

ADVOS SYMPOSIUM — ÖGIAIN & DGIIN 2018

50. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN)

Gürzenich Köln, 13.06.2018

Einsatzmöglichkeiten der ADVOS Multiorganunterstützung auf der Internistischen Intensivstation

Vorsitzende: Valentin Fuhrmann, Hamburg und Bartosz Tyczynski, Essen

In diesem Symposium wurden die Einsatzmöglichkeiten und die einzigartigen Vorteile einer kombinierten und individuell skalierbaren Therapie des Multiorganversagens mit Hilfe von ADVOS, ADVanced Organ Support auf der internistischen Intensivstation erörtert. Ergänzend zum extrakorporalen Support der drei Hauptentgiftungsorgane, Leber – Lunge – Niere, wurde der Säure-Basen-Haushalt als weitere Domäne dargestellt.

Muss die Leber immer im Vordergrund stehen?

Valentin Fuhrmann, Hamburg

Bei der Behandlung des Multiorganversagens kommt extrakorporalen Verfahren wie ADVOS eine große Bedeutung zu. ADVOS bietet eine erweiterte Dialyse mit multimodalem Behandlungsmodus. Neben Wasser-löslichen werden auch Eiweiß-lösliche Substanzen eliminiert und der Säure-Basen-Haushalt gesteuert, berichtete **Privatdozent Dr. med. Valentin Fuhrmann, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.**

Ein aktueller Vergleich zweier weltweiter Studien (SOAP [2002] und ICON [2012]) zeigte, dass die Häufigkeit des Leberversagens auf der Intensivstation deutlich zugenommen hat.¹ Hatten im Jahr 2002 lediglich 5 % der Intensivpatienten einen Bilirubinwert über 2, so waren es 2012 bereits 20 %. Die Intensivpatienten werden immer kränker, die Anzahl an Organversagen steigt. 2002 wiesen lediglich 5 % der Patienten vier oder mehr Organversagen auf, während es 2012 bereits 16 % waren.

Schockleber am häufigsten

Das akute Leberversagen wie z.B. die Knollenblätterpilz- oder die Paracetamolvergiftung ist eine Rarität. Erworbene Leber-

funktionsstörungen sind viel häufiger. Dazu zählen cholestatische Funktionsstörungen und vor allem die Schockleber mit oft explosionsartigem Anschwellen der Aminotransferasen. Zur Schockleber führen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und der septische Schock, während cholestatische Veränderungen eher durch Infektionen verursacht werden.

Leberversagen = Multiorganversagen

Die Leber ist ein sehr kommunikatives Organ. Funktioniert die Leber nicht richtig, sind auch fast alle anderen Organfunktionen massiv beeinträchtigt. Es kommt zur hepatischen Enzephalopathie, kardiovaskulären Veränderungen (mehr als 50 % der Patienten benötigen Vasopressoren), endokrinen Störungen, ARDS und akutem Nierenversagen (60-70 % der Patienten). Ein Leberversagen ist unabhängig von der Genese immer auch ein Multiorganversagen. Prognostisch bedeutsam für schwer Leberkranke sind außerdem Störungen des Säure-Basen-Haushalts, Azidosen entwickeln etwa 70 %. In einer Wiener Serie hatten Patienten mit pH unter 7,1 eine Mortalität von 100 %, berichtete Dr. Fuhrmann. ▶

Bei Leberversagen ist die Nierenfunktion am häufigsten beeinträchtigt. Da gerade extra-hepatische Organe die Mortalität dieser Patienten triggern, ist eine multimodale Therapie erforderlich, um so viele Organversagen wie möglich zu kontrollieren. Gelingt die Kontrolle, verbessert sich das Gesamtbehandlungsergebnis. Dabei spielen überbrückende Maßnahmen bis zur Regeneration/Erholung, bis zur Transplantation oder bis zur klinischen Entscheidungsfindung eine wichtige Rolle.

Optionen auf der Intensivstation

Für eine Prophylaxe ist es auf der Intensivstation meist zu spät. Kausale Therapien sind nur selten möglich, oder stehen wie z.B. die Lebertransplantation oft nicht zur Verfügung. Es bleiben extrakorporale Behandlungsverfahren, sog. erweiterte Dialysen wie z.B. ADVOS, die neben dem klassischen Dialysekreislauf auch über einen Albumindialyse-Kreislauf verfügen, um proteingebundene Giftstoffe entfernen zu können. ADVOS ist bei Patienten mit fortgeschrittenem Leberversagen gut durchführbar, bei einem einzelnen Patienten wurden mehr als hundert ADVOS-Sitzungen durchgeführt.

Erhöhte Bilirubinwerte lassen sich pro Behandlungssitzung um etwa 20-30 % senken. In einer Münchner Studie eliminierte ADVOS Wasser- und Protein-gebundene Toxine effektiv.² Die klinischen Effekte sind aber, so Dr. Fuhrmann, viel wichtiger: Albumindialyseverfahren verbessern die systemische und splanchnische Hämodynamik, der Blutdruck wird stabilisiert. Eine aktuelle Metaanalyse zur Behandlung von akutem und chronischem Leberversagen zeigte, dass erweiterte Dialyseverfahren mit einem Überlebensvorteil von 0,65 (Odds Ratio) einhergehen.³

ADVOS

ADVOS ist zur Behandlung von Nieren- und Leberversagen zugelassen. Das Verfahren eliminiert neben wasserlöslichen auch proteingebundene Substanzen und interagiert mit dem Säure-Basen-Haushalt. Die Aufrüstung dauert nur unwesentlich länger als bei konventioneller Dialyse, ein geübtes Team stellt die Einsatzbereitschaft innerhalb von 30-40 Minuten her.

In Hamburg bewährt

Bei einem 18-jährigen Patienten mit Hitzschlag und schwerstem Multiorganversagen, dessen Säure-Basen-Haushalt sich trotz Katecholamin-Höchst Dosen und kontinuierlicher Nierenersatztherapie massiv verschlechterte, normalisierte ADVOS innerhalb weniger Stunden den pH. Das machte den Patienten zwar noch nicht gesund, aber er überlebte tatsächlich den langen Intensivaufenthalt (3 Monate)! Bei einem anderen Patienten mit Rhabdomyolyse und akutem Leberversagen eliminierte ADVOS Myoglobin und CK viel effektiver als die konventionelle Dialyse. Bei einem dritten Patienten mit septischem Schock, Multiorganversagen, Bilirubin >2, ARDS und schwerer Hyperkapnie ermöglichte ADVOS eine ultraprojektive Beatmung mit einem Atemzugvolumen von lediglich 240 ml ohne Oxygenator, berichtete Dr. Fuhrmann.

Die Hamburger behandeln meist Patienten mit Nierenversagen und verschiedensten Formen von Leberversagen mit ADVOS. Nicht nur Zirrhose-Patienten profitieren sondern auch Patienten mit sekundär erworbenen Leberfunktionsstörungen nach Herzinfarkten oder mit Schockleber. Die Überlebensrate dieser Patienten betrug in Hamburg rund 41 %, obwohl laut SOFA-Score nur eine Überlebensrate von 20% zu erwarten war. ◆

Der Säure-Basen-Haushalt, eine Domäne für ADVOS?

Andreas Falthäuser, Weiden

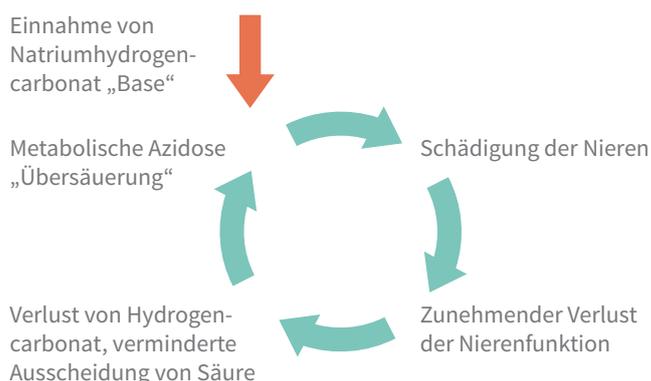
Bei metabolischer Azidose sind individuelle Therapieentscheidungen nötig, um die Patienten zu identifizieren, die von ADVOS profitieren. Insbesondere ermöglicht ADVOS eine sehr schnelle, Natriumbilanz-neutrale Korrektur der Azidose, erklärte **Andreas Falthäuser, DEAA, Medizinische Klinik I, Klinikum Weiden.**

Auf der Intensivstation sind oft schwere metabolische Entgleisungen zu behandeln. Bei diesen Patienten ist die Zeitachse zwischen Diagnose und kausaler Therapie sehr wichtig. Bikarbonat ist oft nicht die beste Lösung, da die metabolische Azidose in vielen Fällen Folge einer Stoffwechselstörung ist und die Patienten eine vergrößerte Anionenlücke haben. Bikarbonat wirkt hier nur symptomatisch, schön den Laborwert, kann aber zur intrazellulären Azidose führen und so das Eindiffundieren von O₂ in die Zelle behindern. Dadurch verschärft sich eine schon bestehende intrazelluläre Azidose und bestehende Endorganschädigungen können verschärft werden.

Grenzen der kausalen Therapie

Ohne extrakorporale Verfahren sind unsere therapeutischen Möglichkeiten daher oft begrenzt. Die Azidose führt zu einem Teufelskreis (Abbildung 1). Sie verstärkt sich selbst, wenn wir

Abbildung 1: Teufelskreis der Azidose



nichts dagegen tun, destabilisiert den Kreislauf und der Katecholaminbedarf steigt. Je höher der Katecholaminbedarf ist, desto schlechter ist die Endorganfunktion. Außerdem entfalten Katecholamine erst ab einem pH-Wert von 7,25 ihre volle Wirkung. Stehen keine Extrakorporalverfahren zur Verfügung, haben wir um die Perfusion aufrecht zu erhalten und den Kreislauf zu stabilisieren und so den Patienten am Leben zu erhalten, oft keine andere Chance, als mit Bikarbonat zu puffern. Kann man diesen Teufelskreis damit nicht unterbrechen, sind weitere, intensivere Verfahren wie z.B. eine CVH-Nierenersatztherapie zwingend nötig.

Bei der CVH ist die Berechnung der richtigen Dialyosedosis beim Azidoseausgleich von großer Bedeutung. Eine einmalige Berechnung reicht nicht, die Dosierung muss regelmäßig kontrolliert und der Blut- und Dialysatfluss angepasst werden. Bei Azidosen im Rahmen von Sepsis, akutem Leberversagen und Intoxikation helfen konventionelle intermittierende Nierenersatzverfahren in der Akutphase wegen des exzessiven Katecholaminbedarfs allerdings oft kaum. Hier sind kontinuierliche Verfahren das Mittel der Wahl. Allerdings stößt bei dramatischen Verläufen oftmals auch der Azidoseausgleich mittels CVH an seine physikalischen Grenzen.

Schneller pH-Anstieg mit ADVOS

In dieser Situation ist das neuartige ADVOS-Verfahren eine Option. Da ADVOS jedoch nur als Leberersatzverfahren abrechenbar ist, sollten die Patienten zusätzlich einen Bilirubinwert >2 oder andere Zeichen eines (drohenden) Leberversagens, wie Lactaterhöhung oder eine kompromittierte Gerinnung haben. ADVOS hat wie Dialysegeräte einen Blutkreislauf und einen Dialysekreislauf, die durch eine Dialysemembran getrennt sind (Abbildung 3). Um auch Albumin-gebundene

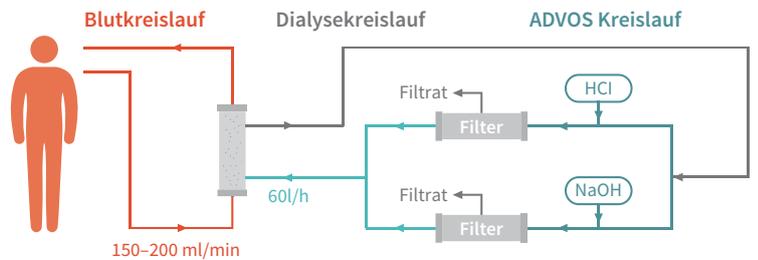


Abbildung 3: Azidoseausgleich mit ADVOS

Substanzen aus dem Blut zu eliminieren, ist dem Dialysekreislauf ein Albuminkreislauf nachgeschaltet, der und das ist das Besondere, in zwei Fraktionen aufgesplittet wird: Einer Fraktion wird Bikarbonat zugegeben, der anderen Fraktion HCl. Dadurch können sowohl basische als auch saure Albumin-gebundene Substanzen gut eliminiert werden. Je nach Fluss-Steuerung lässt sich zudem der pH-Wert des gereinigten Dialysats einstellen. Dadurch kann man im Gegenstromprinzip am Dialysefilter einen frei wählbaren Dialysat-pH von 7, 8 oder auch 9 anlegen. Es kommt dann zum Ausgleich von H⁺-Ionen über die Filtermembran und der pH-Wert des durch den Dialysatfilter strömenden Blutes steigt an. Bei hohem Blutfluss wird der pH-Wert des Patientenblutes schnell erhöht. Die Azidose wird ausgeglichen, obwohl der Patient kein einziges mmol Natrium erhalten hat.

In 6 Stunden auf pH >7,2

Anhand der Verläufe von 3 Patienten verdeutlichte Andreas Falthäuser die unterschiedliche Potenz von Bikarbonat, CWHD und ADVOS bei Leberversagen und Azidose (Abbildung 4). Alle Patienten hatten einen Ausgangs-pH von 6,9-7,0. Natrium-Bikarbonat glied die Azidose langsam aus, nach 24 Stunden kam der Patient in einen Bereich von über 7,2, in Kauf genommen werden musste hierfür jedoch ein Anstieg der Serumnatrium Werte um 14 mmol/l. Mit CWHD stieg der pH anfangs etwas schneller an und erreichte dann langsam ebenfalls innerhalb von 12 Stunden den pH-Zielbereich >7,25. Mit ADVOS wurden H⁺-Ionen rasch direkt eliminiert und der pH stieg innerhalb von 6 Stunden auf über 7,2. Das wirkte sich sofort auf den Noradrenalinbedarf aus. ADVOS sparte sehr schnell Noradrenalin ein und verhinderte dadurch potentielle Endorganschäden (z.B. Schädigungen der Nierenperfusion). ◆

Abbildung 2: Kreislauf bei CVH

Citrat-CVHD

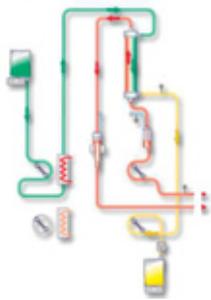
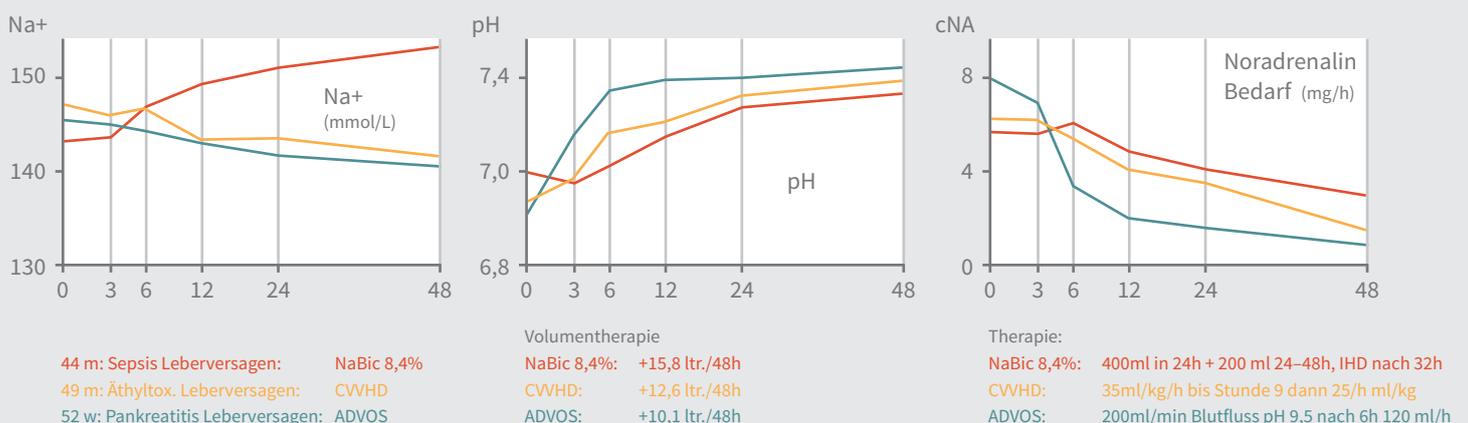


Abbildung 4: Unterschiede der Verläufe von Patienten mit Leberversagen unter Natriumbikarbonat, CWHD und ADVOS



Was kann ADVOS das andere Verfahren nicht können?

Bartosz Tyczynski, Essen

ADVOS ist ein junges Verfahren für die Behandlung von Leberversagen. Die extrakorporale ADVOS-Ersatztherapie ermöglicht zusätzlich zur Dialyse die Abspaltung der Giftstoffe vom Albumin und eine effektive CO₂-Elimination, erklärte **Dr. Bartosz Tyczynski, Klinik für Nephrologie, Universitätsklinikum Essen.**

Die umfangreiche und vielfältige Funktion der Leber ist schwer zu simulieren. Im Gegensatz zum Nierenersatz gibt es bis heute kein echtes Leberersatzverfahren. Nierenpatienten überleben 10 Jahre und mehr an der Dialyse, wohingegen sich bei anhepatischen Patienten die Leberfunktion (Stoffwechsel, Speicher, Biotransformation, Detoxifikation, Harnstoffsynthese, Immunologie, Säure-Base-Ausgleich, Proteinsynthese) nur teilweise bis überhaupt nicht simulieren lässt. Solitäre Nierenersatzverfahren verlängern beim Leberversagen das Überleben nicht.

Syntheseleistung problematisch

Behandlungsziele sind die Wiederherstellung des Zustandes vor der Leberdekomensation, die Überbrückung bis zur Transplantation oder überhaupt erst einmal die Schaffung eines Transplantationsfensters. Dazu müssen hepatorenales Syndrom und Enzephalopathie verhindert und der Säure-Basen-Haushalt ausgeglichen werden. Die normale Dialyse eliminiert wasserlösliche Giftstoffe ganz gut, die Leberunterstützungsverfahren wie MARS, PROMETHEUS oder ADVOS zusätzlich die hydrophoben, Albumin-gebundenen Stoffe. Die Simulation der Leber-Syntheseleistung ist dagegen sehr schwierig, bisher bleibt nur die Substitution von Gerinnungsfaktoren. Bioartifizielle Systeme befinden sich erst am Anfang der Entwicklung und spielen in der täglichen Praxis keine Rolle.

Eine gewisse praktische Bedeutung hat auch die Hämoperfusion mit Kohle-Kunstharz oder Cytosorb. Dadurch lassen sich größere Moleküle wie Myoglobin eliminieren. Sollen kleinere Moleküle wie z.B. Kalium bei Hyperkaliämie ausgeschieden werden, kommt die Hämodialyse infrage.

Albumindialyse

Der einfachste Typ, die Urform der Albumindialyse, funktioniert wie eine normale Dialysemaschine, das Dialysat wird jedoch mit einer 4-5%igen Albuminlösung versetzt, sodass die Giftstoffe in das Dialysat übergehen. Das Verfahren ist einfach, aber teuer und ermöglicht keine Rezirkulation.

Beim MARS-System findet eine Rezirkulation des Albumin-Kreislaufs statt. Der Filter ist Albumin-permeabel, das Dialysat geht am Filter vorbei und wird aufgereinigt. Eine Metaanalyse zeigte vorteilhafte Effekte bei akutem und chronischem Leberversagen aber keinen Mortalitätsvorteil.⁴ Neuere nicht prospektive, nicht randomisierte Daten zeigen einen Hinweis auf einen Vorteil bei schwerstkranken Patienten mit ACLF-Score ≥ 2 .⁵ Das PROMETHEUS-System hat einen Albumin-durchgängigen Filter. Ein Überlebensvorteil wurde nicht gezeigt, es gibt aber Hinweise, dass Schwerkranken davon profitieren könnten.

ADVOS

ADVOS hat einen Albumin-impermeablen Filter, Albumin wird rezirkuliert. Zusätzlich zu den MARS-Funktionen lassen sich mit ADVOS durch Zugabe von Lauge oder Säure H⁺-Ionen entfernen und dadurch in die Säure-Base-Regulation eingreifen. ADVOS ersetzt die Niere, bietet eine effektive Detoxifikation und der pH-Wert des Albuminkreislaufs lässt sich beinahe beliebig einstellen. Das ermöglicht einen schnellen und effektiven Säure-Basen-Ausgleich mit Kreislaufstabilisierung und Katecholamin-Einsparung. Die Antikoagulation kann mit Citrat erfolgen.

In der aktuellen Leitlinie wird noch von der extrakorporalen CO₂-Elimination abgeraten, weil die Evidenz für Überlebensverlängerung oder Verkürzung der Beatmungsdauer fehlt. Dem stünden nachgewiesene potentielle Nachteile wie Katheter-, Fluss- und Blutungskomplikationen gegenüber. Diese Argumente sprechen aber, so Dr. Tyczynski, nicht gegen ADVOS: Die Patienten benötigen ja sowieso ein Nierenersatzverfahren. Mit ADVOS werden kein neuer Katheter und keine neue Antikoagulation benötigt. Ist der Patient dialysepflichtig, bietet ADVOS zusätzliche Funktionen ohne weitere potentielle Risiken. ◆

Literatur

- 1 Vincent JL et al. Intensive Care Med 2018; 44: 337-344
- 2 Huber W et al. BMC Gastroenterol 2017; 17: 32
- 3 Shen Y et al. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e2506
- 4 Vaid A et al. ASAIO J 2012; 58: 51-59
- 5 Gerth H et al. Crit Care Med 2017; 45: 1616-1624



Hepa Wash GmbH
Agnes-Pockels-Bogen 1
80992 München

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.