

Einsatz eines extrakorporalen Herz-Kreislaufunterstützungsverfahrens (i-cor®) im Rahmen einer Intoxikation mit Calcium-Antagonist und ACE-Hemmer

Extracorporeal heart-lung support (i-cor®) in the treatment of an acute intoxication with a calcium antagonist and an ACE inhibitor

J.H. Lang¹ · R. Sotoudeh¹ · R. Douwa^{1,2} · W. Bojara¹ · S.G. Sakka²

► **Zitierweise:** Lang JH, Sotoudeh R, Douwa R, Bojara W, Sakka SG: Einsatz eines extrakorporalen Herz-Kreislaufunterstützungsverfahrens (i-cor®) im Rahmen einer Intoxikation mit Calcium-Antagonist und ACE-Hemmer. *Anästh Intensivmed* 2021;62:236–239. DOI: 10.19224/ai2021.236

Zusammenfassung

Der Einsatz eines extrakorporalen Herz-Kreislaufunterstützungsverfahrens (engl. extracorporeal life support, ECLS) ist überwiegend Patienten im akuten kardiogenen Schock infolge eines myokardialen Pumpversagens vorbehalten. Es liegen bislang wenige Fallberichte zum Einsatz bei Intoxikationen mit kardiotoxischen Substanzen vor. In jüngster Zeit wurden zudem Berichte für den Einsatz eines ECLS bei Intoxikationen mit nicht primär kardial wirksamen Substanzen und nachfolgendem Schock publiziert. In unserem Fall kam ein ECLS im Rahmen eines schwer zu beherrschenden distributiven Schockgeschehens zum Einsatz, um durch eine zusätzliche Steigerung des Herzzeitvolumens einen adäquaten Perfusionsdruck aufrechtzuerhalten.

Wir beschreiben den Fall eines 26-jährigen Mannes, welcher in suizidaler Absicht 700 mg Ramipril und 500 mg Amlodipin eingenommen hatte. Dies führte im kurzfristigen Verlauf zu einem massiven Abfall des peripher-vaskulären Widerstands. Unter einer Therapie mit Noradrenalin, Dobutamin und Vasopressin analogon konnte trotz eines hyperkontraktilen linken Ventrikels kein adäquater Perfusionsdruck aufgebaut werden. Es wurde daher, zur Erhöhung des Herzzeitvolumens, ein ECLS implantiert. Mit Hilfe des zusätzlich etablierten systemischen Flusses von ca. 2,4 l/min gelang es, vor dem Hintergrund der relativ langen Halbwertszeit des Amlodipins dauerhaft einen adäquaten Per-

fusionsdruck aufrechtzuerhalten. Im Verlauf konnte die Therapie mit positiv inotropen und vasoaktiven Substanzen reduziert und das ECLS am fünften Tag entfernt werden. Der Patient konnte nach 10-tägiger Behandlung ohne Organschäden in eine Klinik für Psychiatrie verlegt werden.

Summary

The use of an extracorporeal heart-lung support system (i.e., extracorporeal life support, ECLS) is mainly reserved for the treatment of patients with acute cardiogenic shock due to myocardial failure. Several reports exist on the use of ECLS in the treatment of patients with intoxications from cardiotoxic drugs. More recently, use of ECLS has been reported in the treatment of patients in shock resulting from intoxications with drugs without primarily compromising cardiac function. In our case, ECLS was applied due to a distributive shock difficult to control, after an intoxication with potent vasoactive drugs, in order to maintain an adequate perfusion pressure by increasing cardiac output.

We describe a 26-year old male who attempted suicide by swallowing 700 mg ramipril and 500 mg amlodipine. Consequently, over several hours, a massive drop in systemic vascular resistance developed. Unfortunately, treatment with norepinephrine, dobutamine and vasopressin analogues, despite a hypercontractile left ventricle, did not lead to an adequate perfusion pressure. An ECLS was inserted to increase cardiac output.

- 1 Klinik für Kardiologie, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Standort Kemperhof, Koblenz (Chefarzt: Dr. W. Bojara)
- 2 Klinik für Intensivmedizin, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Standort Kemperhof, Koblenz (Chefarzt: Prof. Dr. S.G. Sakka)

Danksagung

Wir danken Herrn Dirk Schmidt vom MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz-Mittelrhein und Herrn Thomas Stephani, Zentralapotheke, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, für ihre Unterstützung.

Ethik

Dieser Fallbericht wurde mit schriftlicher Zustimmung des Patienten erstellt und eingereicht.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Intoxikation – Schock – Extrakorporale Herz-Kreislaufunterstützung

Keywords

Intoxication – Shock – Extracorporeal Life Support

By providing an additional systemic blood flow of approx. 2.4 l/min we were able to thoroughly maintain adequate perfusion conditions in presence of the long half-life time of amlodipine. Fortunately, treatment with positive inotropic and vasoactive drugs could be reduced over time and the ECLS could be removed on day 5. After 10 days of treatment on the ICU, the patient was successfully transferred without any organ dysfunction to a psychiatric clinic.

Einleitung

Der Einsatz eines extrakorporalen Herz-Kreislaufunterstützungsverfahrens (engl. extracorporeal life support, ECLS) erfolgt in der Regel bei einer akuten kardialen Insuffizienz, d. h. beim kardiogenen Schock [1–3]. Einzelne Berichte beschreiben zudem den Einsatz eines ECLS bei Intoxikationen mit Substanzen, die eine kardiodepressorische oder -toxische Wirkung haben [4,5]. Wenngleich kritisch zu bewerten, wird auch der Einsatz bei Intoxikationen mit Vasoaktiva und konsekutiv isolierter Vasoplegie und erhaltener LV-Funktion diskutiert [6]. Im folgenden Fallbericht schildern wir den Einsatz eines ECLS in der Behandlung einer Intoxikation in suizidaler Absicht mit potenten Antihypertensiva bzw. Vasodilatoren. Ein weiterer neuer Aspekt im folgenden Fallbericht liegt darin, dass ein modernes ECLS-System mit einem pulsatilen Fluss zum Einsatz kam.

Fallbericht

Ein 26-jähriger gesunder Mann (175 cm, 83 kg) nahm im Rahmen eines Suizidversuchs 500 mg Amlodipin und 700 mg Ramipril (Medikation des Vaters) ein. Der Notarzt verabreichte kristalline Infusionslösung (2.000 ml) und 50 g medizinische Kohle. In der Notaufnahme war der Patient wach und adäquat. Es bestanden: Herzfrequenz 126/min, RR 85/55 mmHg und eine pulsoximetrisch gemessene SO_2 von 99 %. Der Blutalkohol betrug 2,09 ‰. Es erfolgten die Anlage eines arteriellen und zentralvenösen Katheters und die Aufnahme auf die Intensivstation. Eine Therapie mit

Noradrenalin und Dobutamin wurde begonnen. Echokardiographisch zeigte sich eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion. Es bestanden weder ein Vitium cordis noch Rechtsherzbelastungszeichen. Die V. cava inferior war normal weit mit inspiratorischem Kollaps. Gemäß der Empfehlung der Giftnotrufzentrale in Mainz wurde zunächst ein konservatives Therapiekonzept etabliert. Zwischenzeitlich entwickelte der Patient ein Vorhofflimmern und einen ausgeprägten Schock (Herzfrequenz 150/min, RR 60/30 mmHg). In Anbetracht der sich trotz hochdosierter Katecholamin- und Vasoaktiva-Therapie sowie positiver Flüssigkeitsbilanz von 8,3 Litern abzeichnenden Kreislaufinsuffizienz im Rahmen des distributiven Schocks wurde wenige Stunden nach Aufnahme der Einsatz eines ECLS indiziert. Radiologisch zeigten sich unter der Plusbilanzierung eine pulmonale Stauung und beidseitige Pleuraergüsse. Als einzige im Haus verfügbare Option erfolgte die Etablierung eines pulsatilen ECLS-Systems (i-cor®, Fa. Xenios AG, Heilbronn, Deutschland). Hierzu erfolgte nach Sonographie und in Lokalanästhesie die Kanülierung der rechten V. femoralis (23F) und linken A. femoralis (16F). Die korrekte Lage der Spitze des venösen Schenkels im rechten Vorhof erfolgte unter Durchleuchtungskontrolle. Das i-cor®-System wurde mit einem Blutfluss von 2,4 l/min zum Einsatz gebracht. Die Synchronisationsrate lag – in Abhängigkeit der Herzfrequenz – zwischen 1:1 und 1:3. Zur Stabilisierung der pulmonalen Funktion erfolgte eine nasale High-Flow-Therapie (12 l/min, V60plus, Fa. Philips). Bei erhaltener Eigendiurese trotz eines Anstieges des Serumkreatinins auf im Maximum 1,86 mg/dl (Tag nach Aufnahme) wurde auf die Integrierung eines extrakorporalen Nierenersatzverfahrens verzichtet. Es erfolgte eine Heparinabgabe in halbtagepausierter Dosierung mit einer Ziel-aPTT von 40–60 sec. Die Therapie mit Dobutamin wurde beendet, additiv zur Therapie mit Noradrenalin wurde Argipressin (Empressin®, Fa. Amomed, Deutschland) kontinuierlich verabreicht. Im Verlauf der kommenden drei Tage

konnte die medikamentöse Kreislaufunterstützung schrittweise reduziert werden, sodass das extrakorporale System am fünften Tag entfernt werden konnte (Tab. 1). Einen Tag später wurde der Patient aus dem Bett mobilisiert. Er konnte am Tag 10 nach Aufnahme mit seiner Zustimmung in eine Klinik für Psychiatrie verlegt werden.

Diskussion

Der Einsatz eines extrakorporalen Herz-Kreislaufunterstützungssystems wird in der Regel im Rahmen eines akuten kardialen Versagens indiziert. Eine erfolgreiche Anwendung auch im Rahmen von Intoxikationen ist ebenfalls beschrieben.

So publizierten Daubin et al. [4], dass ein extrakorporales Herz-Kreislaufunterstützungssystem eine letzte Therapieoption im Rahmen einer Intoxikation darstellen kann. In dieser retrospektiven Analyse einer Population von 17 Patienten mit heterogenen Intoxikationen (u. a. Mischintoxikationen) durch kardial und nicht kardial wirksame Substanzen erwies sich der Einsatz als effizient und relativ sicher. Die Autoren empfahlen aufgrund der Datenerhebung ohne eine Kontrollgruppe eine Interpretation ihrer Ergebnisse mit Vorsicht.

Die Datenlage für einen ECLS (u. a. axiale Turbinenpumpe und VA-ECMO) zum Einsatz im distributiven Schock mit erhaltener LV-Funktion ist allerdings insgesamt sehr ernüchternd und er wird aufgrund einer möglichen Aggravation der Vasoplegie bei Einsatz bestimmter ECLS-Devices von manchen Autoren im „rein“ distributiven Schock (wie in unserem Fall) als kontraindiziert angesehen.

Schmidt et al. [6] benennen 10 Szenarien, in denen ein erfolgreicher Einsatz eines ECLS unwahrscheinlich ist. Hierzu zählt u. a. der refraktäre septische Schock bei Erwachsenen mit erhaltener linksventrikulärer Funktion. Diese Autoren legen nahe, dass eine Therapie mittels ECMO möglicherweise von nur geringem Benefit bei einem distributiven Schock mit erniedrigtem systemisch-vaskulären Widerstand (SVR) und erhaltenem Herzindex ist. Allerdings kann ECMO

Tabelle 1

Dargestellt sind die Vitalparameter, Dosierungen der kardiovaskulär wirksamen Substanzen sowie die Einstellungen des ECLS-Systems während des intensivmedizinischen Verlaufs.

Zeitpunkt (Stunden/Tag nach Aufnahme)	HF (1/min)	MAD (mmHg)	NADR ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	DOB ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Argipressin (IE/h)	Laktat (mmol/l)	Flüssigkeits- bilanz (ml)	ECLS- Fluss (l/min)
6 h	110	36	1,73	3,07	0,75	12,9	4,3	
12 h	145	40	1,96	3,07	0,75	14,9	4,0	
24 h	120	45	2,36	–	4,0	19,0	0,7	2,3
Tag 2 07:00 Uhr	122	69	1,55	–	3,5	11,3	1,0	2,5
Tag 2 22:00 Uhr	121	75	1,10	–	1,0	6,1	1,4	2,5
Tag 3	131	71	1,10	–	1,0	1,4	2,4	2,5
Tag 4	97	92	0,62	–	1,0	0,9	1,5	2,5
Tag 5	81	84	0,02	–	0,5	0,6	-1,1	2,6
Tag 6	90	76	–	–	–	0,4	-0,6	–

HF: Herzfrequenz; MAD: arterieller Mitteldruck; NADR: Noradrenalin; DOB: Dobutamin; ECLS: extracorporeal life support.

zur Unterstützung bei erniedrigtem Herzzeitvolumen (HZV) bei Patienten mit einem kardial wirksamen septischen Schock und fehlender Antwort auf eine hochdosierte Katecholamintherapie eingesetzt werden. Park et al. [7] beschrieben bei 32 Patienten mit einem refraktären septischen Schock als distributive Schockform, dass eine Therapie mittels ECMO bei Patienten überlegt werden sollte, bei denen eine ausgeprägte kardiale Funktionsstörung vorliegt. Der Einsatz bei Patienten nach einer kardiopulmonalen Reanimation erwies sich ohne Vorteil und sollte vermieden werden.

In unserem Fall lag eine Intoxikation mit einem ACE-Hemmer und einem Calcium-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ in toxischer Dosis vor. Es erfolgte gemäß Rücksprache bei der zuständigen Giftnotrufzentrale zunächst ein konservativer Therapieversuch. Die als geringste tödliche Dosis für Amlodipin benannte Menge beträgt 200 mg [8]. Eine Bestimmung der entsprechenden Plasmakonzentrationen einer Blutprobe vom 7. Tag nach der Aufnahme erbrachte für Ramipril 1,5 (24 nach Einnahme im „steady state“ normalerweise 2–5) $\mu\text{g}/\text{l}$ und Amlodipin 16,2 (therapeutischer Bereich 5–15) $\mu\text{g}/\text{l}$. Diese Daten unterstützen die Aussagen des Patienten zu den Dosen, die er angab, eingenommen zu haben.

Vor diesem Hintergrund einer akut nicht beherrschbaren Kreislaufinstabilität trotz Eskalation der empfohlenen Standardmaßnahmen (Flüssigkeitstherapie und Gabe von Vasopressoren) wurde von uns der Einsatz des ECLS als indiziert erachtet.

Neben dem Einsatz eines ECLS bei Intoxikationen mit kardiodepressiven Substanzen wird jüngst eine Anwendung bei Vergiftungen in suizidaler Absicht, die zu einem kardio-respiratorischen Versagen führten, diskutiert. In einer Fallserie erfassten Abbasi et al. [9] den erfolgreichen Einsatz eines ECLS bei psychiatrischen Patienten mit Intoxikationen, d. h. der Einnahme von u. a. Antidepressiva, Opioiden und Stimulantien wie z. B. Amphetaminen. In unserem Fall bleibt festzuhalten, dass es sich um einen ansonsten gesunden Patienten handelte, sodass trotz der initial hypotonen Kreislaufverhältnisse keine dauerhaften Organfunktionseinbußen resultierten.

Für unseren Fallbericht sind wichtige Limitationen anzumerken. Da keine erweiterte Kreislaufüberwachung erfolgte, können leider keine dezidierten Aussagen zur Hämodynamik im Rahmen des hyperdynamen Schocks – vor allem zum Ausmaß des vermutlich deutlich erniedrigten SVR und erhöhten HZV – bei dem herzgesunden 26-jährigen Mann getrof-

fen werden. Die tatsächlichen Effekte der extrakorporalen Steigerung des HZV von ca. 2,5 l/min bleiben somit unvollständig bewertbar. Erschwerend kommt hinzu, dass mit der Anlage des ECLS die Vasopressin-Dosierung um mehr als das 5-Fache gesteigert wurde (Tab. 1). Es ist daher offen zu diskutieren, ob und inwieweit die erhebliche Steigerung der Argipressin-Dosierung (unabhängig von dem ECLS) als evtl. einzige Maßnahme effektiv war [10].

Neben dem Einsatz eines ECLS bei einer Intoxikation beinhaltet der geschilderte Fall einen weiteren Aspekt, denn es wurde ein modernes, mit dem Herzschlag synchronisiertes ECLS eingesetzt. Wesentliche Vorteile dieses Systems liegen in der Erzeugung eines pulsatilen, zur Herzaktion synchronisierten Flusses. Hierbei wird von dem System EKG-synchronisiert ein Fluss während der Diastole (also bei geschlossener Aortenklappe) erzeugt, sodass eine deutlich geringere Nachlasterrhöhung im Vergleich zu herkömmlichen ECLS-Systemen resultiert. Untersuchungen im Tiermodell konnten zeigen, dass unter pulsatilem (im Vergleich zu nicht-pulsatilem) Fluss sowohl die Koronar- als auch die Organperfusion signifikant gesteigert werden konnte [11]. Der Vorteil gegenüber einer axialen Turbinenpumpe im linken Ventrikel liegt in der gleichzeitigen Entlastung des rechten Ventrikels. In Anbe-

tracht der bis dato begrenzten Datenlage zu dem von uns benutzten ECLS-System bleibt offen, ob und inwieweit dieses neue Verfahren im genannten Indikationsgebiet mit Vorteilen für den Patienten und seine Prognose verbunden ist. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um diese Aspekte weitergehend zu beleuchten.

Bei schwerer Intoxikation wird ebenfalls die Option einer Hämofiltration oder eines Plasmaaustausches ins Feld geführt [12]. Dies ist technisch über die Side-Ports des ECLS-Systems problemlos möglich. Eine Hämodialyse ist erwiesenermaßen wegen der Lipophilie der Substanzen nur wenig effektiv. An dieser Stelle sollten allerdings 2 Publikationen zu dem Thema berücksichtigt werden: Für ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten als lipophile Substanzen wäre in Kombination mit einer ECMO ebenfalls der Einsatz eines molekularen, adsorbierenden Systems möglich gewesen [13,14]. Ein derartiges Verfahren war in unserem Haus nicht verfügbar und konnte daher nicht eingesetzt werden. Bei unserem Patienten wurde aufgrund des raschen positiven Effekts der Kreislaufstabilisierung und mittels ECLS nur passager eingeschränkter Nierenfunktion von einer extrakorporalen Toxin-Elimination Abstand genommen.

Fazit

Der Einsatz eines ECLS, im konkreten Falle ein synchronisiertes Verfahren, kann eine sinnvolle und möglicherweise sogar lebensrettende Maßnahme bei Patienten mit einer Intoxikation mit Antihypertensiva und Vasodilatoren darstellen.

Literatur

- Ventetuolo CE, Muratore CS: Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:497–508
- Miller PE, Solomon MA, McAreavey D: Advanced percutaneous mechanical circulatory support devices for cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2017;45:1922–1929
- Lotz C, Muellenbach RM: Extrakorporale Membranoxygenierung. *Anästh Intensivmed* 2018;59:316–325
- Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, Tasle M, Bousta M, et al: Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Crit Care* 2009;13:R138
- Massetti M, Bruno P, Babatasi G, Neri E, Khayat A: Cardiopulmonary bypass and severe drug intoxication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:424–425
- Schmidt M, Brechot N, Combes A: Ten situations in which ECMO is unlikely to be successful. *Intensive Care Med* 2016;42:750–752
- Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi SH, Choi JH, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:e68–e74
- Datenbank IBM Micromedex: Deutscher Apotheker-Verlag. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2018
- Abbasi A, Devers C, Muratore CS, Harrington C, Ventetuolo CE: Examining the role of extracorporeal membrane oxygenation in patients following suspected or confirmed suicide attempts: A case series. *J Crit Care* 2018;44:445–449
- Luckner G, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, et al: Arginin-Vasopressin bei Patienten mit chronischer ACE-Hemmer-Therapie und anhaltender postoperativer Hypotension. *Anästh Intensivmed* 2008;49:624–631
- Cremers B, Link A, Werner C, Gorhan H, Simundic I, Matheis G, et al: Pulsatile venous-arterial perfusion using a novel diagonal pump. ECMO augments coronary artery blood flow during ventricular fibrillation. *Artif Organs* 2015;39:77–82
- Lavergne V, Ouellet G, Bouchard J: Guidelines for reporting case studies on extracorporeal treatments in poisonings: methodology. *Semin Dial* 2014;27:407–414
- Pinto VL, Wenderfer SE, Morris J, Akcan-Arikan A: Treatment of severe amlodipine toxicity with molecular adsorbent recirculating system. *Kidney Int Rep* 2019;4:346–349
- Sparks BE, Cavarocchi NC, Hirose H: Extracorporeal membrane oxygenation with multiple-organ failure: Can molecular adsorbent recirculating system therapy improve survival? *J Heart Lung Transplant* 2017;36:71–76.

Korrespondenz- adresse



Prof. Dr. med. Samir G. Sakka, DEAA, EDIC

Chefarzt der Klinik für Intensivmedizin
Gemeinschaftsklinikum Koblenz
Standorte Kemperhof und
Ev. Stift St. Martin
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
Koblenzer Straße 115–155
56073 Koblenz, Deutschland
Tel.: 0261 499-2202
Fax: 0261 499-2200
E-Mail: Samir.Sakka@gk.de
ORCID-ID: 0000-0002-7739-025X