die 28 Tage-Mortalität hing in einer klinischen Studie direkt mit dem pH-Wert zusammen<sup>2</sup>. Selbst eine leichte Azidose steigerte die Mortalität kritisch kranker Patienten deutlich. Ein pH unter 7,1 bedeutete 100 % Mortalität. Je höher das Laktat bei Krankenhausaufnahme lag, desto höher war die Mortalität. Die Laktat Spiegel korrelierten mit Bilirubin und INR, d.h. mit dem Ausmaß der Leberfunktionsstörung. ■

Abbildung 2: Analyse von Säure-Basen-Störungen gemäß vereinfachtem Stewart-Modell nach Story<sup>1</sup>

$\text{pH}$ $\text{pCO}_2$ $\text{BE}_{\text{Gesamt}} = \text{BE}_{\text{NaCl}} + \text{BE}_{\text{Albumin}} + \text{BE}_{\text{Laktat}} + \text{BE}_{\text{UMA}}$	
<b>Elektrolyteffekt:</b> $\text{BE}_{\text{NaCl}} = \text{Na}_{\text{mmol/l}} - \text{Cl}_{\text{mmol/l}} - 35$	$134 - 90 - 35 = 9$
<b>Albumineffekt:</b> $\text{BE}_{\text{Albumin}} = (42 - \text{Albumin}_{\text{g/l}}) / 4$	$(42 - 22) / 4 = 5$
<b>Laktateffekt:</b> $\text{BE}_{\text{Laktat}} = 1 - \text{Laktat}_{\text{mmol/l}}$	$1 - 5.5 = -4.5$
<b>Unmeasured anions (UMA)-Effekt:</b> $\text{BE}_{\text{UMA}} = \text{BE}_{\text{Gesamt}} - \text{BE}_{\text{NaCl}} - \text{BE}_{\text{Albumin}} - \text{BE}_{\text{Laktat}}$	$-2.6 - 9 - 5 - (-4.5) = -12.1$

## THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN BEI AZIDOSE IM MULTIORGANVERSAGEN

PD Dr. med. Bernhard Kreymann, Geschäftsführer ADVITOS, München

- Drei Organe halten den Säure-Basen-Haushalt aufrecht: die Leber, die Lunge und die Niere. Die Kompensationsmöglichkeiten sind sehr eingeschränkt. Der Ausfall eines der drei Organe ist kaum auszugleichen.
- Das ADVOS-Verfahren unterstützt die drei wesentlichen Organe des Säure-Basen-Haushaltes, die Leber (H<sup>+</sup>-Entfernung, Bikarbonat-Reabsorption), die Lunge (CO<sub>2</sub>-Ausscheidung) und die Niere (CO<sub>2</sub>- und H<sup>+</sup>-Entfernung, Bikarbonat-Produktion). Die direkte Entfernung von Säureäquivalenten und CO<sub>2</sub> unterscheidet das ADVOS-Verfahren grundsätzlich von bisherigen Leber- und Nierenersatztherapien.
- In Hamburg wurden 34 schwerstkranke Leberzirrhose-Patienten insgesamt 102-mal mit der ADVOS multi behandelt. Die respiratorische Azidose normalisierte sich bereits nach einer Sitzung. Die Überlebensrate nahm von erwartet 20 % auf 50 % zu.

Leberunterstützungstherapien sollten auch den Säure-Basen-Haushalt beeinflussen. Patienten mit Azidose versterben oft sehr schnell, aber direkte Säureentfernung kann das Überleben verbessern. Ein früher Einsatz des ADVOS-Verfahrens erscheint deshalb pathophysiologisch sinnvoll, erklärte **PD Dr. med. Bernhard Kreymann, Geschäftsführer ADVITOS GmbH, München.**

Ein pH unter 7,15 entspricht im APACHE-Score 4 Punkten. Das ist genauso viel wie ein mittlerer Blutdruck unter 50 mmHg, was praktisch einem Todesurteil gleichkommt. Die Berechtigung dieser Einstufung belegt eine französische Studie mit 2.550 Sepsis-Patienten<sup>3</sup>. Von 155 Patienten mit metabolischer oder gemischter schwerer Azidose (pH < 7,2) verstarben 57 %. Alle Patienten hatten ein Multiorganversagen (MOV). Während in einer amerikanischen Studie hyperchlorämische Azidosen die Krankenhaus-Mortalität nur leicht steigerten, verstarben mehr als die Hälfte der Patienten mit Laktatazidose<sup>4</sup>. In einer australischen Studie starben bei normalem pH 8 % der Patienten, bei kompensierter hyperkapnischer Azidose 12 % und bei hyperkapnischer Azidose fast 22 %.

### Leber, Lunge und Niere entscheidend

Drei Organe halten den Säure-Basen-Haushalt aufrecht: die Leber, die Lunge und die Niere. MOV-Patienten haben aber zu 80 % ein Lungenversagen, zu 40 % ein Nierenversagen und zu 20 % ein Leberversagen. Die Kompensationsmöglichkeiten sind deshalb sehr eingeschränkt und der Ausfall eines der drei Organe ist kaum auszugleichen. Die meisten

Patienten mit schwerer Azidose versterben deshalb rasch. Nur wenn es gelingt, den pH sehr schnell zu normalisieren, bestehen Überlebenschancen.

### Folgen der Azidose

Eine pH-Senkung von 7,5 auf 6,5 reduziert die Aktivität der Atmungsketten-Enzyme um ungefähr 40 %. Eine hyperkapnische Azidose beeinträchtigt die Immunantwort, stört die Zelldifferenzierung, ändert die Rezeptoren für Bakterien, reduziert die bereitgestellte Energiemenge (weniger ATP-Synthese) und verringert den Ionentransport durch die Zellmembranen<sup>5</sup>. CO<sub>2</sub> ist eine starke immunsuppressive Substanz, betonte Dr. Kreymann. Viele Sepsispatienten haben deutlich erhöhte CO<sub>2</sub>-Werte, was die Prognose erheblich verschlechtert.

Eine Azidose führt zu erheblichen Organdysfunktionen. Die Kontraktilität des Herzmuskels nimmt ab, die Patienten sprechen schlecht auf Katecholamine an, haben Arrhythmien, Beta-Rezeptoren werden herunterreguliert und die Produktion von Zytokinen nimmt zu. Weitere Folgen sind Somnolenz, Koma, Glucosestoffwechselstörungen, Insulinresistenz, Proteinabbau, Hyperkaliämie, Durchlässigkeit der Darmwand, Organödeme, Vasodilatation, erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand mit Rechtsherzbelastung sowie Hyperventilation.

### Natriumbikarbonat-Infusionen verstärken Azidose

Bei sauren Patienten reagieren H<sup>+</sup>-Ionen mit HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und bilden CO<sub>2</sub>. Das CO<sub>2</sub> diffundiert in die Zellen und führt zu einer intrazellulären Azidose. Dieser pathophysiologische Vorgang hat direkte klinische Konsequenzen: Bei Patienten mit Herzstillstand und schwerer Azidose erhöht Bikarbonat die Mortalität als Folge des CO<sub>2</sub>-Anstiegs<sup>6</sup>. Die klassische Azidose-Behandlung erfolgt an Hand von Bikarbonat-Infusionen. Dadurch wird die Säure aber nicht direkt entfernt, sondern der Patient benötigt zusätzlich eine gut funktionierende Lunge, um das entstehende CO<sub>2</sub> abzuatmen. Ähnliches gilt für Dialysen mit erhöhter Bikarbonatkonzentration. Auch hier wird im Dialysat CO<sub>2</sub> erzeugt.

Bei einem in vitro-Vergleich zwischen dem ADVOS (Advanced Organ Support)-Verfahren und kontinuierlicher venovenöser Hämofiltration (CVVH) wurde die metabolische Azidose (pH 7,2) in der CVVH-Gruppe mit Bikarbonat ausgeglichen<sup>7</sup>. Aufgrund fehlender Belüftung nahm der pCO<sub>2</sub> stark zu (> 90 mmHg) und der pH sank unter 7,0. Das ADVOS-Verfahren hingegen normalisierte pH und Bikarbonat innerhalb von weniger als einer Stunde. Aufgrund der hohen CO<sub>2</sub>-Entfernung mit der ADVOS multi bei einem Dialysat-pH von 9,0 mussten sogar zusätzlich 15 ml/min CO<sub>2</sub> zugeführt werden, um den Blut-pH zwischen 7,35 und 7,45 zu halten.

### ADVOS-Verfahren

Das ADVOS-Verfahren enthält zusätzlich zum normalen wässrigen Dialysekreislauf einen zweiten Albumin-Dialysat-

Kreislauf. Das Verfahren normalisiert Elektrolyte, entzieht Wasser, entfernt eiweißgebundene Toxine und recycelt Albumin.

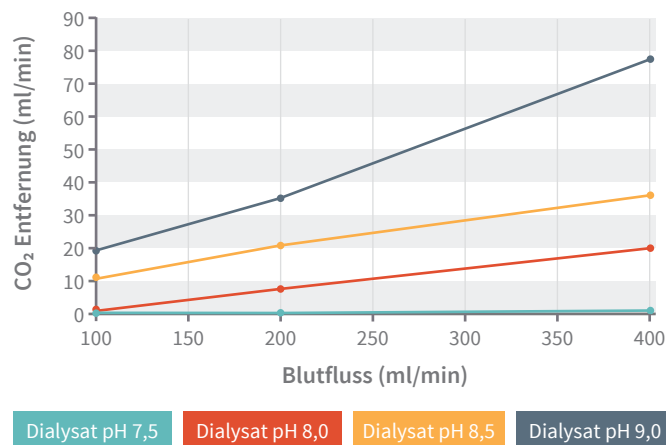
Das mit Toxinen beladene Dialysat wird in zwei parallel geschaltete Filterkreisläufe geleitet. Durch Konvektion/ Ultrafiltration im Filter wird das eingestellte Ultrafiltrat abgepresst und die nun ungebundenen Toxine abgefiltert. Der Dialysat-pH wird durch Zugabe von verdünnter Salzsäure (HCl) gesenkt. Dadurch löst sich die Bindung von positiv geladenen Toxinen (z. B. Kupfer oder CO<sub>2</sub>) an Albumin. Der Dialysat-pH wird durch Zugabe von verdünnter Natronlauge (NaOH) angehoben. Zusätzlich wird die Temperatur des Dialysats erhöht. Dadurch löst sich die Bindung von negativ geladenen Toxinen (z. B. Bilirubin oder Gallensäure) an Albumin.

Zusätzlich kann mit dem ADVOS-Verfahren der pH-Wert gezielt verändert werden. Bei einem Dialysat-pH von 9 besteht ein starker H<sup>+</sup>-Gradient gegenüber dem Blut-pH. H<sup>+</sup>-Ionen diffundieren in Richtung des höheren pH in das Dialysat. Für CO<sub>2</sub>, das bei einem pH von 9,0 praktisch nicht vorliegt, gibt es ebenfalls einen Gradienten. Im Blut verbleibende H<sup>+</sup> werden an Albumin oder Phosphat gebunden, Bikarbonat nimmt zu und CO<sub>2</sub> wird reduziert. Jetzt geben die Erythrozyten CO<sub>2</sub> ab und ein neues Gleichgewicht mit niedrigerer CO<sub>2</sub>-Konzentration wird erreicht. Auf diese Weise lassen sich mit dem ADVOS-Verfahren große CO<sub>2</sub>-Mengen entfernen.

Die Säure-Basen-Korrektur kann durch unterschiedliche basische Konzentrate individuell gestaltet werden. Für Patienten mit metabolischer Azidose steht ein Bikarbonathaltiges Konzentrat zur Verfügung, für die CO<sub>2</sub>-Entfernung gibt es ein Konzentrat mit niedrigem Bikarbonat-Gehalt.

Das ADVOS-Verfahren unterstützt die drei wesentlichen Organe des Säure-Basen-Haushaltes, die Leber (H<sup>+</sup>-Entfernung, Bikarbonat-Produktion), die Lunge (CO<sub>2</sub>-Ausscheidung) und die Niere (CO<sub>2</sub>- und H<sup>+</sup>-Entfernung, Bikarbonat-Produktion). Die direkte Entfernung von Säureäquivalenten und CO<sub>2</sub> unterscheidet das ADVOS-Verfahren grundsätzlich von bisherigen Leber- und Nierenersatztherapien. Mit der ADVOS multi wurden bis zu 146 ml/min CO<sub>2</sub> und bis zu 3 mmol /min H<sup>+</sup> in vitro entfernt<sup>7</sup>. Die CO<sub>2</sub>-Elimination mit der ADVOS multi hängt von H<sup>+</sup>/CO<sub>2</sub>-Menge, Blutfluss und Dialysat-Zusammensetzung (Bikarbonat-Konzentration, Dialysat-pH) ab (Abbildung 3).

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Blutfluss, Dialysat und CO<sub>2</sub>-Entfernung



### Klinische Daten

In Hamburg wurden 34 schwerstkranke Leberzirrhose-Patienten (SOFA-Score 17, 75 % beatmet, 100 % dialysiert) insgesamt 102-mal mit der ADVOS multi behandelt. Die respiratorische Azidose normalisierte sich bereits nach einer Sitzung. Bikarbonat stieg leicht an, pCO<sub>2</sub> sank von 65 auf 54 und die Beatmungsdrücke konnten reduziert werden. Die Überlebensrate nahm von erwartet 20 % auf 50 % zu.

Bei elf Patienten mit schwerer metabolischer Azidose (pH<7,2) stieg mit der Behandlung durch die ADVOS multi das Bikarbonat relativ langsam an, CO<sub>2</sub> blieb gleich, der Base Excess nahm zu und Laktat wurde reduziert. Aufgrund der pH-Normalisierung besserte sich das Katecholamin-Ansprechen und die Noradrenalin-Gabe konnte deutlich reduziert werden. ■

### LITERATUR

1. Story DA. Anesth Analg. 2016 Aug;123(2):511-5.
2. Drolz A et al. Ann Intensive Care 2018, 8:48
3. Jung B et al. Crit Care. 2011;15(5):R238. doi: 10.1186/cc1048
4. Gunnerson KJ et al. Crit Care. 2006 Feb;10(1):R22
5. Casalino-Matsuda SM et al. Sci Rep. 2018 Sep 10;8(1):13508. doi: 10.1038/s41598-018-32008-x.
6. Wilson RF et al. J Trauma Acute Care Surg. 2013 Jan;74(1):45-50
7. Perez Ruiz de Garibay A et al. Intensive Care Med Exp. 2019 Sep 18;7(1):56. doi: 10.1186/s40635-019-0269-7



Weiteres Informationsmaterial und Broschüren zum download  
<http://www.advitos.com/mediathek/>