

Hämoadsorption bei isolierter konjugierter Hyperbilirubinämie nach extrakorporaler Membranoxygenierungs-Therapie. Cholestase bei Sepsis: Ein Fallbericht und eine Literaturübersicht zu unterschiedlichen Ursachen eines Ikterus bei Intensivpatienten

Paweł Piwowarczyk¹, Paweł Kutnik², Beata Potręć-Studzińska¹, Justyna Sysiak-Sławecka¹, Elżbieta Rypulak¹, Michał Borys¹ and Mirosław Czczuwar¹

¹ II Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Lublin, Lublin, Polen

² Studentische wissenschaftliche Vereinigung, II. Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Lublin, Lublin, Polen

Int J Artif Organs 2019; epub

Dieser Bericht beschreibt den Fall einer 58-jährigen Frau, die in ein Tertiärkrankenhaus mit primärer Diagnose eines schweren ARDS, verursacht durch eine Sepsis infolge einer nicht näher bezeichneten Pneumonie, verlegt wurde.

Fallbeschreibung

- Vor der Verlegung in die medizinische Universität Lublin war die Patientin im Tertiärkrankenhaus 4 Tage lang sediert und musste mit einem erhöhten positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) von 15 cm H₂O bei einem stark eingeschränkten PaO₂/FiO₂-Verhältnis von etwa 75 mmHg bei einer ETCO₂ von 8,8 Vol.% (entspricht circa 65 mmHg) maschinell beatmet werden
- Aufgrund des folgenden Lungenversagens (RESP-Score 3) wurde sie zur extrakorporalen Lungenunterstützung akzeptiert und direkt auf die Intensivstation der medizinischen Universität Lublin verlegt
- Bei Aufnahme betrug ihr Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) 14 und sie benötigte hohe Noradrenalin dosierungen (0,62 µg/kg/min) zur Kreislaufunterstützung
- Die Entzündungsmarker waren ebenfalls stark erhöht (Leukozyten 27,8×10³/µl, C-reaktives Protein 473,5 mg/l, Procalcitonin 28,7 ng/ml)
- Eine nachfolgende Ultraschalluntersuchung der Lunge zeigte ein bilaterales C-Profil entlang der mittleren Klavikularlinien sowie B-Linien-Artefakte. Zudem wurde eine hyperdynamische Kreislaufsituation bei einer linksventrikulären Auswurf fraktion von 75%–80% mittels Echokardiographie bestätigt
- Die Thorax-Röntgenaufnahmen am ersten Tag ihres Intensivaufenthaltes zeigten massive, ineinander übergehende bilaterale Verschattungen im Sinne von Konsolidierungen, was den Beginn einer veno-venösen (VV)-ECMO-Therapie notwendig machte (ILA; NovaLung GmbH, Talheim, Deutschland)
- Ebenso wurde gleichzeitig mit der VV-ECMO eine kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse mit regionaler Citrat-Antikoagulation gestartet (CVVHD Ci-Ca, Multifiltrat; Fresenius, Bad Homburg, Deutschland)
- Drei Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate wurden während der ECMO-Therapie infundiert, zudem wurde eine Nadroparin dosis (0,8 ml/Tag) als Antikoagulationsprophylaxe subkutan verabreicht

- Die Patientin benötigte während der gesamten Behandlung zur Stabilisierung ihrer Hämodynamik kontinuierliche Infusionen mit Noradrenalin (0,12–0,36 µg/kg/min) und Dobutamin (3,7–7,8 µg/kg/min). Die Dosierungen sowie die Flüssigkeitstherapie wurden im Verlauf entsprechend der echokardiographischen Befunde adaptiert
- Es wurde mit einer kalkulierten Breitspektrum-Antibiotikatherapien (Meropenem, Linezolid, Sulfamethoxazol/Trimethoprim) begonnen, bis die Ergebnisse der Blut- und Bronchoalveolar-Lavage-Kulturen (BAL) verfügbar waren. Nach Identifizierung von *Acinetobacter baumannii* in den BAL Kulturen wurde die Antibiotikatherapie auf Amikacin und Tigecyclin umgestellt
- Es wurde mit enteraler und parenteraler Ernährung begonnen
- Acht Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation verbesserte sich die respiratorische Situation der Patientin, so dass die ECMO-Therapie beendet werden konnte
- Die mechanische Beatmung wurde mit einem auf 6–8 cm H₂O adaptierten PEEP fortgesetzt, wobei die Infusionen von Noradrenalin auf 0,02–0,07 µg/kg/min reduziert und von Dobutamin beendet werden konnten
- Die CVVHD wurde an Tag 11 aufgrund einer stabilen Diurese beendet. Nach Beendigung der Nierenersatztherapie stiegen jedoch die Serumspiegel von Kreatinin und Harnstoff erneut an, was die Fortsetzung der CVVHD an Tag 14 erforderlich machte
- Trotz des Absetzens der Sedierung mit Propofol und Fentanyl nach 5 Tagen blieb die Patientin bewusstlos (–4 Richmond Agitation-Sedation Scale Score)
- Während das primäre Problem der Patientin, sprich ihr schweres Lungenversagen, abklang, war zunehmend ein Anstieg von Bilirubin nachweisbar und die Patientin entwickelte einen Ikterus mit einer deutlichen Veränderung der Gesamt-Bilirubin-Serumspiegel (0,81 mg/dl bei Aufnahme; 3,88 mg/dl nach 3 Tagen ECMO-Therapie; 7,1 mg/dl am Tag der ECMO-Beendigung). An Tag 13 wurden Spitzenwerte von 18,41 mg/dl Gesamtbilirubin (2,74 mg/dl unkonjugiertes Bilirubin und 15,67 mg/dl direktes Bilirubin) erreicht. Die Plasmakonzentrationen der Gamma-Glutamyl-Transferase (157 IU/ml) und alkalischen Phosphatase (228 IE/ml) waren ebenfalls erhöht, während die Gerinnungsmarker stabil waren
- Das an Tag 11 durchgeführte CT-Abdomen zeigte eine vergrößerte Leber, jedoch mit homogener Struktur, mit nicht erweiterten Gallengängen und keinen Anzeichen fokaler Läsionen
- Eine virale Hepatitis wurde ausgeschlossen, der CIOMS/RUCAM-Score betrug 0
- Da die Bilirubin-Serumspiegel weiterhin hoch waren, wurde die Entscheidung getroffen, CytoSorb als ultima ratio Therapie bei Cholestase in den Nierenersatzkreislauf einzubauen

Behandlung

- Zwei aufeinanderfolgenden Behandlungen mit CytoSorb für 48 Stunden (24 Stunden pro Behandlung)
- CytoSorb wurde in Kombination mit CRRT im CVVHD-Modus verwendet
- Blutfluss: 100 ml/min
- Antikoagulation: Citrat
- CytoSorb Adsorber Position: post-Hämofilter

Messungen

- Bilirubin Plasmakonzentrationen
- SOFA Score
- Albumin Plasmakonzentrationen

Ergebnisse

- Die Behandlung führte zu einer Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration von 18 mg/dl vor Behandlungsbeginn auf 2,4 mg/dl nach den beiden konsekutiven Behandlungen
- Signifikante Verbesserung des SOFA Scores von 16 vor Beginn auf 10 nach Beendigung der CytoSorb-Therapie
- Die Albuminwerte blieben während der CytoSorb-Behandlung unbeeinflusst

Patienten Follow-Up

- Nachdem sich ihr Gesundheitszustand verbessert hatte, erlangte die Patientin zwischenzeitlich das Bewusstsein, so dass sie ihre Augen spontan öffnen konnte und wurde zur Fortsetzung der Behandlung in das zuweisende regionale Krankenhaus zurückverlegt
- Während der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit trat keine erneute Hyperbilirubinämie auf

Schlussfolgerungen

- Dies ist der erste veröffentlichte klinische Fallbericht über eine Sepsis-induzierte Cholestase bei einer Patientin mit respiratorischer ECMO-Unterstützung und erfolgreicher Behandlung mit CytoSorb-Hämoadsorption, was in der Folge zu einer deutlichen Reduktion der Bilirubin-Spiegel und des SOFA-Scores führte
- CytoSorb stellte daher eine wertvolle therapeutische Option bei anhaltender Cholestase dar
- Die Sepsis-induzierte Cholestase ist das Ergebnis einer Abnahme des hepatischen kanalikulären Transports von cholephilen Substanzen, was zu einer intrahepatischen Cholestase führt. Diese Dysfunktion wird hauptsächlich durch Zytokine, Endotoxine und andere Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) gefördert. Daher könnte CytoSorb bei der Behandlung dieser Patientin mehrere Wirkungen gehabt haben, einschließlich der Eliminierung von Bilirubin per se, aber auch der Wiederherstellung des hepatischen kanalikulären Transports durch die Elimination exzessiver Levels von Entzündungsmediatoren
- Invasive Diagnoseverfahren (d.h. Leberbiopsie) zum Ausschluss der zugrunde liegenden Ursache der Hyperbilirubinämie konnten vermieden werden, da die Hämoadsorptionstherapie zu einer schnellen Reduktion mit folgender klinischer Verbesserung führte, wodurch das Verfahren nicht mehr notwendig war
- Während der 3-monatigen Nachbeobachtungszeit trat keine erneute Hyperbilirubinämie auf, was darauf hindeutet, dass die Adsorptionstherapie möglicherweise einen Ausgleich zwischen Entzündungsprozess, Zytokinproduktion und Bilirubinsatz bewirkt