

# NEWSLETTER



Nr. 7

Liebe Netzwerker, lieber Mitglieder,

es ist es ruhig geworden im ECMO-Netzwerk in den letzten 1-2 Monaten. Der wohl verdiente Sommerurlaub, Zeit im Freibad oder einfach mal das Wetter genießen war natürlich vorrangig. Das ist auch total in Ordnung. So langsam wird es aber Zeit, etwas Fahrt aufzunehmen und die Themen rund um die extrakorporale Therapie wieder in den Fokus zu rücken. Nichts würde da besser passen, als schon mal ein Highlight anzukündigen. Wir als ECMO-Netzwerk haben uns überlegt, dass wir nächstes Jahr im März ein kleines eigenes ECMO-Netzwerk Symposium anbieten wollen - mit spannenden Themen, tollen Referent:innen und das Ganze auch noch in einer hervorragenden Stadt wie Hamburg. Also hier exklusiv schon mal als „Safe the date“, noch bevor die Flyer herauskommen!

**SAVE THE DATE**

**25. März 2025**

**1. ECMO-Netzwerk Symposium  
am Marienkrankenhaus Hamburg**

Doch nicht nur die Planungen für das Symposium liefen trotz der Pause schon im Hintergrund weiter. Auch das Newsletterteam war wieder wahnsinnig fleißig und hat für euch erneut wichtige Informationen und News zusammengefasst.

Wir wünschen euch viel Spaß damit.

Bis bald

Eure Netzwerksprecher

Tobias Wittler und Tobias Ochmann

# A Narrative Review of the Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Critical Care Therapies

Patel JS, Kooda K, Igneri LA. (2023)

Doi:<https://doi.org/10.1177/10600280221126438>

## Einleitung

Bei kritisch kranken ECMO-Patient:innen ist oftmals die Gabe mehrerer Medikamente erforderlich, darunter Beruhigungsmittel, Analgetika und Antibiotika. Die Pharmakokinetik dieser Medikamente ist komplex, da das Verteilungsvolumen bei ECMO-Patientinnen und Patienten größer ist und Arzneimittel an PVC-Schläuchen und dem Membranoxygenator adsorbiert werden, was die Wirkung der Wirkstoffe im Körper verändert. Die Studie untersucht die Auswirkungen der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) auf die Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Medikamenten in der Intensivtherapie.

## Methoden

Eine umfassende Literaturrecherche wurde von den Autor:innen durchgeführt, um Daten zu Medikamentendosierungen während der ECMO zu sammeln.

## Ergebnisse

Medikamente mit hoher Proteinbindung und Lipophilie neigen zur Sequestrierung im ECMO-Kreislauf (Blutpumpe, Membran, Wärmeaustauscher, Kanülen) was Dosisanpassungen erfordern kann. Leichtere Sedierungsziele können den Bedarf an Sedativa und Analgetika reduzieren. Die Studie bietet Empfehlungen zur Anpassung der Medikamentendosierung basierend auf den PK/PD-Eigenschaften und den Auswirkungen des ECMO-Kreislaufs.

## Limitationen

Es gibt eine begrenzte Anzahl von Studien, insbesondere für Erwachsene, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Zudem wurden unterschiedliche ECMO-Kreisläufe und -Technologien verwendet, was die Ergebnisse beeinflussen könnte. Viele der eingeschlossenen Studien sind retrospektiv, was zu Verzerrungen führen kann. Es gibt außerdem keine einheitlichen Protokolle für die Medikamentendosierung während der ECMO-Therapie, was die Vergleichbarkeit der Studien erschwert.

## Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Medikamenten bei der ECMO

Die ECMO beeinflusst die Verteilung und Clearance von Medikamenten, insbesondere solchen mit hoher Lipophilie und Proteinbindung. Dies führt zu einer Erhöhung des Verteilungsvolumens und einer Veränderung der Clearance. Um die Wirksamkeit der Medikamente zu gewährleisten, ist eine Anpassung der Dosierung und regelmäßiges Monitoring notwendig. Die Wahl geeigneter Medikamente und deren Dosierung sind entscheidend, um die therapeutischen Ziele bei kritisch kranken Patienten zu erreichen.

## Wirkungsveränderungen ausgewählter Medikamente

**Propofol**, ein lipophiles und hoch proteinbindendes Medikament, wird signifikant in dem ECMO-Kreislauf sequestriert. Studien zeigen, dass bis zu 70% der Propofol-Konzentration innerhalb von 30 Minuten verloren gehen können. Dies erfordert häufig eine Anpassung der Dosierung, um die gewünschte Sedierung zu erreichen.

**Dexmedetomidin**, ein Sedativum, zeigt ebenfalls Veränderungen in der Pharmakokinetik während der ECMO-Therapie. Es gibt Hinweise darauf, dass die Clearance von Dexmedetomidin erhöht sein kann, was zu einer kürzeren Wirkdauer führt. Eine engmaschige Überwachung und mögliche Anpassung der Dosierung sind notwendig.

**Ketamin**, ein Anästhetikum und Analgetikum, kann ebenfalls in der ECMO-Schaltung sequestriert werden. Dies kann zu einer reduzierten Wirksamkeit führen. Eine Anpassung der Dosierung kann erforderlich sein, um die gewünschte anästhetische und analgetische Wirkung zu erzielen.

**Morphin**, ein Opioid-Analgetikum, zeigt eine geringere Bindung an die ECMO-Schaltung im Vergleich zu anderen Opioiden wie Fentanyl. Es wird daher bevorzugt für die Langzeitanwendung während der ECMO-

Therapie verwendet. Die Dosierung von Morphin kann stabiler sein, erfordert jedoch dennoch eine Überwachung.

**Heparin**, ein Antikoagulans, wird häufig während der ECMO-Therapie verwendet, um Thrombosen zu verhindern. Es kann jedoch zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) kommen, die das Risiko von Blutungen und Thrombosen erhöht. Konsequenzen: Alternativen wie Argatroban und Bivalirudin können in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patient:innen mit Blutungsneigung.

**Vancomycin**, ein Antibiotikum, zeigt besonders bei pädiatrischen Patient:innen eine Sequestrierung im ECMO-Kreislauf. Bei erwachsenen Patient:innen wurde hingegen kein relevanter Verlust festgestellt. Dennoch scheint ein regelmäßiges therapeutisches Drug Monitoring empfehlenswert.

In dem Review von Patel et. al werden noch weitere Medikamente aufgeführt. Daher empfiehlt es sich auch hier, die Originalarbeit zu lesen.

## **Prevalence and Survival of Prolonged Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome: An Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry\***

Chandel A, Fabyan KD, Mendelsohn S, Puri N, Damuth E, Rackley CR, Conrad SA, King CS, Green A. (2024)

DOI: 10.1097/CCM.0000000000006200

### **Einleitung**

Während der COVID-19-Pandemie stiegen die Einsatzzahlen der VV ECMO stark an, was einen hohen Bedarf an medizinischen Ressourcen verursachte. Ein besseres Verständnis der Patient:innen, die von VV ECMO profitieren, ist entscheidend für die Ressourcenallokation und für die Verbesserung der Ergebnisse. Verlängerte VV ECMO kann bei ARDS, einschließlich COVID-19-bedingtem ARDS, die Atemwegserholung unterstützen. Frühere Studien zeigen, dass eine längere ECMO-Dauer mit einem verringerten Überleben verbunden ist. In jüngster Zeit wurde über sehr lange VV-ECMO-Unterstützungen von über 100 Tagen berichtet. Diese Arbeit untersucht Trends in der Nutzung und den Ergebnissen bei Patient:innen mit einem schweren ARDS, die eine verlängerte Unterstützung durch VV ECMO benötigen.

### **Methodik**

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungskohortenstudie. Die Studie umfasst 13.681 Patient:innen im Register der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) von 2012 bis 2022. Es wurde eine multivariable logistische Regression durchgeführt, um die Mortalität und das Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus zu untersuchen.

### **Ergebnisse**

Knapp 30 % der Patient:innen wurden  $\geq 21$  Tage und 7,1 %  $\geq 50$  Tage unterstützt. Patient:innen mit verlängerter Unterstützung hatten in früheren Untersuchungen eine geringere Überlebensrate bis zur Entlassung (46,5 % vs. 59,7 %). Bei Patient:innen, die mindestens 21 Tage überlebten, war allerdings eine Zunahme der Dauer der VV ECMO nicht mehr signifikant mit der Mortalität assoziiert. Selbst in der Gruppe der Patient:innen, die mindestens 120 Tage an der VV-ECMO unterstützt wurden, überlebten knapp die Hälfte (46%). Die Autor:innen mutmaßen, dass bei Patient:innen, die mindestens drei Wochen nach Beginn der VV-ECMO überleben, die weitere Prognose weniger von anfänglichen Symptomen und mehr von der allmählichen Genesung der Lunge abhängt. Die Überlebensrate bei Patient:innen, die über einen sehr langen Zeitraum mit VV-ECMO unterstützt wurden, zeigt, dass sich die Lunge auch nach langer Zeit erholen kann. Tracheotomien und Lungentransplantationen wurden mit zunehmender Dauer der Unterstützung häufiger durchgeführt. Maßgeblich für das Überleben ist zudem die Erfahrung, die die jeweiligen Kliniken/Zentren mit der Versorgung von ECMO-Patient:innen haben.

### **Limitationen**

Neben fehlenden Daten und begrenzten Parametern im ELSO-Register wurden Unterschiede in den Dekanülierungspraktiken und Kriterien zwischen den Kliniken, die das ECMO-Verfahren anbieten,

festgestellt. Zudem erfolgte keine Analyse der Lebensqualität und des funktionalen Status der Patient:innen nach Entlassung.

Diese Studie zeigt, dass eine verlängerte VV ECMO-Unterstützung bei ARDS-Patient:innen möglich ist und dass die Dauer der Unterstützung nicht allein zur Entscheidung über das Beenden der ECMO-Therapie herangezogen werden sollte.

### **Immediate Clinical Complications Occurring During Membrane Change in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation**

P. Masi, L. Gouriet, C. Radu, T. Folliguet, A. Fiore, R. Gallet, F. Bagate, A. M. Dessap and N. De Prost (2024)

DOI: 10.1097/MAT.0000000000002270

#### **Einleitung**

Bei einem akuten Atemnotsyndrom (ARDS) kann die Implantation einer veno-venösen ECMO eine lebensrettende Maßnahme darstellen. Durch die Reduktion der Beatmungsdrücke, die mit dieser Therapie möglich wird, erhält die Lunge beispielsweise die nötige Zeit zur Heilung. Allerdings birgt der Kontakt von Blut mit der nicht-epithelialen Oberfläche des ECMO-Systems das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen wie Koagulopathien, Hämolyse, Kanülenthrombosen und Dysfunktionen des Oxygenators. Diese Komplikationen erfordern eine engmaschige Überwachung. Sollten Anzeichen wie ein ansteigendes  $\Delta p$ , zunehmende Hämolyse oder eine deutliche Verschlechterung der Oxygenatorleistung auftreten, ist ein Wechsel des Oxygenators indiziert. Diese Prozedur ist jedoch besonders herausfordernd, da die Patient:innen, die vollständig von der ECMO abhängig sind, während des Wechsels kurzzeitig nicht durch die lebenswichtige Unterstützung der ECMO versorgt werden können.

#### **Methodik**

Masi et al. untersuchten in ihrer monozentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie die Komplikationen im Zusammenhang mit einem ECMO-Wechsel bei ARDS-Patient:innen. Die Studie wurde auf einer internistischen Intensivstation eines Pariser Universitätsklinikums im

Zeitraum von März 2020 bis Mai 2022 durchgeführt. Die Autor:innen identifizierten mehrere schwerwiegende Komplikationen, die während des ECMO-Wechsels und bis zu einer Stunde danach auftreten können, darunter schwere Hypoxie ( $SpO_2 < 80\%$ ), ein drastischer Blutdruckabfall ( $MAP < 65$  mmHg), Bradykardie ( $HF < 50$  bpm), schwere Arrhythmien (ventrikuläre Arrhythmien mit Auswurf), Herzstillstand und Tod. Die ECMO-Wechsels wurden von erfahrenem, trainiertem Personal durchgeführt.

#### **Ergebnisse**

Während des Studienzeitraums wurden 70 Patient:innen eine veno-venöse ECMO implantiert, wobei die Gesamtsterblichkeit bei 41,4 % lag. Von diesen Patient:innen benötigten 30 einen oder mehrere ECMO-Wechsel, insgesamt wurden 56 ECMO-Wechsel durchgeführt. Bei 33 dieser 56 Wechsel traten eine oder mehrere Komplikationen auf (siehe Tabelle).

Komplikation	ECMO-Wechsel (n=56)
schwere Hypoxie	33 (59%)
Blutdruckabfall	9 (16%)
Bradykardie	5 (9%)
schwere Arrhythmien Ø Reanimationsdauer	3 (5%) 2 Min.
Herzstillstand	9 (16%)
Tod	0

Die Autor:innen der Studie zeigten, dass Patient:innen mit hohem ECMO-Blutfluss, niedrigen Tidalvolumina und schlechter Lungen-Compliance signifikant häufiger schwerwiegende Komplikationen erlitten. Zudem stellten sie fest, dass die Sterblichkeit bei Patient:innen, die einen ECMO-Wechsel benötigten, deutlich höher war (Sterblichkeit ohne ECMO-Wechsel: 30 % vs. mit ECMO-Wechsel: 59%). Aufgrund fehlender Daten können die Autor:innen keine konkreten Empfehlungen zur Prävention von Komplikationen bei

einem geplanten ECMO-Wechsel geben. Es ist jedoch entscheidend, sich des hohen Komplikationsrisikos bewusst zu sein und entsprechend vorbereitet zu sein, um im Ernstfall schnell und angemessen reagieren zu können.

## Limitationen

Die Autor:innen weisen darauf hin, dass die geringe Anzahl an Patient:innen und das monozentrische Studiendesign wesentliche Limitationen der Studie darstellen. Zudem wurde bei der retrospektiven Analyse das für den ECMO-Wechsel benötigte Zeitintervall nicht dokumentiert. Ein weiterer Faktor ist, dass ein Großteil der Patient:innen aufgrund einer COVID-19-Erkrankung auf eine veno-venöse ECMO angewiesen war, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse einschränken könnte. Auch die hohe Anzahl an Herzstillständen während der Studie ist schwer auf andere Patientengruppen zu übertragen.

## **Sterility and oxygenator function in pre-primed extracorporeal membrane oxygenation: A prospective clinical study**

D. Bengtsson, B. Jönsson, B. Redfors (2024)  
[doi.org/10.1016/j.resplu.2024.100680](https://doi.org/10.1016/j.resplu.2024.100680)

## Einleitung

Trotz der Fortschritte in der Notfallmedizin bleibt die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patient:innen mit therapierefraktärem Herzstillstand und gutem neurologischen Outcome weiterhin sehr gering. Die Anwendung von eCPR (extrakorporale kardiopulmonale Reanimation) nach internationalen Standards kann das Überleben einer ausgewählten Patientengruppe jedoch signifikant verbessern. Ein entscheidender Erfolgsfaktor ist dabei, die Zeit bis zur Initiierung der ECMO-Therapie so kurz wie möglich zu halten. Viele eCPR-Zentren setzen daher auf vorbefüllte (pre-primed) ECMO-Systeme, um Zeit zu sparen. Allerdings empfehlen die Hersteller, diese Systeme erst kurz vor dem Einsatz zu befüllen, was im Notfall wertvolle Zeit kosten könnte. Die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) befürwortet hingegen das routinemäßige Pre-primen der Systeme, warnt jedoch davor, die Standzeit von 30 Tagen zu überschreiten, um das Risiko einer Keimbesiedlung und möglicher Funktionseinschränkungen zu minimieren. Ziel der Studie von Bengtsson et al. ist es, vorbefüllte ECMO-Systeme auch nach einer längeren Standzeit von mehr als 30 Tagen auf Keimbesiedlung und Funktionseinschränkungen zu untersuchen.

## Methodik

Die prospektive klinische Studie wurde am Universitätskrankenhaus Sahlgrenska in Göteborg, Schweden, zwischen Oktober 2019 und Dezember 2021 durchgeführt. Im Rahmen der Studie kamen ausschließlich Cardiohelp-Systeme mit dem HLS Set Advanced 7.0 zum Einsatz. In der kardiochirurgischen Operationseinheit standen zu jeder Zeit zwei ECMO-Systeme bereit: ein trockenes, also nicht vorbefülltes System, und ein vorbefülltes (pre-primed) System, das komplett deaktiviert und abgedeckt war. Wurde das vorbefüllte System verwendet, wurde das trockene System sofort befüllt und ein neues trockenes System bereitgestellt. Zur Überprüfung der Funktionalität wurden die Oxygenierungsleistung, die Oxygenatorwiderstände und der Sweep-Gas-Fluss der Systeme direkt nach Inbetriebnahme, nach 12 Stunden und nach 24 Stunden gemessen. Im weiteren Verlauf erfolgten diese Kontrollen einmal täglich bis zum Ende der ECMO-Therapie. Um eine mögliche Keimbesiedlung zu identifizieren, wurden vor dem Anschluss der ECMO 30-40 ml der Priming-Lösung entnommen und mikrobiologisch untersucht. Wenn bis zum siebten Tag keine Keimbesiedlung festgestellt wurde, galt die Probe als negativ.

## Ergebnisse

Bei 103 von 105 untersuchten Systemen konnten keine Keime in den mikrobiologischen Tests nachgewiesen werden. In einem Fall zeigte sich eine Besiedlung mit koagulase-negativen Staphylokokken an Tag drei der mikrobiologischen Untersuchung. Dieses System war zuvor 21 Tage trocken gelagert und anschließend 10 Tage befüllt gewesen. Der Keim konnte jedoch nicht in der Blutkultur des Patienten nachgewiesen werden. Bei einer zweiten positiven Probe wurde an Tag sieben *Cutibacterium acnes* festgestellt. Das betroffene System war 47 Tage trocken und anschließend 10 Tage befüllt gelagert worden. Bei diesem Patienten wurden keine Blutkulturen entnommen. Beide Patienten verstarben kurz nach der eCPR infolge hypoxischer

Hirnschädigungen. Die Funktionsüberprüfung der Oxygenatoren zeigte, dass selbst bei langen Standzeiten der befüllten Systeme keine signifikanten Einschränkungen der Oxygenierungsleistung, der Widerstände oder des Sweep-Gas-Flusses auftraten. Die Autor:innen der Studie konnten somit nachweisen, dass die Inzidenz einer Keimbesiedlung bei vorbefüllten Systemen selbst nach einer Standzeit von bis zu 57 Tagen sehr gering ist. Auch der Verdacht, dass eine lange Standzeit die Leistung des Oxygenators beeinträchtigen könnte, wurde nicht bestätigt. Die Autor:innen empfehlen daher den Einsatz von standardisiert vorbefüllten ECMO-Systemen, um mögliche Zeitverzögerungen und Hektik bedingte Kontaminationen bei der Befüllung im Notfall zu reduzieren.

### **Limitationen**

Die kurze mediane ECMO-Laufzeit in der Studie stellt eine Einschränkung für die Validität der Ergebnisse zur Überprüfung der Oxygenatorleistung dar. Die Autor:innen betonen zudem, dass die Ergebnisse der Blutgasanalysen in Bezug auf Oxygenierung und Decarboxylierung aussagekräftiger gewesen wären, wenn Messungen sowohl vor als auch hinter dem Oxygenator durchgeführt worden wären, anstatt – wie in der Studie – systemisch über den arteriellen Zugang des Patienten. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Ergebnisse der Studie nur auf die verwendeten Cardiohelp-Systeme anwendbar sind. Um die Ergebnisse auch auf andere ECMO-Systeme übertragen zu können, sind weitere Studien erforderlich, die Systeme anderer Hersteller einbeziehen.