

## Leserbrief und Stellungnahme zum Beitrag:

### Neue Wege der Spender-Präkonditionierung in der Intensivmedizin – von Nerven und Botenstoffen

(Anästh Intensivmed 2020;61:492–502.  
DOI: 10.19224/ai2020.492)

Die Anzahl postmortaler Organspenden in Deutschland befindet sich weiterhin auf einem sehr niedrigen Niveau. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer optimalen Organspenderpräkonditionierung im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung des potenziellen Organspenders nach irreversiblen Hirnfunktionsausfall („Donor after Brain Death“ – DBD). Wir danken deshalb den Autoren für den interessanten Artikel zu diesem wichtigen Thema, da er neue potenzielle Therapiestrategien der Spenderpräkonditionierung aufzeigt.

Abseits neuer Interventionsmöglichkeiten gibt es in Deutschland Empfehlungen zu Zielgrößen und zu Behandlungsstrategien der organprotektiven Therapie von DBD-Spendern sowohl von der DSO [1], welche in dem aktuellen Beitrag zitiert werden, als auch von anderen deutschen Autoren [2].

Wenn man diese Empfehlungen kritisch analysiert, so fällt auf, dass sich Zielgrößen und Behandlungsempfehlungen teilweise erheblich von denen unterscheiden, die bei kritisch kranken Patienten Anwendung finden, z. B. im Rahmen der Therapie des septischen Schocks [3–5]. Auch wenn sich die zugrundeliegende Pathophysiologie bei Patienten mit septischem Schock von der eines DBD-Spenders teilweise unterscheidet, stellt sich die Frage, ob es Evidenz dafür gibt, bei der organprotektiven Therapie teilweise diametral unterschiedliche Zielgrößen und Behandlungsstrategien zu verfolgen.

So wird beispielsweise als Zielgröße der organprotektiven Therapie des DBD-Spenders ein mittlerer arterieller Druck (MAD) von 70–100 mmHg empfohlen [1], während bei intensivmedizinischen Patienten allgemein ein Ziel-MAD von 65 mmHg als ausreichend erachtet wird [4,5]. Auch die amerikanischen Leitlinien zur Therapie des DBD-Spenders sprechen sich lediglich für einen MAD von mindestens 60 mmHg aus [6].

Als Zielgröße für den zentralvenösen Druck (ZVD) werden beim DBD-Spender Werte von 7–10 mmHg empfohlen. Im Gegensatz dazu wird die Steuerung der Volumentherapie anhand des ZVD in Deutschland explizit nicht mehr empfohlen [7]. Begründet wird dies zum einen durch die geringe Spezifität und Sensitivität des ZVD für eine Hypovolämie und zum anderen durch das hohe Risiko einer Flüssigkeitsüberladung, wenn der ZVD zur Steuerung der Hämodynamik verwendet wird. Es gibt zudem Hinweise, dass ein (iatrogen) erhöhter ZVD mit aggravierter akuter Nierenschädigung einhergeht [8]. Es wird stattdessen empfohlen, dynamische Parameter zur Steuerung der Flüssigkeitssubstitution heranzuziehen [5]. Deshalb ergeben sich unseres Erachtens keine nachvollziehbaren Gründe, bei DBD-Spendern von diesem in der deutschen Intensivmedizin inzwischen gut etablierten Konzept abzuweichen. Konsequenterweise finden sich in den amerikanischen Leitlinien zur Behandlung des DBD-Spenders auch keine konkreten ZVD-Zielwerte [6].

#### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Zur Flüssigkeitstherapie im septischen Schock gibt es in Deutschland klare Empfehlungen, 0,9 %ige Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) nicht zu verwenden [5,7], da Studien zeigen konnten, dass ein chloridrestriktives Regime das Auftreten einer höhergradigen akuten Nierenschädigung und die Notwendigkeit von Nierenersatzverfahren signifikant senken konnten [5]. In diesem Zusammenhang überrascht es, dass die Gabe von 0,9 % NaCl im DSO-Leitfaden noch erwähnt wird [1]. Zugegebenermaßen wird die Gabe von 0,9 % NaCl aber auch im angloamerikanischen Raum weiterhin als gleichwertig zu balancierten Kristalloiden empfohlen, allerdings hauptsächlich, weil es keine vergleichenden Studien zu diesem Thema gibt [6,9]. Es stellt sich die Frage, ob nach den Ergebnissen aktueller Studien [10,11] eine Infusion von NaCl 0,9 % weiterhin akzeptiert werden kann, obwohl diese Infusionslösung gegenüber chlorid-reduzierten Lösungen keinerlei pharmakologische oder klinische Vorteile birgt. Auch die alternative Empfehlung zur Verwendung von Ringer-Laktat in der DSO-Leitlinie zeugt davon, dass diese Inhalte revisionsbedürftig sind, da laktathaltige Infusionslösungen auf deutschen Intensivstationen kaum mehr Verwendung finden dürften.

Die Maßnahmen des Surviving Sepsis Campaign 1-h-Bündels empfehlen einen Zielwert des Laktats von  $<2$  mmol/l [3], wohingegen laut DSO-Leitfaden als Zielgröße der organprotektiven Therapie des DBD-Spenders ein Laktat von  $<3$  mmol/l angestrebt wird [1]. Grundsätzlich stellt sich die Frage, auf welche Weise einem weiterhin erhöhten Laktatwert begegnet werden soll, wenn die genannten hämodynamischen Ziele bereits erreicht worden sind. Hier stellt sich (wie immer in der Medizin) die Frage nach der Ursache der persistierenden Laktatämie, die bei DBD-Spendern ebenso wie bei lebenden Patienten durch eine strukturierte klinische und apparative Diagnostik beantwortet werden sollte. Gleiches gilt für die persistierende Oligurie nach hämodynamischer Optimierung. Die Vorgabe einer Ziel-diurese oder eines Ziel-Laktatwertes wird zwangsläufig zu einer inadäquat

liberalen Infusionstherapie führen, die nachweislich das Outcome einer akuten Nierenschädigung verschlechtert [12] und somit mutmaßlich mit einer verschlechterten Graft-Funktion einhergeht.

Die Empfehlung der DSO, hochdosiert Methylprednisolon nach Feststellung des irreversiblen Hirnfunktionsausfalls zu geben, erscheint aus unserer Sicht diskussionswürdig, da grundsätzlich die Evidenz bezüglich der Indikation und adäquaten Dosierung eher gering ist [9]. Amerikanische und kanadische Leitlinien geben deshalb nur eine vorsichtige Empfehlung zur Gabe von Corticosteroiden bei DBD-Spendern mit hämodynamischer Instabilität [9,13].

Aus unserer Sicht wäre es wünschenswert, diese teilweise sehr unterschiedlichen Zielgrößen und Behandlungsstrategien der organprotektiven Therapie beim DBD-Spender und bei kritisch kranken Patienten anhand der vorhandenen Evidenz und nationalen bzw. internationalen Handlungsempfehlungen kritisch zu diskutieren. Wir würden uns über eine kurze ergänzende Stellungnahme der Autoren zu dieser Problematik freuen.

**J. Englbrecht** und **C. Ertmer**, Münster

### Literatur

1. DSO. Deutsche Stiftung Organtransplantation Leitfaden für die Organspende. DSO 2016
2. Kuhn S-O, Hahnenkamp K: Intensivmedizinisches Management des potentiellen Organspenders: Aktuelle Empfehlungen für Erwachsene. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2019;114:132–138. <https://doi.org/10.1007/s00063-018-0516-9>
3. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018;44:925–928. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5085-0>
4. 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. *Intensive Care Med* 2017;43:304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
5. Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A et al: S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020;115:37–109. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00685-0>
6. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al: Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015;43:1291–1325. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000958>
7. AWMF. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie bei Erwachsenen. AWMF 2020
8. Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL: Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;53:582–588. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.080>
9. Meyfroidt G, Gunst J, Martin-Loeches I, Smith M, Robba C, Taccone FS, et al: Management of the brain-dead donor in the ICU: general and specific therapy to improve transplantable organ quality. *Intensive Care Med* 2019;45:343–353. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05551-y>
10. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al: Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378:829–839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
11. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al: Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378:819–828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711586>
12. Zhang J, Crichton S, Dixon A, Seylanova N, Peng ZY, Ostermann M: Cumulative fluid accumulation is associated with the development of acute kidney injury and non-recovery of renal function: a retrospective analysis. *Crit Care* 2019;23:392. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2673-5>
13. Ball IM, Hornby L, Rochweg B, Weiss MJ, Gillrie C, Chassé M, et al: Management of the neurologically deceased organ donor: A Canadian clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192:E361–E369. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190631>

## Stellungnahme zum Leserbrief

Wir möchten uns bei den Kollegen Englbrecht und Ertmer herzlich bedanken für ihre konstruktiv-kritischen Anmerkungen von weiterführendem Wert.

Angesichts des bestehenden Mangels an transplantierbaren Organen ist es Ziel der Intensivtherapie beim hirntoten Organspender („Donor after Brain Death, DBD“), die physiologische Homöostase aufrechtzuerhalten, um die Funktion des transplantierten Organs im Empfänger bestmöglich zu optimieren. Entlang eines breiten Spektrums klinischer, physiologischer, zellulärer und molekularer Determinanten steht als gemeinsames Ziel im Mittelpunkt der intensivmedizinischen Maßnahmen die Optimierung des Verhältnisses von perfusionsabhängigem Sauerstoffangebot zum Bedarf des zu transplantierenden Organs. Prinzipiell stellt sich damit die Frage nach den Grenzwerten relevanter Variablen für eine zielorientierten Therapie zur Organprotektion beim Spender. Obwohl einige allenfalls Konsensus-basierte Empfehlungen diesbezüglich existieren [1–4], fehlen nach wie vor mehrheitlich Evidenz-basierte Handlungsanweisungen aus prospektiv randomisiert kontrollierten Studien [1,5]. Zu Recht sprechen daher Englbrecht und Ertmer Zielwerte für die Optimierung der Organprotektion gemäß der DSO aus dem Jahre 2016 [4] an, die offensichtlich in Diskrepanz zu Vorgaben stehen wie sie für die Prävention und Therapie der Organdysfunktion bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock als Zielgrößen in den internationalen Leitlinien [6,7] empfohlen werden. Dabei räumen die Autoren ein, dass sich die Pathophysiologie bei Patienten mit septischem Schock von der eines DBD-Spenders teilweise unterscheidet.

Dennoch führen sie einige bedeutsame Diskrepanzen an für Zielgrößen und -werte zur Beurteilung und Steuerung des arteriellen Mitteldruckes, des Volumenstatus, des Metabolismus sowie für Behandlungsmaßnahmen zur Korrektur von Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes und inflammatorischer Reaktionen. Die genannten Variablen und Maßnahmen sind dabei einzuordnen in den komplexen Kontext einer Vielzahl anderer den Erfolg einer Organtransplantation Spender- wie Empfängerseitig bestimmender Variablen und damit verbundener Themen. Eine isolierte Betrachtung ist einerseits möglich, andererseits ist eine Bewertung nur in der Zusammenschau möglichst aller „Outcome“-relevanter Variablen sinnvoll. Es bedarf daher ähnlich wie für die Sepsis der Erarbeitung aktueller internationaler Leitlinien für die Identifikation von Maßnahmenbündeln und Algorithmen für eine effektive Spender- und Empfänger-Optimierung/-Konditionierung. Vor diesem Hintergrund und deshalb ohne auf die von den Autoren beispielhaft angesprochenen Diskrepanzen einzeln einzugehen – es würde den Rahmen einer Beantwortung eines Leserbriefes sprengen – sei vielmehr auf erste Anstrengungen zur Erarbeitung von zumindest nationalen Leitlinien an dieser Stelle verwiesen [8]. In eine ähnliche Richtung geht die Planung prospektiver nationaler observationaler Studien [5]. Erste Ergebnisse unterstreichen den weiteren Handlungsbedarf aufgrund der nach wie vor bestehenden Variabilität in der Intensivtherapie des hirntoten Organspenders [9].

**C. Tsagogiorgas und M. Thiel,**  
Mannheim

## Literatur

1. Meyfroidt G, et al: Management of the brain-dead donor in the ICU: general and specific therapy to improve transplantable organ quality. *Intensive Care Med* 2019;45:343–353
2. Kotloff RM, et al: Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/ American College of Chest Physicians/ Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015;43:1291–1325
3. Kuhn SO, et al: Critical care management of the potential organ donor: Current recommendation for adults. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2019;114:132–138
4. DSO Leitfaden. <https://dso.de/Leitfaden%20fr%20die%20Organspende/06.%20Organprotektive%20Intensivma%C3%9Fnahmen/DSO%20Leitfaden%20Kapitel%2006.pdf>
5. D’Aragon F, et al: Canada-DONATE study protocol: a prospective national observational study of the medical management of deceased organ donors. *BMJ Open* 2017;7:e018858
6. Rhodes A, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–377
7. Levy MM, et al: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 2018;46:997–1000
8. Westphal GA, et al: Brazilian guidelines for the management of brain-dead potential organ donors. The task force of the AMIB, ABTO, BRICNet, and the General Coordination of the National Transplant System. *Ann Intensive Care* 2020;10:169
9. D’Aragon F, et al: Variability in deceased donor care in Canada: a report of the Canada-DONATE cohort study. *Can J Anaesth* 2020;67:992–1004.