

C. M. Eschenbruch
H. Fabel

Intensivmedizinische Behandlung und Respiratortherapie bei Patienten mit cystischer Fibrose

Intensive care therapy and artificial ventilation in patients with cystic fibrosis

Summary Mechanical ventilation was performed in 14 patients with endstage Cystic Fibrosis. 6 died during intensiv care treatment, 3 pa-

Eingegangen: 3. September 1998
Akzeptiert: 7. September 1998

Herrn Prof. Dr. H. Just
zum 65. Geburtstag gewidmet

Dr. C. M. Eschenbruch (✉) · Prof. H. Fabel
Abteilung Pneumologie
der Medizinischen Hochschule Hannover
im Krankenhaus Oststadt
Podbielskistr. 380
30659 Hannover

tients received Lung-Transplantation, 2 of them during ventilator dependency, all 3 patients are alive (3 to 9 years after transplantation previously). 5 more patients survived 3 month to 4 years without transplantation. The outcome after ventilator-therapy in CF-patients is more hopeful as previously thought and should be noted for the future.

Key words Cystic fibrosis – artificial ventilation – intensive therapy

Zusammenfassung Eine intensivmedizinische Respiratortherapie wurde bei 14 Patienten mit fortgeschrittener cystischer Fibrose durchgeführt. 6 dieser Patienten verstarben während

der Intensivbehandlung am Respirator. 3 Patienten erhielten eine Lungentransplantation, 2 von ihnen wurden unmittelbar von der Intensivstation zur Transplantation verlegt, 1 weiterer wurde einige Monate später transplantiert. Alle transplantierten leben (3–9 Jahre nach Transplantation). 5 weitere Patienten überlebten die intensivmedizinische Behandlung 3 Monate bis 4 Jahre ohne Transplantation. Die Ergebnisse der intensivmedizinischen Beatmungstherapie sind besser als bisher angenommen. Unter entsprechender Indikationsstellung sollte diese Behandlungsoption häufiger erwogen werden.

Schlüsselwörter Mukoviszidose – Respiratortherapie – Intensivtherapie

Mukoviszidose galt noch vor 20 Jahren als eine schicksalhafte Kinderkrankheit, deren Verlauf therapeutisch nur unzureichend beeinflusst werden konnte. 90% der Kinder erreichten das Erwachsenenalter nicht. Fortschritte in der Therapie, insbesondere eine regelmäßige intravenöse Antibiotikatherapie, eine konsequente physikalische Therapie und eine hochkalorische Ernährung haben dazu geführt, daß inzwischen 35% der in CF-Zentren betreuten Patienten das Erwachsenenalter erreichen [1, 2]. Diese erfreuliche Tendenz hält an. Man schätzt, daß ein heute geborenes, an Mukoviszidose erkranktes Kind eine 80%ige Chance hat, das 45. Lebensjahr zu erreichen [4].

Jährlich werden in der BRD ca. 300–400 Kinder mit einem CFTR-Gendefekt geboren (CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen), der mit zunehmendem Lebensalter infolge einer Chloridionen-

Transportstörung zu einer Retention extrem viskösen Bronchialsekrets, zu Bronchial- und Lungenentzündungen und zu Bronchiektasie führt. Im Rahmen der zystisch-fibrotischen Destruktion der Lunge entwickelt sich in der Regel eine schwere Bronchialobstruktion, die zu einer globalen Ateminsuffizienz führt. Über 90% aller erwachsen gewordenen Patienten mit CF verstarben in der Ateminsuffizienz bzw. an anderen Folgen der Lungenmanifestation (z. B. Lungenbluten, Pneumothorax).

Verständlicherweise ruhen – da eine kausale Genterapie noch in weiter Ferne ist – die Hoffnungen vieler Betroffenen auf eine Lungentransplantation. Diese inzwischen die Lebenserwartung deutlich verbessernde Maßnahme hat das experimentelle Stadium verlassen. Nach DLTX (Doppellungentransplantation) beträgt die mittlere 5-Jahresüberlebenszeit inzwischen 40–75%, unterschiedlich nach Zentrum und Evaluation der Patienten.

Während die Marseille-Montreal-Lung-Transplantgruppe [5] Patienten ihrer Warteliste im Endstadium der Krankheit, d. h. beatmete Patienten bevorzugt transplantiert (mit entsprechend schlechterer Prognose), transplantieren die meisten anderen Zentren in Europa und in USA Patienten streng nach Warteliste, wobei in der Regel Patienten mit extrem eingeschränkter Lungenfunktion ($FEV_1 < 30\%$ des Sollwertes, arterieller Sauerstoffdruck < 60 Torr und arterieller Kohlendruck > 50 Torr) „ge-listet“ werden. Aufgrund internationaler Erfahrung geht man davon aus, daß die so charakteristischen Patienten eine 2 Jahres-Lebenserwartung von weniger als 50% aufweisen. Patienten mit extremer Kachexie sterben häufiger auf der Warteliste, aber auch häufiger nach Lungentransplantationen.

Ange-sichts dieser Situation stellt sich die Frage, ob intensivmedizinische Maßnahmen einschließlich invasiver Beatmung bei Patienten auf der Warteliste im Sinne eines „bridging“ oder auch bei schwerst kranken Patienten, die eine Transplantation ablehnen, eine sinnvolle und erfolg-versprechende Intervention darstellen.

Patienten und Angehörige erwarten einerseits, daß insbesondere bei einer Lungentransplantationsoption alles medizinisch mögliche getan wird, um die Chance auf eine LTX zu erhalten, fürchten aber andererseits eine als qualvoll empfundene Lebensveränderung am Respirator, ohne Chance, eine leidlich erträgliche Lebenssituation wiederherzustellen. Die neueren nicht invasiven Beatmungsmethoden mit Maske sind bei CF-Patienten unzureichend erprobt. Nach unseren Erfahrungen profitieren weniger als 50% der CF-Patienten mit Ateminsuffizienz von einer nicht invasiven Maskenbeatmung. Complianceprobleme und die extreme Schleimproduktion sind überwiegend für die Mißerfolge verantwortlich.

Das Krankheitsbild CF ist in der Erwachsenenmedizin zwar hinreichend bekannt [6, 7], da sich in der Literatur (außer Kasuistiken) keine validen Mitteilungen über mechanische Beatmung bei cystischer Fibrose finden, berichten wir nachfolgend über unsere Ergebnisse aus Hannover. Hannover hat inzwischen in der BRD die größten Erfahrungen mit DLTX bei CF. Über 50 Transplantationen wurden durchgeführt. Entsprechend groß ist die Zahl der Patienten, die auf der Warteliste eine überbrückende intensivmedizinische Behandlung erwarten. Es soll nicht undiskutiert bleiben, daß sich im Einzelfall ethische Probleme bezüglich Indikation und Beendigung intensivmedizinischer Maßnahmen ergeben, wenn es sich, wie bei den hier beschriebenen CF-Patienten um Menschen am Ende einer schicksalhaft verlaufenden Erkrankung handelt.

Auch Kostendiskussionen über Intensivtherapie und Lungentransplantation reißen nicht ab, zumal die Kostenexplosion (bei der höheren Lebenserwartung) nunmehr in der Erwachsenenmedizin und nicht mehr in der Pädiatrie stattfindet, wie Untersuchungen aus den Niederlanden belegen [8].

Tab. 1 Respiratorische Insuffizienz bei CF

14 Patienten invasiv beatmet
7 weiblich/7 männlich
Mittleres Alter 30 J. (20–38 J.)
14 Patienten globalinsuffizient
zusätzlich:
2× schweres Lungenbluten
2× Sepsis
1× Leberkoma + Aszites
1× generalisierter Krampfanfall
3× Pneumothorax (2× Beatmungskomplikationen)

Krankengut

Insgesamt wurden in der Abteilung Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover in den letzten Jahren 14 Patienten (7 weiblich, 7 männlich) invasiv beatmet. Die Indikation wurde aufgrund der klinischen Situation, des Krankheitsverlaufes und des Therapiewunsches gestellt. Patienten mit rapider Verschlechterung der Lungenfunktion und Patienten mit Lungenbluten, Sepsis, Leberversagen und Pneumothorax wurden einbezogen, auch wenn sie nicht (oder noch nicht) auf der Transplantationswarteliste waren. Die Problematik wurde in langen Vorgesprächen mit Patienten und Angehörigen besprochen, ohne daß Hoffnungen geweckt wurden.

Alle Patienten waren globalinsuffizient ($pCO_2 > 50$ Torr) und unter einer Sauerstoff-Langzeittherapie. Das mittlere Alter betrug 30 Jahre. Einige Patienten wiesen zusätzliche Komplikationen auf (s. Tabelle 1). Wir beobachteten dreimal Pneumothoraces, wobei zweimal ein Pneumothorax Folge der Beatmung war. Abgekapselte Spannungspneumothoraces, die auf der Liegend-AP-Thoraxaufnahme nicht eindeutig zu erkennen waren und zur Einleitung einer Drainagetherapie eine CT-Untersuchung erforderten, stellten eine besondere Herausforderung dar.

Ergebnisse

Von den 14 beatmeten Patienten konnten 8 extubiert werden, verließen die Intensivstation und das Krankenhaus in gebesserem Zustand (s. Tabelle 2). Von diesen 8 Patienten sind 3 inzwischen lungentransplantiert, 2 davon unmittelbar von der Intensivstation (beatmet, tracheotomiert und wach). Diese Patienten leben z. Zt. alle (3, 4, 9 Jahre nach Lungentransplantation). Eine Patientin überlebt die Respiratortherapie inzwischen 4 Jahre ohne LTX. Die anderen 4 die mechanische Beatmung überlebenden Patienten verstarben inzwischen nach 3 Monaten bis 4 Jahren an einem Progreß der Krankheit in der Ateminsuffizienz. Auf der Intensivstation verstarben 6 Patienten am Respirator, 3 Patienten an progredienter, nicht aufzuhaltender Atem-

Tabelle 2 Outcome bei beatmeten CF-Patienten ($n=14$)

verstorben auf ICU	6 3× Ateminsuffizienz 3× Sepsis (1× mit Lebersversagen)
überlebt und entlassen	8 davon inzwischen nach 3 Mo.–4 J. verstorben: 4
z.Z. lebend:	1 Pat. nach 4 J. ohne LTX 3 Pat. nach 3, 4, 9 J. mit LTX

insuffizienz, 2 Patienten an nicht kurabler Sepsis und eine Patientin an zunehmender Leberinsuffizienz mit Aszites und Blutungskomplikation.

Diskussion

Unsere Ergebnisse zeigen, daß eine Respirationstherapie sowohl bei akuten Verschlechterungen (Infektion, Blutung, Pneumothorax) als auch bei lebensbedrohlichem Progreß der Grundkrankheit, die Chance auf eine Stabilisierung des Krankheitsbildes eröffnet. Immerhin konnten 8 Patienten die Intensivstation gebessert verlassen. 2 Patienten überlebten die Respirationstherapie 4 Jahre lang ohne Transplantation, 3 weitere wurden transplantiert und leben mittlerweile 3, 4 und 9 Jahre nach Transplantation.

Vergleichbare Zahlen liegen nur für Patienten vor, die letztlich einer Lungentransplantation zugeführt werden konnten. So berichteten Massard und Mitarbeiter [5], daß von 54 wegen CF transplantierten Patienten 10 ventilatorabhängig waren. Von diesen 10 Patienten starben 3 unmittelbar postoperativ, 2 weitere nach 15 und 19 Monaten, 2 weitere wurden retransplantiert, wovon 1 an akutem Transplantatversagen verstarb, so daß letztlich nach 2 Jahren nur noch 4 von 10 Patienten überlebten. Zu berücksichtigen ist dabei, daß diese Ergebnisse bereits 1993 publiziert wurden und daß sich die TX-Ergebnisse in den letzten 5 Jahren weiter verbessert haben. Nach den Erfolgen der Lungentransplantationsgruppe in Hannover mit 2-Jahresüberlebenszeiten von ca. 80% ist davon auszugehen, daß sich die Erfolge der Lungentransplantation bei Mukoviszidosepatienten nicht von den Transplantationserfolgen bei anderen Lungenerkrankungen (Emphysem, Fibrose) unterscheiden, was bei dem CF-Krankengut mit Multiorganbeteiligung und persistierender Pseudomonasbesiedlung des Nasen-Rachenraums so nicht erwartet wurde.

In der Tabelle 3 sind die Probleme und Besonderheiten zusammengefaßt, die in der Intensivbehandlung von CF-Patienten berücksichtigt werden müssen:

1. Nahezu alle CF-Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz sind erheblich untergewichtig, was zur Erschöpfung der Atemmuskulatur beiträgt. In dieser Situation ist

Tab. 3 Respiratorische Insuffizienz (RI)

Besonderheiten bei CF
1. Enge Korrelation zwischen Untergewicht und RI. (PEG?)
2. Schleimobstruktion wichtige Komponente bei RI. (DNase?)
3. Allergische bronchopulmonale Aspergillose häufig Auslöser der Ateminsuffizienz.
4. Keimspektrum und Resistenzlage engen die Antibiotika-Therapie ein.
5. Nicht-invasive Beatmungsmethoden weniger erfolgreich?
6. Komplikationen (rez. Pneumothorax, Lungenbluten) häufig
7. Einengung der Beatmungsindikation durch Beteiligung anderer Organe (Leber). LTX Kontraindikation?
8. Respirator-Therapie als Bridging bei LTX-Option?

ein „weaning“ vom Respirator extrem erschwert. Hochkalorische Ernährung ist in dieser Phase notwendig. Die Anlage einer perkutanen Ernährungsfistel (PEG) ist bei entsprechender Reduktion von Körper- und Muskelmasse sinnvoll. Nach erfolgreicher Transplantation kommt es regelhaft zu einer Normalisierung des Körpergewichts.

2. Erschöpfung der Atemmuskulatur bei extremer Schleimobstruktion ist ein häufiger Auslöser für akute Verschlechterungen. Eine zusätzliche Verneblung von Sekretolytika (z.B. ACC) während der Respirationstherapie ist sinnvoll. Von dem Einsatz rekombinanter humaner DNase hat man sich viel versprochen. In der Tat kommt es bei einigen Patienten beim Ersteintritt schon bei geringen Dosen zu einer erheblichen Verflüssigung des Bronchialsekrets, was das spontane Abhusten erschweren kann, am Respirator (und bei der Bronchoskopie) aber das Absaugen auch mit geringlumigen Kathetern erleichtert. Bei einigen Patienten kommt es zu Lungenbluten bzw. zu einer Zunahme ausgesprochen blutigen Sekrets. Strenge Überwachung dieser Therapie ist notwendig.

3. Akute Verschlechterungen bei der Lungenfunktion sind häufig Folge einer neu aufgetretenen bronchopulmonalen Aspergillose (ABPA). Etwa 5–10% aller CF-Patienten entwickeln eine ABPA. Erhöhtes Gesamt-IGE, erhöhtes spezifisches Aspergillus-IGE, präzipitierende Antikörper, Bluteosinophilie und der allein nicht beweisende Befund von *Aspergillus fumigatus* im Sputum, verbunden mit einem Einbruch der Lungenfunktion gehören zur Diagnose. Eine Eradikation von *Aspergillus fumigatus*-Sporen im Sputum ist in der Regel nicht möglich und wird auch nicht angestrebt. Für die intensivmedizinische Behandlungssituation ist die Diagnose einer ABPA insofern von besonderer Bedeutung, als sie auch am Respirator eine initial hochdosierte Prednisontherapie von ca. 1–2 mg/kg Körpergewicht erfordert.

4. Problemkeime bei Patienten mit fortgeschrittener Mukoviszidose der Lunge sind resistente Pseudomonaden und Staphylokokken. Die intravenöse Therapie erfolgt entsprechend Antibiogramm, wobei die infolge veränderter Pharmakokinetik notwendige Erhöhung der Dosis zu berücksichtigen ist. Liegt kein aktuelles Antibiogramm

vor, sollte mit einer Standardtherapie (Azlocillin 400 mg/kg/die und Tobramycin 15 mg/kg/die) begonnen werden. Der Tobramycinspiegel ist zu kontrollieren.

5. Nicht invasive Beatmungsmethoden haben bei allen primären Formen des Versagens der Atempumpe (neuromuskuläre Erkrankung) aber auch bei sekundärer Überforderung der Atemmuskulatur, z. B. bei schwerer chronischer Bronchialobstruktion Einzug in die Intensivmedizin gefunden. Bei kooperationswilligen und noch kooperationsfähigen Patienten kann so eine Entlastung und Erholung der Atemmuskulatur erreicht und häufig eine Intubationsbeatmung vermieden werden.

Die Erfahrungen bei kritisch kranken CF-Patienten sind begrenzt und lassen noch keine endgültigen Empfehlungen zu. Die bei chronischer Bronchialobstruktion und CF notwendigen (gegenüber neurologischen Krankheiten höheren) Beatmungsdrucke wurden von CF-Patienten häufig nicht toleriert, die Atmung wird häufig eher als erschwert empfunden, das Abhusten des zähen Sekrets scheint vielen CF-Patienten eher behindert zu sein. Nach unseren Erfahrungen wird trotz geduldiger Bemühungen bei der Adaptation an die Maske diese Form der Beatmungstherapie von etwa 50% der Patienten nicht toleriert. Ein Versuch zur Abwendung einer invasiven Respiratorbehandlung sollte aber immer unternommen werden.

6. Das Auftreten eines Pneumothorax während der Beatmung ist ein intensivmedizinisch geläufiges Problem. 15–20% aller CF-Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung ein Pneumothorax, gehäuft bei schwerer Bronchialobstruktion mit Lungenüberblähung und am Respirator. Die Besonderheit ist, daß diese Pneumothoraces wegen vorausgegangener pleuropulmonaler Entzündungen gehäuft abgekapselt sind und unter Spannung stehen. Diese oft retro- oder präkardial gelegenen Pneumothoraces können durchaus auch kreislaufkompromittierend sein (Einflußstauung), und sind auf den röntgenologischen a.p.-Bettaufnahmen häufig nicht erkennbar, so daß CT-Aufnahmen notwendig werden, u. a. auch um den geeigneten Punktionsort für die Drainage festzulegen.

Zur Vermeidung des Barotraumas werden Patienten mit Mukoviszidose wie Patienten mit schwerer chronischer Bronchialobstruktion beatmet: Kein oder nur geringer PEEP, niedrige Atemfrequenz, niedriger Flow, Inspirations-/Expirationenverhältnis 1:2 bis 1:3, gelegentlich auch höher und insgesamt initial strikte Einhaltung einer kontrollierten Hypoventilation (permissive Hyperkapnie), wobei je nach Ausgangslage der Blutgase (vorbestehende CO₂-Retention) CO₂-Drucke über 100 Torr toleriert werden.

Lungenblutungen sind gelegentlich Auslöser für eine Verschlechterung des Gasaustausches und können eine Beatmungsindikation bedingen. Ist bei ausreichender Lungenfunktion noch Handlungsspielraum vorhanden, kann eine Embolisation der infrage kommenden Bronchialarterien erwogen werden, die nur in der Hand eines interven-

tionell geübten Radiologen erfolgtsprechend ist. Häufig kommt es zu Rezidiven. Bei noch ausreichender Lungenfunktion und eindeutiger Lokalisation der Blutungsquelle kann eine Lungenteilresektion die Akutsituation beherrschen. Bei parenchymatösen Blutungen (aus dem Kapillargebiet der A. pulmonalis), die nicht unter dem Druck des systemischen Kreislaufes stehen (Bronchialarterien), kann auch eine vorübergehende Erhöhung des PEEP auf Werte von 20–25 cm H₂O hilfreich sein. In 2 Fällen gelang uns mit dieser Maßnahme eine dramatische Besserung, d. h. ein augenblickliches Sistieren der Blutung.

7. Problematisch ist die Indikation zu intensivmedizinischen Maßnahmen bei gleichzeitig bestehenden schwerwiegenden Beteiligungen anderer Organe, wie biliäre Zirrhose mit portaler Hypertension, Ösophagusvarizen und Gerinnungsstörungen sowie die distale intestinale Obstruktion mit entzündlichen Coecumveränderungen (DIOS). Auf die Bedeutung einer Malnutrition wurde bereits eingegangen. Wir verloren eine Patientin mit schwerer Leberinsuffizienz, therapieresistentem Aszites und Gerinnungsstörungen. In ähnlich gelagerten Fällen würden wir eine Respiratortherapie nicht mehr einleiten. Ein weiterer Patient überstand (unter mechanischer Langzeitbeatmung) einen Ileus infolge DIOS mit terminaler Ileitis.

Die klassische Behandlung einer distalen intestinalen Obstruktion mit Pankreasenzymsubstitution, Acetylcystein oral, Gastrografin sowie Golytelylösung, eventuell unterstützt von Parasympathomimetika, gestaltet sich unter Beatmungsbedingungen schwierig. Es ist gehäuft unter intensivmedizinischen Bedingungen mit Ileus-Subileus-Zuständen zu rechnen und rechtzeitig zu therapieren.

8. Ein intensivmedizinisches Überbrücken der Zeit bis zur möglichen und geplanten Transplantation ist immer dann problematisch, wenn bei der Schwere der Erkrankung nicht damit gerechnet werden kann, daß die intensivmedizinischen Maßnahmen beendet bzw. daß der Patient zwischenzeitlich wieder extubiert werden kann. Bei der Relementierung der Organzuweisung für die Notfalltransplantation sind die Chancen ohnehin gering, es sei denn, wir entscheiden uns (wie in der Marseille-Montreal-Lungentransplantationsgruppe), diese Patienten bevorzugt zu transplantieren, was die Chancen der Patienten auf der „normalen“ Warteliste erheblich mindern würde. Für eine solche TX im Notfall ist außerdem zu fordern, daß bei den beatmeten Patienten keine neurologischen Defizite vorliegen. Es muß also sichergestellt sein, daß bei diesen Patienten keine durch die Notfallintubation bedingten hypoxischen Schäden oder hirnembolischen Komplikationen (z. B. gekreuzte Embolie bei pulmonaler Hypertonie mit offenem Foramen ovale) vorliegen. Wir haben diese Komplikation bei unseren Patienten zweimal gesehen und deshalb eine Transplantation nicht mehr erwogen.

Immerhin wurden zwei unserer Patienten (wach und tracheotomiert) unmittelbar von der Intensivstation zur

Transplantation verlegt, ein weiterer konnte einige Monate nach erfolgreichem Weaning transplantiert werden. Noch bedeutungsvoller für unser zukünftiges Handeln könnte aber die Tatsache sein, daß weitere 5 unserer 14 Patienten die Intubationsbeatmung bis zu 4 Jahren bei ausreichender Lebensqualität überlebt haben, Überlebenschancen, die für

manch andere Krankheitsbilder, die als eindeutige Beatmungsindikation gelten, nicht erreicht werden. Allerdings sollten Beatmungsindikationen nur von CF-Zentren bzw. nach Rücksprache mit CF-erfahrenen Kollegen gestellt werden. Zwischenzeitlich wurde eine weitere beatmete CF-Patientin erfolgreich transplantiert.

Literatur

1. Dockter G, Lindemann H, Tümmler B, Wunderlich P, Dittrich-Weber H (1997) Mukoviszidose. Thieme, Stuttgart New York
2. Fabel H, Smaczny C (1993) Pulmonaler Verlauf der Mukoviszidose beim Erwachsenen. Atem-Lungenkrankheiten 19: 510–515
3. Fabel H, Wagner TOF (1995) Mukoviszidose in Fabel H, Pneumologie, Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 2. Auflage, 489–494
4. Frederiksen B, Lang S, Koch C, Hoiby N (1996) Improved Survival in the Danish Center-Treated Cystic Fibrosis Patients. Pediatric Pulmonology 21: 153–158
5. Massard G, Shennib H, Metras D, Camboulives J, Viard L, Mulder DS, Tchervenkov CI, Morin J-F, Giudicelli R, Noirclerc M (1993) Double-Lung Transplantation in Mechanically Ventilated Patients With Cystic Fibrosis. Ann Thorac Surg 55: 1087–1092
6. Ramsey BW (1996) Management of pulmonary disease in patient with cystic fibrosis. N Engl J Med 335: 179–188
7. Stern RC (1997) The diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 491: 487–491
8. Wildhagen MF, Verheij J BGM, Hilderink H BM, Kooij L, Tijmstra T, ten Kate LP, Gerritsen J, Bakker W, Habbema JDF (1996) Cost of care of patients with cystic fibrosis in The Netherlands in 1990–1991. Thorax 51: 218–301