

Extrakorporale Membranoxygenierung bei erwachsenen Patienten mit septischem Schock

Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with septic shock

B. Friedrichson¹ · J. Fichte² · N. Banjas³ · M. Schütz² · H.-B. Hopf²

Zusammenfassung

Hintergrund: Die supportive Therapie mittels Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bei erwachsenen Patienten im septischen Schock wird kontrovers diskutiert.

Methoden: Wir untersuchten die Daten aller Patienten mit septischem Schock, welche mit einer ECMO in der Abteilung für Anästhesie und Perioperative Medizin in der Asklepios Klinik in Langen zwischen 2011 und 2016 behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Krankenhaussterblichkeit. Die folgenden Variablen wurden untersucht: Alter, ECMO-Modus, Demographie, Komorbiditäten, Art der Infektion, Erregertyp, SAPS II, SOFA Score, pre-ECMO pH-Wert, Laktatwert, Basenexzess, Noradrenalindosis und PaO₂/FiO₂ bei Beginn der ECMO-Therapie.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 36 Patienten mit einem medianen Alter von 57 Jahren (25. bis 75. Perzentile 47–71,5 Jahre) untersucht. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 58%. Die häufigsten Infektionsorte waren Lunge (75%) und Abdomen (19%). Die einzige signifikante Variable für das Krankenhausüberleben war das Alter: Ein Cut-off-Wert von 59 Jahren (Fläche unter der Kurve (AUC) 0,83, p<0,001) diskriminierte am besten zwischen Krankenhausüberlebenden und Verstorbenen.

Zusammenfassung: Die Krankenhaussterblichkeit unserer Patienten betrug 58%. Nur ein Alter >59 Jahre war prädiktiv für die Krankenhaussterblichkeit.

Summary

Background: In adult patients suffering from septic shock, supportive therapy with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is still controversially discussed and only few data have been published on this subject.

Methods: We retrieved the records of all septic shock patients treated with ECMO in the Department of Anesthesia and Perioperative Medicine of the Asklepios Klinik in Langen between 2011 and 2016. The primary endpoint was survival at the time of hospital discharge. The following variables were analysed: Age, ECMO mode, demographics, comorbidities, source of infection, type of pathogen, SAPS II, SOFA score, pre-ECMO pH-value, lactate value, base excess, norepinephrine dose and PaO₂/FiO₂ at onset of ECMO treatment.

Results: A total of 36 patients with a median age of 57 years (25th to 75th percentile 47–71,5) were analysed. The overall survival at hospital discharge was 42%. The main site of infection was the lung (75%), followed by the abdomen (19%). Only age was a predictor of hospital mortality. The optimal cut-off value for hospital survival was an age of 59 years (area under the curve (AUC) 0.83, p<0,001).

Conclusions: The overall survival rate to hospital discharge remains low. In our patients with refractory septic shock, we could not find any predictors of hospital mortality except for an age older than 59 years.

- 1 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt am Main
- 2 Abteilung für Anästhesie und Perioperative Medizin, Asklepios Klinik Langen
- 3 Abteilung für Viszeral- und Thoraxchirurgie, Asklepios Klinik Langen

Schlüsselwörter

Septischer Schock – Extrakorporale Membranoxygenierung – Erwachsene

Keywords

Septic Shock – Extracorporeal Membrane Oxygenation – Adults

Einleitung

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist beim akuten Atemnotsyndrom (ARDS) und beim kardiogenen Schock eine etablierte Therapieoption [1]. Beim ARDS kann mit Hilfe einer venösen (VV) ECMO eine Decarboxylierung und Oxygenierung des Blutes erfolgen. Eine VV-ECMO bietet keine kardiale Unterstützung und ist abhängig von einem ausreichenden Herzzeitvolumen (HZV). Kommt es im Rahmen eines ARDS zu einem Cor Pulmonale mit Rechtsherzversagen aufgrund einer zunehmenden Gewebshypoxie und daraus reflektorischer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes, kann mit Hilfe einer venoarteriellen ECMO (sog. ECLS, Extracorporeal Life Support) die kardiale Dysfunktion überbrückt werden [2]. Beim kardiogenen Schock, welcher als Pumpversagen des Herzmuskels und daraus folgender Gewebshypoxie definiert ist, kommt es zu einem Linksherzversagen, welches ebenfalls mit einem ECLS therapiert werden kann [3].

Beim septischen Schock kommt es zu zwei unterschiedlichen hämodynamischen Veränderungen, dem hyperdynamen und hypodynamen Schock. Während der hyperdynamen Schock durch ein gesteigertes HZV bei gleichzeitig gestörter Sauerstoffausschöpfung gekennzeichnet ist, ist der hypodynamen Schock durch ein erniedrigtes HZV gekennzeichnet. Im Rahmen der Sepsis kann es zusätzlich zu einer reversiblen septischen Kardiomyopathie kommen, d.h. eine passagere Verminderung der Ejektionsfraktion ohne morphologisches Korrelat [4]. Die Ursachen hierfür sind jedoch nicht abschließend geklärt. Bei Neugeborenen und Kindern mit schwerer Sepsis ist ECMO eine etablierte Rescue-Therapie [5]. Ob diese Therapieoption bei erwachsenen Patienten mit septischem Schock sinnvoll sein könnte, wird kontrovers diskutiert. Wenige kleine retrospektive Single-Center-Studien sind bis heute publiziert. Die Letalität in diesen Studien war mit 64–93% enttäuschend hoch [6–10]. Bis dato identifizierte Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit sind: Alter >65 Jahre,

verlängerte Zeit von Krankenhausankunft bis zur ECMO-Anlage, hoher Simplified Acute Physiology-Score (SAPS II) und Reanimation [6–9]. In dieser Arbeit untersuchten wir Daten von Patienten, welche im refraktären septischen Schock eine ECMO erhalten haben, um die bisherigen Ergebnisse zu bestätigen und mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, die mit einem schlechten Outcome verbunden sind.

Patienten und Methoden

Wir überprüften retrospektiv Daten von allen Patienten, die mit einer ECMO zwischen 2011 und 2016 in der Asklepios Klinik in Langen therapiert wurden. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die älter als 18 Jahre waren und mit einer venoarteriellen (VA), venovenoarteriellen (VVA) ECLS oder venösen (VV) ECMO im Rahmen eines infektionsbezogenen ARDS oder schweren septischen Schocks, welcher refraktär auf eine konventionelle Therapie war, behandelt wurden. Der primäre Endpunkt war die Krankenhaussterblichkeit.

Die Sepsis wurde gemäß den Definitionen der Dritten Internationalen Konsensus-Konferenz für Sepsis und septischen Schock als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion definiert, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wurde. Der septische Schock ist danach definiert als eine Untergruppe der Sepsis, bei der besonders tiefgreifende Kreislauf-, Zell- und Stoffwechsellanomalien mit einem erheblich erhöhten Mortalitätsrisiko (>40%) verbunden sind [11].

Die ECMO-Kanülierung wurde durch unser Intensivteam durchgeführt. Die Indikationen für den VA-/VVA-ECLS-Modus waren ein mittlerer arterieller Druck (MAD) <65 mmHg oder eine progressive Laktatazidose und Endorganfunktionsstörungen trotz ausreichender Flüssigkeitsgabe und kontinuierlicher Infusion von Noradrenalin ($\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Der VV-ECMO-Modus wurde gemäß der „Berliner Definition“ von ARDS für ein infektionsbedingtes, therapierefraktäres akutes respiratorisches Versagen mit

einem Horowitz-Index (Verhältnis des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zur inspirierten Sauerstofffraktion) von weniger als 100 bei maschineller Beatmung mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von >5 mmHg verwendet [12]. Eine Bauchlagerung wurde aufgrund des manifesten Schocks nicht durchgeführt. Die endgültige Entscheidung für die ECMO-Anlage – und welcher Modus zur Verwendung kam – lag in der Verantwortung des Intensivteams.

Alle Gefäßpunktionen und Kanülierungen erfolgten unter sonographischer Kontrolle. Für den VA-ECLS-Modus war die arterielle Kanülierungsseite bei allen Patienten die Arteria femoralis. Die Kanülengröße betrug entweder 15F oder 17F, abhängig von dem ultraschallgestützt ermittelten Gefäßdurchmesser. Um eine Beinischämie zu verhindern, wurde standardmäßig ein Bypass zur arteriellen Versorgung des Beines angelegt. Die venöse Kanülierungsseite war die rechte Vena jugularis interna oder Vena femoralis. Für eine VVA-ECLS wurde für die venöse Kanülierung die rechte Vena jugularis interna oder Vena femoralis verwendet. Im VV-ECMO-Modus wurde eine Vena femoralis und die rechte Vena jugularis interna bzw. bei Verwendung einer AVALON-Kanüle die rechte Vena jugularis interna kanüliert.

Statistik

Die Normalverteilung der Daten wurde unter Verwendung des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests ermittelt. Kontinuierliche Variablen wurden als Median, 25. bis 75. Perzentile, dargestellt und unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Kategorische Variablen wurden nach Häufigkeit, Prozentsatz und unter Verwendung des χ^2 -Tests oder des Fisher-Exakt-Tests dargestellt. Alle Tests sind zweiseitig. Die Receiver-Operating-Characteristic-Kurve wurde verwendet, um mit der Mortalität verbundene Risikofaktoren zu identifizieren. Die statistische Auswertung wurde mit BIAS für Windows Version 11.06 (epsilon-Verlag) erstellt.

Ergebnisse

36 Patienten (23 Männer, 13 Frauen) mit refraktärem septischen Schock waren mittels ECMO zwischen April 2011 und August 2016 in der Asklepios Klinik Langen behandelt worden. Eine Zusammenfassung der klinischen und demographischen Charakterisierung ist in Tabelle 1 dargestellt. Wir kategorisierten die Patienten als Überlebende (n=15; 42%) oder Nicht-Überlebende (n=21; 58%), basierend auf dem Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Das mediane Alter der Patienten lag bei 57 Jahren (25. bis 75. Perzentile 47–72 Jahre). Die häufigsten Begleiterkrankungen waren chronische Lungenerkrankungen (15; 42%), arterielle Hypertonie (18; 50%), Diabetes mellitus (7; 19%) und koronare Herzerkrankungen (5; 14%). Mit Ausnahme der Inzidenz an arterieller Hypertonie konnten keine Unterschiede bezüglich der Begleiterkrankungen festgestellt werden. 17 Patienten wurden mit einer VVA-, 1 mit einer VA-ECLS, 18 mit einer VV-ECMO behandelt. Die Patienten mit VVA- und VA-ECLS wurden zu einer Gruppe ECLS zusammengefasst.

Häufigste Infektionsherde waren Lunge (27; 75%) und Abdomen (7; 19%). Die Infektionen waren meist bakteriell, 13 (36%) waren grampositiv und 11 (31%) gramnegativ. Bei 4 (11%) Patienten wurden mehrere Krankheitserreger isoliert. Kein Erreger konnte bei 11 (31%) Patienten gefunden werden.

Tabelle 2 zeigt die klinischen Parameter vor Beginn der ECMO. Der Sequential Organ Failure Assessment-Score (SOFA) betrug 9 (25. bis 75. Perzentile 6–12) und der Simplified Acute Physiological Score II (SAPS II) 51 (25. bis 75. Perzentil 37–69). 4 Patienten wurden während der Implantation der ECLS reanimiert, 3 von ihnen überlebten.

Tabelle 3 zeigt den Vergleich der klinischen Variablen vor Beginn entweder einer ECLS oder einer VV-ECMO. SOFA- und SAPS-II-Score waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Patienten, die mit einer ECLS behandelt

Tabelle 1

Klinische Merkmale der Studienpopulation nach Überleben bei Krankenhausentlassung.

Variablen	Alle Patienten (n=36)	Nicht-Überlebende (n=21)	Überlebende (n=15)	p-Wert
Alter	57 (47–71,75)	69 (55,5–74)	52 (36–55)	<0,001
Geschlecht	23 (63,9)	15 (71,4)	8 (53,3)	0,456
ECMO Modus				
venovenös	18 (50)	10 (47,7)	8 (53,3)	1
venoarteriell/ venovenarteriell	18 (50)	11 (52,4)	7 (46,7)	1
Begleiterkrankungen				
aktives Tumorleiden	1 (2,8)	1 (4,8)	0 (0)	1
Autoimmunerkrankung	2 (5,6)	1 (4,8)	1 (6,7)	1
chronische Nieren- erkrankung	5 (13,9)	4 (19)	1 (6,7)	0,365
chronische Lungen- erkrankung	15 (41,7)	8 (38,1)	7 (46,7)	0,960
koronare Gefäß- erkrankung	5 (13,9)	3 (14,3)	2 (13,3)	1
Diabetes mellitus	7 (19,4)	3 (14,3)	4 (26,7)	0,430
Bluthochdruck	18 (50)	14 (66,7)	4 (26,7)	0,028
Infektionsstelle				
intraabdominal	7 (19,4)	5 (23,8)	2 (13,3)	0,674
Myokarditis	1 (2,8)	0 (0)	1 (6,7)	0,410
Lunge	27 (75)	16 (76,2)	11 (73,3)	1
Haut/Weichteile	2 (5,6)	1 (4,8)	1 (6,7)	1
Erregertyp				
grampositiv	13 (36,1)	5 (23,8)	8 (53,3)	0,617
gramnegativ	11 (30,6)	4 (19)	7 (46,7)	0,477
Fungi	4 (11,1)	2 (9,5)	2 (13,3)	0,858
Virus	2 (5,6)	1 (4,8)	1 (6,7)	1
polymicrobiell	4 (11,1)	1 (4,8)	3 (20)	0,370
unbekannt	11 (30,6)	5 (23,8)	6 (40)	0,501

Werte sind als Median (25.–75. Perzentile) oder n (%) angegeben.

Tabelle 2

Klinische Parameter vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung.

Variablen	Alle Patienten (n=36)	Nicht-Überlebende (n=21)	Überlebende (n=15)	p-Wert
SOFA	9 (6–12)	10 (6–12)	8 (6–13)	0,612
SAPS II	51 (37,25–68,5)	53 (41–68)	48 (34–74)	0,912
CPR	4 (11,1)	1 (4,8)	3 (20)	0,287
pH	7,18 (7,07–7,31)	7,18 (7,08–7,32)	7,19 (7,05–7,32)	0,629
Base Excess	-4,15 (-7,7–0,125)	-4,8 (-7,7–0,575)	-3,05 (-5,8–-1,3)	0,717
Laktat	23 (11,75–37,5)	25,5 (12,25–48)	12,5 (8,75–32)	0,169
PaO ₂ /FiO ₂	106,8 (67,6–148,2)	95,6 (60,3–133,7)	145 (83,8–173,3)	0,138
Noradrenalin (µg/kg/min)	0,333 (0,136–0,649)	0,343 (0,108–0,643)	0,323 (0,144–0,667)	0,775

Werte sind als Median (25.–75. Perzentile) oder n (%) angegeben. **SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment Score; **SAPS II**: Simplified Acute Physiology Score II; **CPR**: Herz-Lungen-Wiederbelebung.

wurden, hatten vor Beginn einen signifikant höheren Laktatwert (29,5 mg/dl) als in der VV-ECMO-Gruppe (12,5 mg/dl). Die klinischen und demographischen Merkmale zwischen der ECLS- und der VV-ECMO-Gruppe (Tab. 4) zeigten lediglich einen signifikanten Unterschied

beim Infektionsherd. Zwischen den Patienten mit ECLS- vs. denjenigen mit VV-ECMO-Modus fand sich kein Unterschied in der Krankenhaussterblichkeit.

Der optimale Cut-off-Wert des Patientenalters für die Vorhersage der Krankenhaussterblichkeit betrug 59 Jahre mit

einer Sensitivität von 71,4% und einer Spezifität von 86,7% (Abb. 1). Die AUC der Receiver Operating Characteristics-Analyse betrug 0,83 (95% Konfidenzintervall: 0,7 bis 0,97, $p < 0,001$) für das „Überlebensalter“ der Patienten.

Tabelle 3

ECLS vs. VV-ECMO. Klinische Parameter vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung.

Variablen	VA-ECLS (n=18)	VV-ECMO (n=18)	p-Wert
SOFA	9 (7–12,25)	8 (5–11,25)	0,115
SAPS II	47,5 (31,8–65,2)	66 (43,3–75,5)	0,352
CPR	2 (11,1)	2 (11,1)	1
pH	7,19 (7,09–7,27)	7,17 (7,07–7,38)	0,321
Base Excess	-4,7 (-7,975–-2,625)	-3,0 (-6,875–6,65)	0,053
Laktat (mg/dl)	29,5 (12,75–58,5)	12,5 (8,25–28,5)	0,018
PaO ₂ /FiO ₂	88,9 (62,8–144,6)	126,9 (97,9–194,6)	0,174
Noradrenalin (µg/kg/min)	0,497 (0,2258–0,684)	0,230 (0,128–0,551)	0,140

Tabelle 4

ECLS vs. VV-ECMO. Klinische Charakteristik von den zwei Untersuchungsgruppen.

Variablen	VA-ECLS (n=18)	VV-ECMO (n=18)	p-Wert
Alter	55,5 (47–72,25)	58,5 (44,25–71,75)	0,741
Geschlecht	13 (72,2)	10 (55,6)	0,488
Begleiterkrankungen			
aktives Tumorleiden	0 (0)	0 (0)	0,486
Autoimmunerkrankung	0 (0)	1 (5,6)	0,486
chronische Nierenerkrankung	1 (5,6)	1 (5,6)	0,338
chronische Lungenerkrankung	4 (22,2)	7 (38,9)	0,057
koronare Gefäßerkrankung	3 (16,7)	2 (11,1)	0,658
Diabetes mellitus	3 (16,7)	4 (22,2)	1
Bluthochdruck	10 (55,6)	4 (22,2)	0,608
Infektionsstelle			
intraabdominal	7 (38,9)	0 (0)	0,008
Myokarditis	1 (5,6)	0 (0)	1
Lunge	10 (55,6)	17 (94,4)	0,018
Haut/Weichteile	1 (5,6)	1 (5,6)	1
Erregertyp			
grampositiv	7 (38,9)	6 (33,3)	1
gramnegativ	3 (16,7)	6 (33,3)	0,443
Fungi	1 (5,6)	3 (16,7)	0,603
Virus	1 (5,6)	1 (5,6)	1
polymicrobiell	1 (5,6)	3 (16,7)	0,603
unbekannt	7 (38,9)	4 (22,2)	0,469

Werte sind als Median (25.–75. Perzentile) oder n (%) angegeben.

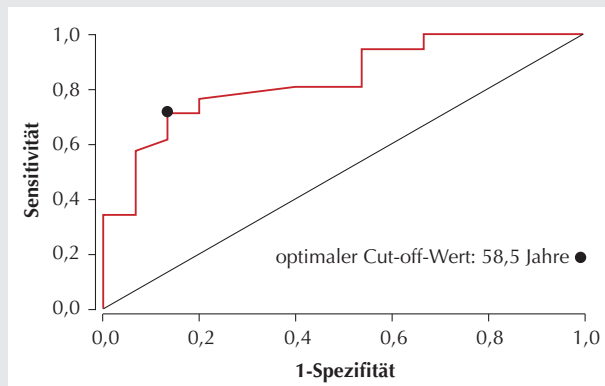
Diskussion

In dieser retrospektiven Studie an Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock, die mit ECLS oder VV-ECMO behandelt wurden, fand sich eine Krankenhausüberlebensrate von 42%, die mit den bisher veröffentlichten Daten vergleichbar ist – mit Ausnahme einer Studie von Brechot et al, in welcher eine Krankenhausüberlebensrate von 71% gezeigt wurde [6–9,13]. In letzterer Untersuchung waren im Vergleich zu den anderen Studien deutlich jüngere Patienten eingeschlossen (medianes Alter 45 Jahre), und es kam zu einer frühzeitigen Anwendung der ECMO-Therapie (innerhalb von 24 Stunden) nach Beginn des septischen Schocks.

Wir fanden heraus, dass ein Alter von weniger als 59 Jahren ein Prädiktor für das Krankenhausüberleben war. Umgekehrt scheint ein Alter von >60 Jahren ein negativer Prädiktor für das Überleben zu sein. Tatsächlich hatten Patienten mit einem refraktären septischen Schock, die älter als 60 Jahre waren, in zwei von fünf Studien eine erheblich erhöhte Krankenhaussterblichkeit [8,9]. Dies kann auch eine Erklärung für die höhere Überlebensrate sein, die in der Studie von Brechot et al. beobachtet wurde, in der das mittlere Alter 45 Jahre betrug. Denn auch bei pädiatrischen Patienten mit septischem Schock unter Verwendung von ECMO kam es zu einer Überlebensrate zwischen 64–74% [14,15]. Somit scheint ein Alter von >60 Jahren ein möglicher Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis bei Patienten mit refraktärem septischen Schock zu sein, die eine ECMO-Therapie erhalten haben.

Mehrere Mechanismen können für die höheren Überlebensraten bei jüngeren im Vergleich zu älteren Patienten (>60 Jahre) mit refraktärem septischen Schock und ECMO-Therapie verantwortlich sein. Erstens ist die Häufigkeit von Ko-

Abbildung 1



Die Receiver Operating Characteristics (ROC)-Kurve für die Vorhersagbarkeit des Alters für das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus ist dargestellt. Die Fläche unter der ROC-Kurve beträgt 0,83 (95%-Konfidenzintervall: 0,7 bis 0,97, $p < 0,001$). Für den optimalen Cut-off-Wert von 58,5 Jahren wurde eine Sensitivität von 71,4% und eine Spezifität von 86,7% festgestellt.

morbiditäten bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten höher [16]. Zweitens gibt es einen altersbedingten Unterschied in der Immunfunktion mit veränderter inflammatorischer Cytokinexpression oder sogar fehlgeschlagener Antigenverarbeitung durch Leukozyten bei älteren Menschen, was die Wahrscheinlichkeit einer verminderten Reaktion auf eine Infektion erhöhen kann, mit konsekutiver Zunahme der Krankheitsschwere und damit auch der Letalität [17–20]. Drittens nehmen Kompensations- und Reparaturmechanismen auch mit zunehmendem Alter ab, insbesondere bei Erkrankungen wie dem septischen Schock [21]. Generell sind die Ergebnisse der einzelnen Arbeiten zu Patienten im septischen Schock und ECMO-Therapie mit Vorsicht zu betrachten, da es sich hierbei ausschließlich um retrospektive Studien mit kleinen Fallzahlen handelt [6–10,13].

Was ist mit Patienten, die reanimationsbedürftig unter septischem Schock werden? Park et al. postulierten, dass eine kardiopulmonale Reanimation eine Kontraindikation für eine ECMO-Therapie sein sollte, da Patienten im refraktären septischen Schock eine erheblich schlechtere Überlebensrate haben [7]. In unserem Patientenkollektiv überlebten 3 von 4 Patienten, die unter Reanimation eine VA-ECMO erhielten. Demzufolge scheint der Ausschluss von reanimationsbedürftigen Patienten mit septischem Schock nicht per se gerechtfertigt zu sein.

Welcher ECMO-Modus ist bei der Behandlung von schwerer Sepsis überlegen? Skinner et al. zeigten eine höhere Überlebensrate bei VV-ECMO im Vergleich zu ECLS bei pädiatrischen septischen Patienten [22]. Unsere Daten zeigten keine höhere Überlebensrate in VV-ECMO. In der Studie von Skinner wurden alle Daten retrospektiv aus dem Extracorporeal Life Support Organization-Register (ELSO) verwendet und die Patienten wurden nur anhand der primären, sekundären oder Entlassdiagnose Sepsis ausgewählt. Um die Schwere der Erkrankung bei Patienten der beiden ECMO-Modalitäten zu beurteilen, wurde nur vor Beginn der ECMO der Bedarf an vasoaktiven Medikamenten und/oder fortgeschrittener Atemunterstützung ausgewählt. Da Skinner et al. keine Einschätzung der Krankheitsschwere anhand von SAPS II- oder SOFA-Score angegeben haben, ist es unmöglich, einen Vergleich zwischen den Patienten von Skinner und unseren Patienten zu ziehen [22].

Die niedrigere Überlebensrate von 53% in der VV-ECMO-Gruppe unserer Patienten im Vergleich zu 63% bei ARDS in der Literatur könnte so erklärt werden, dass die Indikation für ECMO in unserer Studie nicht nur ARDS war, sondern ARDS in Kombination mit schwerer Sepsis mit kontinuierlicher Vasopressor-Unterstützung [23].

In unserer Studie war die Auswahl des ECMO-Modus abhängig vom kardiorespiratorischen Zustand jedes Patienten:

Bei hoher Vasopressor-Unterstützung ($\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) wurde bevorzugt eine ECLS gewählt, bei hohem Beatmungsaufwand (Horowitz-Quotient < 100 bei FiO_2 0,85) mit moderater Vasopressor-Unterstützung eine VV-ECMO. Kam es im Verlauf zu einer Aggravation der Pumpfunktion, wurde die VV-ECMO zu einer VVA-ECLS erweitert. Für den Einsatz einer VVA-ECLS im septischen Schock sind bislang nur einzelne Fallberichte publiziert [24,25]. Welcher ECMO/ECLS-Modus im septischen Schock bevorzugt werden sollte, ist bis dato nicht ausreichend untersucht. Bei der septischen Kardiomyopathie und dem daraus resultierenden Linksherzversagen sowie beim kardiogenen Schock kann es zu einer erhöhten Belastung des linken Ventrikels mit fatalen Folgen kommen. Um diesem Problem entgegenzuwirken, kann die VA-ECLS um einen venösen Schenkel erweitert oder ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (Impella) implantiert oder eine Atriioseptostomie durchgeführt werden. Eine klare Empfehlung zur Entlastung des linken Ventrikels gibt es aufgrund mangelnder Evidenz nicht [26].

Was könnte der Nutzen der Behandlung von Patienten im refraktären septischen Schock mit ECLS sein? Die meisten Patienten mit septischem Schock entwickeln im Verlauf eine Myokardinsuffizienz aufgrund einer septischen Kardiomyopathie [4]. Da dieser Zustand höchstwahrscheinlich reversibel ist, scheint die Durchführung einer Kreislaufunterstützung als Überbrückung bis zur Wiederherstellung der Myokardfunktion des Patienten sinnvoll. Darüber hinaus ist die nutritive Perfusion bei Patienten im refraktären septischen Schock dramatisch eingeschränkt oder sogar zum Stillstand gekommen, sodass zur Wiederherstellung eines nutritiven Blutflusses zu den Organen ein zusätzlicher externer Blutfluss zielführend sein könnte [27]. Bis heute existieren jedoch keine humanen Daten, um diese Hypothese zu unterstützen oder sogar zu beweisen. Im Rahmen der hyperdynamen Phase zu Beginn des septischen Schocks kann bei noch guter linksventrikulärer Funktion und erhöhtem HZV trotzdem

eine gestörte nutritive Perfusion vorliegen. Bis dato ist die Frage offen, ob ein zusätzlicher Blutfluss hier eine Verbesserung der Prognose erreichen kann.

In der deutschen S2 Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ aus dem Jahr 2010 sind extrakorporale Verfahren noch nicht erwähnt, während sie in den „International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016“ der Surviving Sepsis Campaign zumindest im Rahmen des Sepsis-bedingten ARDS als Rescue-Therapie genannt werden [28,29]. Für die Therapie des kardiogenen Schocks gibt es neben der ECLS auch alternative Therapieoptionen wie ein perkutan implantierbares linksventrikuläres Unterstützungssystem (Impella). Für die Impella konnte jedoch bis heute kein Überlebensvorteil im Vergleich zur konventionellen Therapie bewiesen werden [30].

Unsere Studie hat mehrere Limitationen. Erstens war es eine retrospektive Single-

Center-Studie mit einer kleinen Anzahl an Patienten. Zweitens gibt es eine Stichprobenverzerrung, da Indikation und Behandlung im Ermessen der Ärzte der Intensivstation lag. Drittens war die Studienpopulation nicht homogen, da nicht ausschließlich Patienten einbezogen wurden, die mit ECLS im septischen Schock behandelt wurden, sondern auch Patienten mit VV-ECMO, die an einem infektionsbedingten ARDS mit konsekutivem septischen Schock litten, jedoch keine ECLS benötigten. Schließlich war der Zeitpunkt, zu dem VV-ECMO oder ECLS initiiert wurde, nicht standardisiert, was zu einer Selektionsverzerrung durch einen zu frühen oder zu späten Start der ECMO-Therapie führen könnte.

Fazit

Zusammenfassend war bei unseren Patienten mit septischem Schock, die mit ECLS oder VV-ECMO behandelt wurden, die Krankenhausmortalität mit

58% hoch. Ein Alter >59 Jahre war ein signifikanter Risikofaktor für die Krankenhaussterblichkeit bei unseren Patienten, so dass ein ECMO-Einsatz bei Patienten mit refraktärem septischen Schock ab 60 Jahren immer kritisch hinterfragt werden sollte.

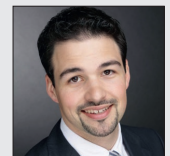
Literatur

1. Shekar K, Mullany DV, Thomson B, Ziegenfuss M, Platts DG, Fraser JF: Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. Crit Care 2014;18(3):219
2. Bull TM, Clark B, McFann K, Moss M: National Institutes of Health/National Heart L, Blood Institute AN: Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(9):1123–1128
3. Thiele H: Lebensrettende Strategien im kardiogenen Schock: Was ist bewiesen? Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology. 2013;20(11–12):340–334

Original Articles

Intensive Care Medicine

4. Sato R, Nasu M: A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 2015;3:48
5. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hebbar KB: Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system. *Crit Care* 2015;19:397
6. Choi MJ, Ha SO, Kim HS, Park S, Han SJ, Lee SH: The Simplified Acute Physiology Score II as a Predictor of Mortality in Patients Who Underwent Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock. *Ann Thorac Surg* 2017;103(4):1246–1253
7. Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi SH, Choi JH, Gwon HC, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47(2):e68–74
8. Cheng A, Sun HY, Lee CW, Ko WJ, Tsai PR, Chuang YC, et al: Survival of septic adults compared with nonseptic adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiopulmonary failure: a propensity-matched analysis. *J Crit Care* 2013;28(4):532 e1–10
9. Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR, Ko WJ: Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146(5):1041–1046
10. Ro SK, Kim WK, Lim JY, Yoo JS, Hong SB, Kim JB: Extracorporeal life support for adults with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;156(3):1104–1109
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–810
12. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526–2533
13. Brechot N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Leger P, et al: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013;41(7):1616–1626
14. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S: Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):133–136
15. Rambaud J, Guellec I, Leger PL, Renolleau S, Guilbert J: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2015;19(10):600–605
16. Martin GS, Mannino DM, Moss M: The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34(1):15–21
17. Bruunsgaard H, Skinhoj P, Qvist J, Pedersen BK: Elderly humans show prolonged in vivo inflammatory activity during pneumococcal infections. *J Infect Dis* 1999;180(2):551–554
18. Gabriel P, Cakman I, Rink L: Overproduction of monokines by leukocytes after stimulation with lipopolysaccharide in the elderly. *Exp Gerontol* 2002;37(2-3):235–247
19. Pawelec G, Solana R, Remarque E, Mariani E: Impact of aging on innate immunity. *J Leukoc Biol* 1998;64(6):703–712
20. Tateda K, Matsumoto T, Miyazaki S, Yamaguchi K: Lipopolysaccharide-induced lethality and cytokine production in aged mice. *Infect Immun* 1996;64(3):769–774
21. van Deursen JM: The role of senescent cells in ageing. *Nature* 2014;509(7501):439–446
22. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, Turner MD, Ward AN, Davenport DL, et al: Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012;47(1):63–67
23. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalany MM, 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(9698):1351–1363
24. Kustermann J, Gehrman A, Kredel M, Wurmb T, Roewer N, Muellenbach RM: Acute respiratory distress syndrome and septic cardiomyopathy: successful application of veno-venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Anaesthesist* 2013;62(8):639–643
25. Lee SI, Hwang HJ, Lee SY, Choi CH, Park CH, Park KY, et al: Veno-venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome with septic-induced cardiomyopathy due to severe pulmonary tuberculosis. *J Artif Organs* 2017;20(4):359–364
26. Meani P, Gelsomino S, Natour E, Johnson DM, Rocca HB, Pappalardo F, et al: Modalities and Effects of Left Ventricle Unloading on Extracorporeal Life support: a Review of the Current Literature. *Eur J Heart Fail* 2017;19 Suppl 2:84–91
27. Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840–851
28. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45(3):486–552
29. S2-Leitlinie: Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. AWMF-Leitlinien-Register Nr 079/001. 2010
30. Lauten A, Engstrom AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, et al: Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock: results of the Impella-EUROSHOCK-registry. *Circ Heart Fail* 2013;6(1):23–30.

**Korrespondenz-
adresse****Dr. med. Benjamin
Friedrichson**

Klinik für Anästhesie, Intensiv-
medizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum
Frankfurt am Main
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main, Deutschland
E-Mail: Benjamin.Friedrichson@kgu.de