ÜBERSICHTSARBEIT

Extrakorporale Lungenunterstützung bei schwerem Lungenversagen des Erwachsenen

Wiederentdeckung eines Therapieverfahrens

Thomas Müller*, Thomas Bein*, Alois Philipp, Bernhard Graf, Christof Schmid, Günter Riegger

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Letalität beim schweren akuten Lungenversagens des Erwachsenen ist nach wie vor hoch. In Ergänzung zur konventionellen Therapie werden in den letzten Jahren vermehrt technisch optimierte Lungenunterstützungsverfahren eingesetzt. Geschätzt ist aktuell von etwa 1 000 Behandlungen pro Jahr in Deutschland mit rasch steigender Tendenz auszugehen. In der Anwendung kann zwischen Systemen zur veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) und zur extrakorporalen Kohlendioxidelimination unterschieden werden.

Methoden: Prinzip und Technik, Effektivität und Nebenwirkungen der neuen Verfahren werden sowohl basierend auf eigenen Erfahrungen als auch auf Grundlage einer selektiven Literaturrecherche zusammengefasst. Empfehlungen für den klinischen Einsatz werden ausgesprochen.

Ergebnisse: Eine anhand von prospektiven, randomisierten Studien gesicherte Evidenz besteht für beide Verfahren in der Erwachsenenintensivmedizin bislang nur eingeschränkt. Veno-venöse ECMO-Systeme können bei schwerem Lungenversagen den Gasaustausch effektiv sichern. Überlebensraten von 63–75 % werden von erfahrenen Zentren berichtet. Zur isolierten extrakorporalen Kohlendioxidelimination können sowohl pumpenfreie arterio-venöse als auch sogenannte „low flow"-ECMO-Systeme angewandt werden. Potenziell gravierende Komplikationen können lebensbedrohlich sein und müssen daher rasch erkannt und beherrscht werden. Hierzu zählen Gefäßverletzungen bei der Kanülenanlage, venöse Thrombosen im kanülierten Gefäß, eine stärkere Blutungsneigung und ein Thrombozytenabfall.

Schlussfolgerungen: Moderne, miniaturisierte Lungenunterstützungssysteme erlauben eine protektive Beatmung mit kleinen Tidalvolumina, reduzieren die ventilator-assoziierte Lungenschädigung und können bei beherrschbarem Nebenwirkungsprofil das Überleben kritisch kranker Patienten ermöglichen.

▶ **Zitierweise**
Müller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G: Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults—a treatment rediscovered. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(10): 159–66. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0159

Universitätsklinikum Regensburg:

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II: PD Dr. med. Müller, Prof. Dr. med. Riegger

Klinik für Anästhesiologie: Prof. Dr. med. Bein, Prof. Dr. med. Graf

Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie: Philipp, Prof. Dr. med. Schmid

*** Die beiden Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.**

Verschiedene schwere akute Erkrankungen – wie etwa Pneumonie, Aspiration, fulminante Sepsis, nekrotisierende Pankreatitis oder Polytrauma – können zu einem schweren akuten Lungenversagen führen. Bei doppelseitiger Schädigung wird ein akutes Lungenversagen im internationalen Sprachgebrauch als „acute respiratory distress syndrome" (ARDS) bezeichnet *(Kasten 1)*. Ein ARDS bedingt trotz der Möglichkeiten der modernen Intensivmedizin weiterhin eine hohe Letalität. Eine Untersuchung in den USA fand vor wenigen Jahren eine ARDS-Inzidenz von 58,7 Fällen pro 100 000 Personen und Jahr; die Letalität betrug 41,1 % (1). Patienten mit schwerem Verlauf, höherem Alter und Begleitkrankheiten weisen eine höhere Sterblichkeitsrate auf, die mehr als 80 % erreichen kann (2–4). Wenn der lebensnotwendige Gasaustausch nur durch eine aggressive, nichtprotektive mechanische Ventilation sichergestellt werden kann, verschlechtert sich die Prognose (2, 5), denn eine aggressive Beatmung führt per se zu einer progredienten, beatmungsinduzierten Lungenschädigung (6).

Die Entwicklung des extrakorporalen Gasaustauschverfahrens bei schwerem Lungenversagen geht zurück in die 1970er Jahre (7). Gravierende Komplikationen und schwere Blutungsereignisse limitierten damals die Anwendung; ein Überlebensvorteil durch extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) konnte in randomisierten Studien nicht belegt werden (8, 9). Seither kam es zu entscheidenden technischen Weiterentwicklungen, daher können moderne ECMO-Geräte nicht mit den ersten Maschinen der 1970er Jahre verglichen werden. Als Folge der H1N1-Influenza-A-Pandemie der vergangenen Jahre ist weltweit eine Renaissance der extrakorporalen Lungenunterstützung zu beobachten. In Deutschland wird die veno-venöse (vv) ECMO in mehr als 50 Kliniken eingesetzt; das „interventional Lung Assist" (iLA), ein Verfahren zur Kohlendioxidelimination, ist noch weiter verbreitet.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über Technik und Indikation moderner extrakorporaler Lungenunterstützungssysteme. Anhand eigener Erfahrungen

KASTEN 1

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS):

- **Definition der American-European Consensus Conference (AECC) 1994 (38):**
  - akuter Beginn
  - bilaterale Infiltrate auf der Röntgenthoraxaufnahme
  - Ausschluss einer linksatrialen Hypertonie oder Lungenkapillarverschlussdruck (PCWP) < 18 mm Hg
  - PaO_2/FiO_2 Ratio ≤ 200 mm Hg (ALI: PaO_2/FiO_2 Ratio ≤ 300 mm Hg)

- **Berlin Definition 2012 (39)**
  - akuter Beginn: auslösendes Ereignis innerhalb der letzten Woche
  - beidseitige Infiltrate (Röntgenthoraxaufnahme oder Computertomographie)
  - Ausschluss kardiales Lungenödem oder Überwässerung (Echokardiographie)
  - mildes ARDS:
    200 mm Hg < PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mm Hg, PEEP ≥ 5 cm H_2O
  - moderates ARDS:
    100 mm Hg < PaO_2/FiO_2 ≤ 200 mm Hg, PEEP ≥ 5 cm H_2O
  - schweres ARDS:
    PaO_2/FiO_2 ≤ 100 mm Hg, PEEP ≥ 5 cm H_2O

PCWP = Lungenkapillarverschlussdruck, PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion, ALI = akute Lungenschädigung, PEEP = positiver endexspiratorischer Druck

und einer selektiven Literaturrecherche wird die klinische Effektivität analysiert und es werden Risiken und Grenzen der Verfahren beschrieben.

Prinzip und Technik

Moderne ECMO-Systeme zeichnen sich durch ein kompaktes Design aller Einzelkomponenten aus. Prinzipiell ist zu unterscheiden zwischen pumpengetriebenen Verfahren (vv-ECMO) und pumpenfreien Verfahren (iLA). Bei schwerem hypoxämischem Lungenversagen steht die Verbesserung der Oxygenierung im Vordergrund; hierfür ist ein hoher Blutfluss mit entsprechend ausreichenden Kanülendurchmessern nötig. Bei Vorliegen einer schweren respiratorischen Azidose mit dem Fokus auf eine Kohlendioxid-Elimination reicht ein geringerer Blutfluss aus; sowohl eine sogenannte „low flow"-ECMO mit kleineren Kanülen und Membranoberfläche, als auch ein iLA-Verfahren sind möglich. Die pumpenfreie iLA-Technik ist also überwiegend zur Kohlendioxidelimination geeignet, wohingegen eine vv-ECMO sowohl den Sauerstofftransfer als auch die Kohlendioxidelimination effektiv augmentiert *(Tabelle)*.

Standard der technischen Ausstattung bei vv-ECMO sind heute eine Zentrifugalpumpe/Axialpumpe, ein plasmaresistenter Poly-Methyl-Penten-Diffusionsmembran-Oxygenator sowie eine antithrombotische Beschichtung aller Komponenten zumeist auf Heparinbasis *(Abbildung 1)*. Bei konventioneller Kanülierung wird in der Regel über die rechte Vena femoralis in Seldinger-Technik eine lange, 21–23 French (Fr.) durchmessende Kanüle implantiert, über die venöses Blut zum Oxygenator geleitet wird. Als rückführendes Gefäß dient meist die rechte Vena jugularis interna, in die eine kürzere 15–19 Fr. Kanüle eingebracht wird. Alternativ kann anstelle zweier Kanülen eine Doppellumenkanüle verwendet werden. Diese ist für die Implantation in die rechte V. jugularis interna entwickelt worden und hat den wesentlichen Vorteil, dass Patienten während der ECMO-Unterstützung mobilisiert werden können. Nachteilig wirken sich hohe Kosten sowie die schwierigere Kanülierungstechnik aus. Die systemische Antikoagulation erfolgt mit unfraktioniertem Heparin, wobei die Ziel-aPTT (aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit) in der Regel etwa beim 1,5-fachen der Norm liegt, bei Blutungsneigung auch niedriger.

Das iLA ist vom Prinzip her ein artifizieller arterio-venöser Shunt mit zwischengeschaltetem Gasaus-

TABELLE

Extrakorporale Lungen- und Kreislaufunterstützungssysteme

Bezeichnung	Prinzip	Indikation
iLA = „interventional Lung Assist"	Arterio-venöser Shunt mit interponierter Gasaustauschmembran; pumpenlos, d. h. der Blutfluss wird durch die arteriovenöse Druckdifferenz generiert.	extrakorporale Kohlendioxidelimination bei Patienten ohne Schocksyndrom zur Behandlung der schweren respiratorischen Azidose
vv-ECMO = veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung	Pumpengetriebenes Verfahren: Aus der Vena cava inferior wird venöses Blut über einen Membranoxygenator mit Sauerstoff angereichert; gleichzeitig wird Kohlendioxid eliminiert. Rückleitung meist über eine zweite Kanüle in die Vena cava superior	schweres hypoxämisches respiratorisches Versagen zur Sicherung des vitalen Gasaustausches; bei niedrigerem Blutfluss als „low flow"-ECMO auch zur alleinigen Kohlendioxidelimination geeignet
va-ECMO = veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (auch: va-ECLS, = „veno-arterial extracorporeal life support")	Pumpengetriebenes Verfahren, bei dem venöses Blut meist aus der Vena cava inferior nach Oxygenierung in das arterielle Stromgebiet gepumpt wird, vor allem um die systemische Perfusion zu unterstützen.	therapierefraktärer kardiogener Schock, Rechtsherzversagen, In-Hospital-Reanimation

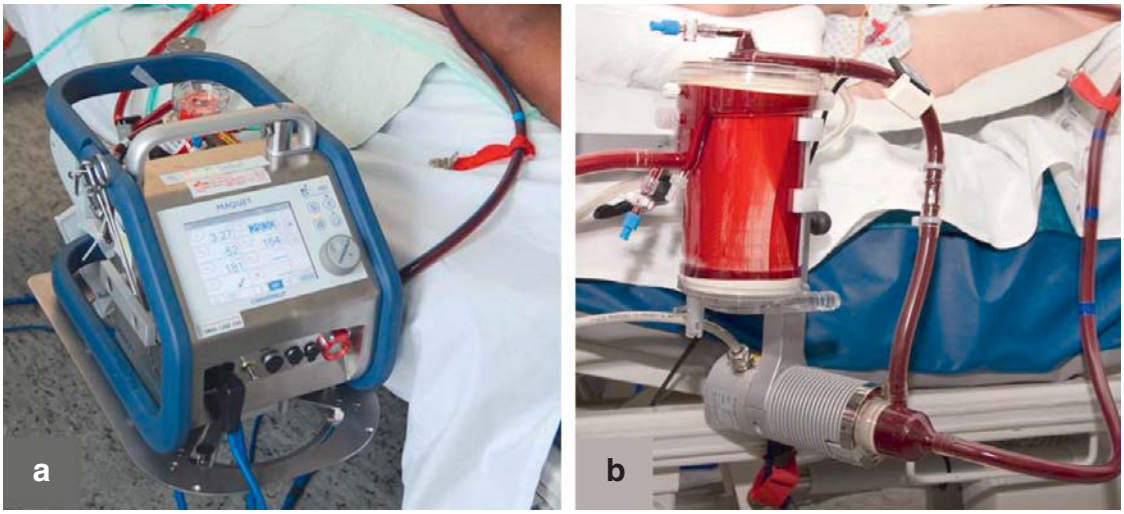


Abbildung 1: Beispiele für miniaturisierte moderne Einheiten der extrakorporalen Membranoxygenierung
a) Cardiohelp-System, b) Deltastream DP3/Hilite 7000LT

tauschmodul *(Abbildung 2)*. Da das System pumpenfrei arbeitet, stellt der arterielle Mitteldruck die treibende Kraft für den Blutfluss durch das System dar. Meist werden als zuführendes Gefäß eine Arteria femoralis und als abführendes Gefäß die kontralaterale Vena femoralis gewählt. Nach sonographischer Bestimmung des Gefäßquerschnittes wird in Seldinger-Technik die arterielle Kanüle implantiert, deren Größe man so wählt, dass eine ausreichende Beinperfusion erhalten bleibt. Heute werden arteriell überwiegend 15-Fr.-Kanülen verwendet.

Der Oxygenator weist eine Gasaustauschoberfläche von 1,3 m² mit geringem Strömungswiderstand auf; eine Antikoagulation mit einer Ziel-aPTT von etwa 50 Sekunden reicht meist aus.

Pumpengetriebene extrakorporale Membranoxygenierung

Indikation

Die Indikation für eine vv-ECMO ist prinzipiell gegeben, wenn trotz optimierter mechanischer Beatmung (nach ARDSnet [10]) und optimierter unterstützender Therapie (negative Flüssigkeitsbilanz, eventuell Bauchlagerung) eine lebensbedrohliche Hypoxämie (PaO_2/FiO_2 < 80 mm Hg) besteht. Bei manchen Patienten wird die ECMO als „Rescue"-Verfahren eingesetzt, wenn eine Sicherung des Gasaustausches konventionell nicht möglich ist und sich eine progrediente hämodynamische Instabilität entwickelt. Bei anderen Patienten ist der nötige Gasaustausch nur durch eine aggressive, nichtprotektive Beatmung (Inspirationsdruck > 32 cm H_2O, FiO_2 > 0,9, Tidalvolumen > 8 mL/kg Idealkörpergewicht) zu erreichen. Dann ist der frühe Einsatz einer extrakorporalen Unterstützung zu diskutieren, da eine weitere kritische Verschlechterung durch Zunahme des beatmungsassoziierten Lungenschadens zu befürchten ist (11–13).

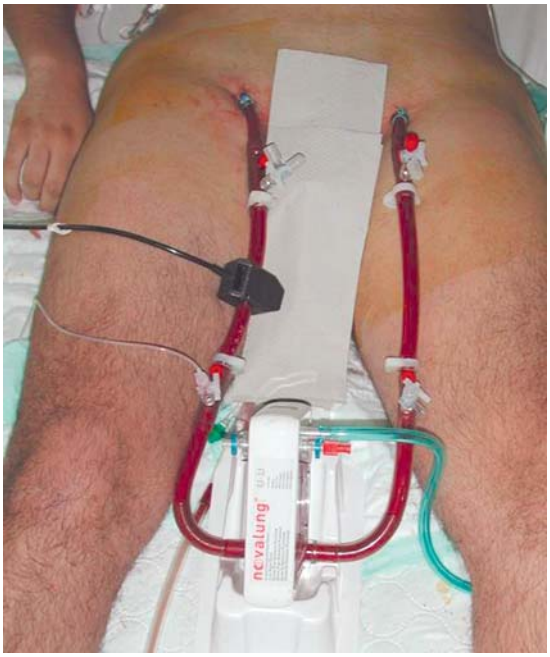


Abbildung 2: Interventional Lung Assist zur Kohlendioxidelimination

Kontraindikation

Als wesentliche Kontraindikation sind eine nichttherapierbare Grunderkrankung sowie ein kardiogener Schock zu nennen. Bei letzterem kann ein veno-arterielles ECLS-Verfahren („extracorporeal life support") erwogen werden. In der Indikationsstellung ist zu berücksichtigen, dass eine ECMO keine kausale Therapie darstellt, sondern vorübergehend den Gastransfer stabilisiert, eine protektive Beatmung ermöglicht und hilft, Zeit zu gewinnen, die gegebenenfalls für die Lungenheilung nötig ist. Als Kontraindikation wird daher auch eine terminale Lungenerkran-

KASTEN 2

Indikation zur vv-ECMO Therapie (Universitätsklinikum Regensburg)

1. Potenziell therapierbare Grundkrankheit oder zeitnahe Option einer Lungentransplantation

2. „Rescue"-Indikation
lebensbedrohliches hypoxämisches Lungenversagen (PaO_2/FiO_2 < 65 mm Hg, PIP > 35 cm H_2O, arterieller pH < 7,25) und progrediente hämodynamische Instabilität

3. „non-Rescue"-Indikation (ECMO „frühtherapeutisch" erwägen)
lebensnotwendiger Gasaustausch nur unter aggressiver, nichtprotektiver Beatmung erreichbar (PIP > 32 cm H_2O, FiO_2 > 0,9, TV > 6 mL/kg KG_{ideal}) trotz Optimierung aller konventioneller Möglichkeiten, keine Besserung innerhalb von 12–24 Stunden

4. Ausschluss von Kontraindikationen
– kardiogener Schock
– terminale Lungenerkrankung ohne Aussicht auf zeitnahe Transplantation
– Leberzirrhose > Child A (relativ)
– terminales Nierenversagen (relativ)
– Alter > 75 Jahre (relativ)

vv-ECMO = veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion; PIP = positiver endinspiratorischer Beatmungsdruck; TV = Atemzugvolumen; KG_{ideal} = ideales Körpergewicht

kung ohne Aussicht auf zeitnahe Lungentransplantation angesehen. Eine vorausgehende Langzeitbeatmung sowie Begleiterkrankungen, wie eine Leberzirrhose oder ein chronisches terminales Nierenversagen, verschlechtern die Prognose erheblich und müssen bei der Indikationsstellung mitberücksichtigt werden. Bei schwerwiegenden Gründen, die gegen eine Antikoagulation sprechen, ist eine längerfristige extrakorporale Lungenunterstützung nicht möglich beziehungsweise sorgfältig abzuwägen *(Kasten 2)*.

Pumpenfreie extrakorporale Unterstützung

Indikation und Kontraindikation

Die schwere respiratorische Azidose (pH < 7,20), die bedrohliche Auswirkungen für die Vitalfunktionen nach sich zieht und durch herkömmliche Therapieverfahren nicht beherrschbar ist, stellt die Indikation für den Einsatz des iLA dar. Die Kapazität des Systems, Sauerstoff zu transferieren, ist physikalisch begrenzt und erreicht allenfalls 10–15 % des Sauerstoffgesamtverbrauches (14). Daher ist eine schwere Hypoxämie eine Kontraindikation für dessen Einsatz; in diesem Fall ist eine ECMO indiziert. Eine höhergradige Einschränkung der kardialen Pumpfunktion oder eine fortgeschrittene arterielle Gefäßkrankheit sind ebenfalls als Kontraindikationen zu nennen.

Effektivität moderner Lungenunterstützungsverfahren

Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung

Moderne pumpengetriebene Lungenunterstützungsverfahren weisen eine hocheffektive extrakorporale Sauerstoff- und Kohlendioxidtransferleistung auf. Eine Auswertung der eigenen Patientendaten zeigt, dass durch Initiierung der ECMO eine sofortige Verbesserung der Oxygenierung sowie eine Normalisierung der Hyperkapnie ermöglicht wird *(Grafik 1)*. Konsekutiv kann die Beatmungsinvasivität reduziert werden: Das Tidalvolumen wurde von 7,0 (6,0–8,4) mL/kg Idealkörpergewicht vor ECMO auf 4,1 (3,4–5,4) mL/kg an Tag 1 vermindert ($p < 0,001$) *(Grafik 1)*. Der Beatmungsspitzendruck und die inspiratorische Sauerstoffkonzentration wurden innerhalb eines Tages signifikant abgesenkt. Gleichzeitig kam es meist zu einer raschen hämodynamischen Stabilisierung.

Am Universitätsklinikum Regensburg wurden von Januar 2006 bis Juli 2012 insgesamt 266 erwachsene Patienten (Alter 48 +/– 17 Jahre) mit schwerem Lungenversagen mit einer vv-ECMO behandelt. Davon konnten 186 (70 %) von der ECMO entwöhnt werden; 80 (30 %) starben während der ECMO-Behandlung, meist wegen Multiorganversagen. Von den Patienten, die erfolgreich entwöhnt worden waren, starben 28 (11 %) noch während des stationären Aufenthaltes. 158 Patienten (59 %) überlebten und wurden aus dem Krankenhaus entlassen. Die mittlere Zeit an ECMO betrug 12 ± 10 Tage.

Verfolgt man die Entwicklung der Sterblichkeitsrate über die Jahre, zeigt sich ein Trend zur Verbesserung des Überlebens mit 73 % im Jahr 2011 *(Grafik 2)*, resultierend aus der zunehmenden Erfahrung mit extrakorporalen Unterstützungsverfahren. Überlebende Patienten waren jünger, hatten einen niedrigeren SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)-Score, seltener Nierenversagen sowie ein geringeres Atemminutenvolumen vor ECMO (15).

In den letzten Jahren wurden mehrere Fallserien publiziert, die die Ergebnisse moderner ECMO-Ver-

fahren an erwachsenen Patienten beschreiben. Viele Zentren setzten ECMO-Systeme weltweit während der H1N1-Influenza-A-Pandemie bei foudroyantem Lungenversagen ein. Berichtete Überlebensraten von 75 % in der ersten Publikation aus Australien (16) wurden durch die Erfahrungen anderer Zentren bestätigt (Überleben 68–71 %) (17–19).

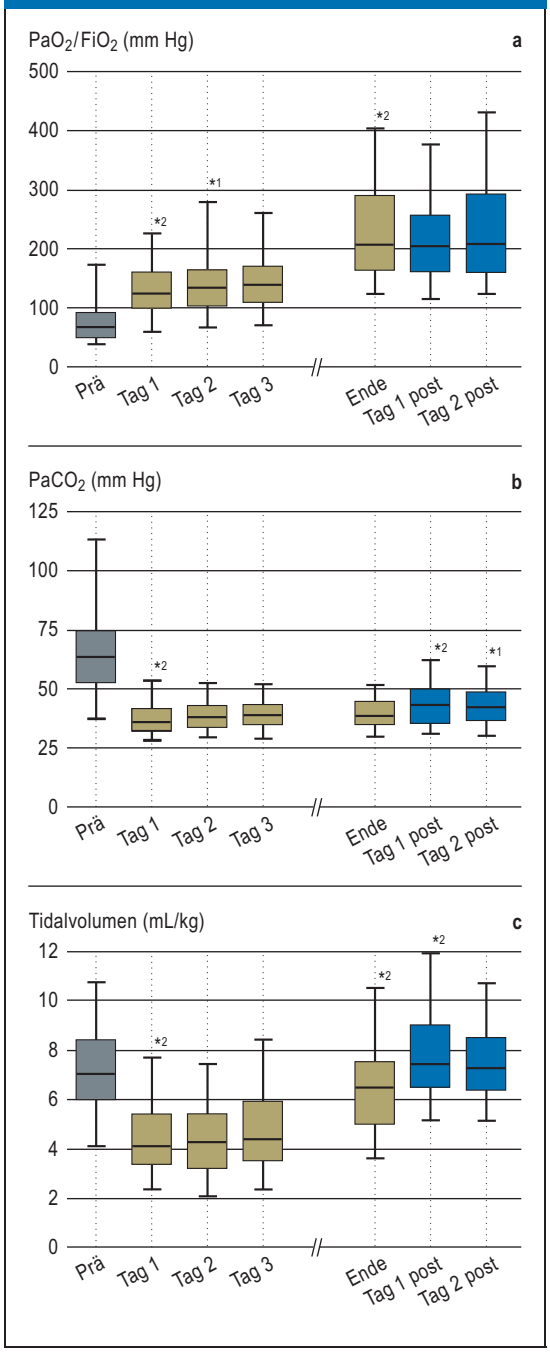
Im Vergleich dazu wurden mit ECMO-Systemen der ersten Generation in einigen Publikationen größerer Fallserien (> 30 Patienten) Überlebensraten von 52–63 % erzielt (20–25). Das Register der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) von 1986–2006 (1 473 Patienten, mittleres Alter 34 Jahre) gibt ein Überleben von 50 % an (26).

Der CESAR-Trial, 2009 publiziert, ist die bislang einzige randomisierte kontrollierte Studie an Erwachsenen mit neueren ECMO-Systemen (27). 180 Patienten mit schwerem Lungenversagen waren der ECMO-Gruppe oder einer Kontrollgruppe mit konventioneller Ventilation zugeteilt worden. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Lung-Injury-Score > 3,0 oder einer unkompensierten Hyperkapnie mit einem pH < 7,2. Der primäre Endpunkt „Tod oder schwere Behinderung nach 6 Monaten“ wurde in der ECMO-Gruppe bei 37 %, in der Kontrollgruppe bei 53 % (p = 0,03) erreicht. Damit wurde erstmals an erwachsenen Patienten ein Vorteil zugunsten einer ECMO-Behandlung gezeigt. Allerdings wies das Design der Studie Mängel auf; unter anderem wird kritisiert, dass 22/90 Patienten zwar der ECMO-Gruppe zugeteilt wurden, jedoch aufgrund rascher Besserung oder Tod keine ECMO erhielten. Zudem wurden die Patienten der Kontrollgruppe nach individuellen Vorstellungen in den teilnehmenden Kliniken behandelt, weshalb nur in 70 % eine protektive Beatmung durchgeführt wurde. Alle Patienten der ECMO-Gruppe wurden für die Intervention nach Leicester/UK gebracht, so dass zudem ein Bias durch die Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum anzunehmen ist.

Interventional Lung Assist

Die pumpenfreie iLA-Technik wird heute in der Intensivmedizin bei Patienten angewendet, die eine schwere respiratorische Azidose aufweisen. Der bislang größte Erfahrungsbericht über 90 Patienten mit ARDS wurde 2006 von Bein et al. publiziert (28). Durch das iLA wurden durchschnittlich 50 % des produzierten CO_2 eliminiert, wodurch es zu einer raschen Normalisierung des pH-Werts kam. Parallel wurde eine leichte Verbesserung des PaO_2 nachgewiesen. Das Überleben bis zur Klinikentlassung betrug 41,2 %. Kleinere Fallserien und Kasuistiken beschreiben die Anwendung des iLA bei Schädelhirntrauma (29), Status asthmaticus (30) und als Bridging zur Lungentransplantation (31). Vor kurzem wurde eine erste prospektive randomisierte multizentrische Studie („XtraVent“) abgeschlossen, die eine konventionelle protektive Beatmung mit einer extrakorporalen Kohlendioxidelimination kombiniert mit sehr kleinen Tidalvolumina verglich. Die Ergebnisse bezüglich Beatmungsdauer und Letalität bleiben abzuwarten, bevor eine präzisere Wertung des iLA-Verfahrens möglich ist.

GRAFIK 1

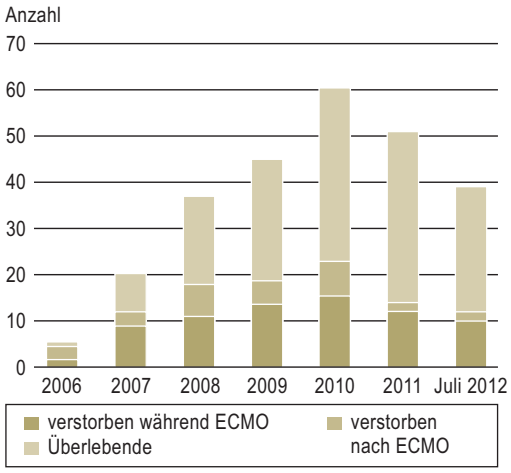


Oxygenierung (PaO_2/FiO_2), $PaCO_2$ und Tidalvolumen (bezogen auf das berechnete Idealkörpergewicht [„predicted body weight“]), vor (grau), während (olivegrün) und nach ECMO (blau) ($^{*1}p < 0,05$, $^{*2}p < 0,001$, jeweils auf den Vorwert bezogen); PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion; $PaCO_2$ = arterieller Kohlendioxidpartialdruck; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

Nebenwirkungen und Risiken

Trotz Verkleinerung und optimiertem Design bleiben extrakorporale Lungenunterstützungssysteme invasive Verfahren mit möglicherweise lebensbedrohlichen Komplikationen, die bei kritisch kranken Patienten angewendet werden. Verlässliche Daten zu

GRAFIK 2



Überleben, Sterben nach Entwöhnung von ECMO und Sterben während ECMO-Behandlung Universitätsklinikum Regensburg von 2006 bis Juli 2012 (n = 266); ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung

KASTEN 3

Risiken und Komplikationen

- **Vaskulär:**
  - Gefäßverletzung, Blutung
  - venös: Thrombose und Embolie
  - arteriell: Ischämie, Kompartmentsyndrom, Embolie
- **Mechanisch:**
  - Gerinnselbildung im System, Oxygenatorthrombose
  - Hämolyse
  - Diskonnektion und Kanülendislokation
  - Infektion
- **Systemisch:**
  - Thrombozytendepletion
  - Blutung
  - möglicherweise Aktivierung der Gerinnungs- und Inflammationskaskaden
  - möglicherweise erhöhtes Risiko für Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Komplikationsraten findet man in der Literatur wenig; ein Überblick aus dem ELSO-Register ist bei Brodie et al. wiedergegeben (11).

Im Einzelnen ist zu unterscheiden zwischen Kanülen-assoziierten vaskulären Komplikationen und ECMO-bedingten Risiken, entweder technischer Art oder mit systemischen Auswirkungen auf den Patienten *(Kasten 3)*.

Bei der Kanülenanlage kann es zu Gefäßverletzungen mit schwerer Blutung kommen, bei arterieller Kanülierung (iLA-System) kann eine periphere Ischämie auftreten. Durch die Einführung kleinerer Kanülen ist die Inzidenz einer Beinischämie deutlich reduziert worden und liegt bei etwa 8 % (32). Die Häufigkeit venöser Thrombosen im kanülierten Gefäß ist nicht genau bekannt; die Gefahr ist jedoch nicht unerheblich und liegt nach eigener Erfahrung bei mehr als 10 %.

In der Vergangenheit beobachtete technische Probleme wie eine Plasmaleckage oder eine Schlauchruptur treten heute praktisch nicht mehr auf. Bei einem Teil der Patienten muss, vor allem bei längerer Therapiedauer, der Oxygenator wegen progredienter Thrombosierung gewechselt werden. Im eigenen Patientenkollektiv war dies bei 27 % der Patienten nötig. Wird eine zunehmende Hämolyse beobachtet, muss nach Systemkomplikationen – wie zum Beispiel einer Teilthrombose des Oxygenators oder eines Thrombus im Pumpenkopf – gesucht werden.

Wegen besserer Biokompatibilität moderner Systeme kann die Intensität der systemischen Antikoagulation reduziert werden, daher sind letale Blutungskomplikationen sehr selten. Dennoch weisen Patienten an ECMO oft eine stärkere Blutungsneigung auf, weshalb die individuell gesteuerte Antikoagulation engmaschig kontrolliert werden muss. Auch ein Thrombozytenabfall ist unter ECMO oft zu beobachten. Inwiefern mit einer heparin-induzierten Thrombozytopenie häufiger gerechnet werden muss, und ob eine systemische Aktivierung von Gerinnungs- und Inflammationskaskaden induziert wird, wird derzeit diskutiert.

Diskussion

Die Wiederentdeckung der ECMO-Verfahren wurde vor allem ausgelöst durch grundlegende technische Weiterentwicklungen der Membranoxygenatoren und Pumpensysteme – und der damit einhergehenden konsekutiven Verbesserung der Bioverträglichkeit –, so dass Effektivität und Komplikationsraten moderner Systeme wesentlich günstiger sind als bei ECMO-Systemen der ersten Generation. Kompaktes Design mit geringer Fremdoberfläche, plasmadichte Gasaustauschfasern und strömungsoptimierte Blutpumpen mit guter Langzeitfunktion verringern das Blutzelltrauma entscheidend, wodurch Langzeitanwendungen über Wochen möglich werden.

Moderne Oxygenatoren verfügen über einen exzellenten Gastransfer, so dass die Oxygenierung der Patienten rasch gesichert werden kann. Gleichzeitig wird Kohlendioxid effektiv eliminiert, wodurch es möglich ist, die Atemminutenventilation der nativen Lunge unmittelbar zu reduzieren. Bei einem Blutfluss von 2,8 L/min werden durch die ECMO mehr als 50 % des Sauerstoffverbrauchs und etwa zwei Drittel der Kohlendioxidelimination übernommen (33). Falls nötig, kann durch einen größeren Blutfluss, der aber potenziell mit mehr Komplikationen einhergeht, ein höherer Anteil des Sauerstoffbedarfes von mehr als 80 % substituiert werden.

Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren stellen Therapieverfahren neben anderen in der Behandlung des schweren Lungenversagens in speziali-

sierten Zentren dar. Während einerseits die Effektivität des Verfahrens in Bezug auf den Gastransfer gut belegt ist, muss andererseits ein hohes Maß an Aufmerksamkeit auf potenziell gravierende Komplikationen gerichtet werden. Technische oder klinische Probleme können akut lebensbedrohlich sein, so dass Erfahrung und interdisziplinäre Zusammenarbeit wesentlich sind. In Deutschland haben sich mehr als 50 Kliniken in einem ARDS-Netzwerk organisiert, um die Behandlung des ARDS gemeinsam zu optimieren und die Verfügbarkeit einer ECMO-Therapie online wiederzugeben (34).

Die wissenschaftliche Literatur zur Anwendung moderner Lungenunterstützungssysteme bei Erwachsenen reicht aktuell noch nicht aus, um ihren Stellenwert unzweifelhaft einzuordnen. Lediglich eine randomisierte Studie ist publiziert; ein Cochrane-Review liegt zu diesem Thema nicht vor. Wenngleich der CESAR-Trial ein besseres Überleben ohne schwere Behinderung in der ECMO-Gruppe zeigte (27), wurden die Ergebnisse, wie oben diskutiert, in Frage gestellt. Eine weitere randomisierte Studie (EOLIA-Trial) wurde kürzlich in Frankreich gestartet. 2011 wurde eine Matched-pair-Analyse aus Großbritannien veröffentlicht, die eine Halbierung der Letalität bei schwerer H1N1-Influenza-A-Infektion durch den Einsatz von ECMO zeigte (23,7 % versus 52,5 %) (19). Auch hier erfolgte der Transport der Patienten in spezialisierte Zentren. Dies belegt, dass bei kritisch instabilen Patienten zur Sicherung der Transportfähigkeit nötigenfalls das ECMO-System durch ein erfahrenes mobiles Team vor Ort implantiert werden sollte (im eigenen Kollektiv > 100 Patienten).

Zunehmend werden extrakorporale Verfahren in der Intensivmedizin eingesetzt, um ein hyperkapnisches Lungenversagen zu therapieren. In Deutschland wird derzeit überwiegend das iLA-System angewendet. Alternativ etablieren sich sogenannte „low flow"-vv-ECMO-Systeme mit kleineren Kanülen und Gasaustauschmodulen. Bei ausgewählten Patientengruppen, die nach Intubation eine erhebliche Sterblichkeitsrate aufweisen, werden vereinzelt extrakorporale Verfahren angewendet, um die invasive Beatmung zu vermeiden (35–37). Bislang steht der Nachweis, dass extrakorporale Kohlendioxidelimination das Überleben verbessert oder die Beatmungsdauer verringert, aus.

Resümee

Durch eine vv-ECMO kann bei schwerem Lungenversagen mit lebensbedrohender Hypoxie der Gastransfer rasch sichergestellt werden. Von entscheidender Bedeutung ist die Realisierung einer protektiven Beatmung durch ECMO mit kleinen Tidalvolumina, reduziertem Beatmungsdruck und angepasster inspiratorischer Sauerstoffkonzentration. Hierdurch kann der beatmungsinduzierte Lungenschaden begrenzt und das Überleben des Patienten günstig beeinflusst werden.

KERNAUSSAGEN

- Moderne Systeme der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) können bei schwerstem Lungenversagen den lebensnotwendigen Gasaustausch rasch und effektiv sicherstellen.
- Extrakorporale Gasaustauschverfahren ermöglichen eine protektive Beatmung, so dass das Risiko einer beatmungsinduzierten Lungenschädigung vermindert wird.
- Infolge grundlegender technischer Verbesserungen während der letzten Jahre ist eine ausgeprägte Antikoagulation nicht mehr nötig, so dass im Vergleich mit ECMO-Systemen der ersten Generation Blutungskomplikationen wesentlich seltener auftreten.
- Mit Hilfe tragbarer, miniaturisierter ECMO-Systeme können kritisch kranke, instabile Patienten an ein spezialisiertes Zentrum verlegt werden.
- Da die extrakorporale Lungenunterstützung keine kausale Behandlung, sondern ein Überbrückungsverfahren darstellt, muss die zugrundeliegende Erkrankung potenziell therapierbar sein und die Indikation gezielt gestellt werden.

Danksagung
Die Autoren danken allen Mitarbeitern des Universitätsklinikums Regensburg, die sich wissenschaftlich und in der klinischen Anwendung mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren beschäftigen.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Matthias Lubnow, Herrn PD Dr. Christian Karagiannidis, Herrn Dr. Matthias Amann, Herrn Dr. Dirk Lunz, Herrn PD Dr. Daniele Camboni, Herrn Prof. Michael Hilker und Herrn Prof. Michael Pfeifer für ihren Einsatz in Transport und Behandlung kritisch kranker ECMO-Patienten.

Interessenkonflikt
PD Dr. Müller bekam Reisekostenunterstützung und Vortragshonorare von der Firma Maquet Cardiopulmonary, Rastatt.

Prof. Bein erhielt Honorare für Beratertätigkeit im Advisory Board und für Vorträge von der Firma Novalung, Heilbronn.

Herr Philipp bekam Honorare für Beratertätigkeit im Advisory Board von der Firma Maquet Cardiopulmonary, Rastatt.

Prof. Schmid erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung, wurde für Vorträge honoriert und bekam Studienunterstützung (Drittmittel) von der Firma Maquet Cardiopulmonary, Rastatt.

Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten
eingereicht: 20. 8. 2012, revidierte Fassung angenommen: 20. 12. 2012

LITERATUR

1. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al.: Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005; 353: 1685–93.
2. Villar J, Perez-Mendez L, Basaldua S, et al.: Age, plateau pressure and PaO2/FiO2 at ARDS onset predict outcome. Respir Care 2011; 56: 420–8.
3. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS: Outcomes of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in elderly patients. J Trauma 2007; 63: 344–50.
4. Vasilyev S, Schaap RN, Mortensen JD: Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units: an international, multicenter, prospective survey. Chest 1995; 107: 1083–8.

5. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. for the Mechanical Ventilation International Group. Airway pressure, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2005; 33: 21–30.
6. Plakati M, Hubmayr RD: The physical basis of ventilator-induced lung injury. Expert Rev Respir Med 2010; 4: 373–85.
7. Hill JD, O´Brien TG, Murray JJ, et al.: Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. N Engl J Med 1972; 286: 629–34.
8. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in severe respiratory failure. A randomised prospective study. JAMA 1979; 242: 2193–6.
9. Morris AH, Fallace CJ, Menlove RL, et al.: Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO_2 removal for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 295–305.
10. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342: 1301–8.
11. Brodie D, Bacchetta M: Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. N Engl J Med 2011; 365: 1905–14.
12. Combes A, Bacchetta M, Brodie D, Müller T, Pellegrino V: Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. Curr Opin Crit Care 2012; 18: 99–104.
13. Extracorporeal Life Support Organization: Guidelines. www.elsonet.org/index.php/resources/guidelines.html (last accessed on 20 January 2013).
14. Müller T, Lubnow M, Philipp A, et al.: Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. Eur Respir J 2009; 33: 551–8.
15. Schmid C, Philipp A, Hilker M, et al.: Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. J Heart Lung Transpl 2012; 31: 9–15.
16. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investiagtors, Davies A, Jones D, Bailey M, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA 2009; 302: 1888–95.
17. Extracorporeal Life Support Organization: H1N1 Registry. www.elsonet.org/index.php/registry/h1n1-registry.html (last accessed on 20 January 2013)
18. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al.: The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. Intensive Care Med 2011; 37: 1447–57.
19. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al.: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1). JAMA 2011; 306: 1659–68.
20. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, et al.: Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO_2 removal in severe acute respiratory failure. JAMA 1986; 256: 881–6.
21. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al.: Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. Ann Surg 2004; 240: 595–607.
22. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK: Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. Chest 1997; 112: 759–64.
23. Lewandowski K, Roissaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H: High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. Intensive Care Med 1997; 23: 819–35.
24. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A: Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. Am J Surg 2000; 180: 144–54.
25. Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J: Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange. Intensive Care Med 2006; 32: 1627–31.
26. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL: Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. Intensive Care Med 2009; 35: 2105–14.
27. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al.: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1351–63.
28. Bein T, Weber F, Philipp A, et al.: A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. Crit Care Med 2006; 34: 1372–7.
29. Bein T, Scherer MN, Philipp A, Weber F, Woertgen C: Pumpless extracorporeal lung assist (pECLA) in patients with acute respiratory distress syndrome and severe brain injury. J Trauma 2005; 58: 1294–7.
30. Elliot SC, Paramasivam K, Oram J, Bodenham AR, Howell SJ, Mallick A: Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. Crit Care Med 2007; 35: 945–8.
31. Fischer F, Simon AR, Welte T, et al.: Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 719–23.
32. Zimmermann M, Bein T, Arlt M, et al.: Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. Crit Care 2009; 13: R10.
33. Müller T, Philipp A, Luchner A, et al.: A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure. Crit Care 2009; 13: R205.
34. ARDS Netzwerk Deutschland. Freie Kapazitäten. www.ARDSnetwork.de/Kapazitäten im Netzwerk.html (last accessed on 20 January 2013)
35. Kluge S, Braune SA, Engel M, et al.: Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. Intensive Care Med 2012; 38: 1632–9.
36. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 763–8.
37. Wiesner O, Hadem J, Sommer W, et al.: Extracorporeal membrane oxygenation in a nonintubated patient with acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J 2012; 40: 1296–8.
38. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818–24.
39. The ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012; 307: 2526–33.

Anschrift für die Verfasser
PD Dr. med. Thomas Müller
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg
thomas.mueller@klinik.uni-regensburg.de

Zitierweise
Müller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G:
Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults—
a treatment rediscovered. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(10): 159–66.
DOI: 10.3238/arztebl.2013.0159

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de