

Inhalative Sedierung auf Intensivstation

Wissenschaftliches

Symposium

und Workshop zur

AnaConDa®

01. Dezember 2007

Klinikum Ludwigshafen

Klinik für Anästhesiologie

und Operative

Intensivmedizin

Editorial

Paradigmenwechsel in der intensivmedizinischen Sedierung?

Eine adäquate Analgosedierung ist integraler Bestandteil der modernen intensivmedizinischen Therapie. Ziel sollte eine dem Patienten angepasste kontrollierte Bewusstseins- und Schmerzdämpfung, ein individuell optimiertes Beatmungsmuster, ein problemloses Weaning und eine möglichst programmierte Extubation sein. Das Sedierungsmanagement ist durch die Entwicklung neuer Konzepte und den Einsatz von kurzwirksamen Medikamenten, wie Propofol und Remifentanyl, in den letzten Jahren nachhaltig verändert worden. Dennoch ist Midazolam aufgrund der Gefahr eines Propofol-Infusions-Syndroms und des pharmakoökonomischen Drucks insbesondere bei kritisch kranken Patienten immer noch das am häufigsten eingesetzte Sedativum. Regelmäßig akkumuliert Midazolam und führt bei verzögertem Weaning zu langen Intensivliegezeiten sowie deutlich teureren Krankenhausaufenthalten.

Inhalationsanästhetika repräsentieren aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften fast „ideale“ Sedativa, die sich über Jahrzehnte im Rahmen der Allgemeinanästhesie bewährt haben. Eine wesentliche Beschränkung volatiler Narkosegase auf den OP-Bereich lag bisher in der aufwendigen technischen Ausstattung mittels Vaportechnik. Narkosegeräte – als Ultima ratio im Status asthmaticus – verfügen nicht über moderne Beatmungsmodi und sind darüber hinaus nicht zum Einsatz auf Intensivstationen zugelassen. Seit wenigen Jahren steht mit dem Anesthetic Conserving Device, AnaConDa®, ein innovatives System zur Applikation von volatilen Anästhetika zur Verfügung. Das Besondere ist der einfache Einbau der AnaConDa® zwischen Tubus und Y-Stück jedes Intensivventilators und der niedrige Anästhetikaverbrauch durch die 90%-ige Reflektion des Narkosegases.

Erste klinische Erfahrungen zum Einsatz der AnaConDa® liegen seit 2001 vor. Erste randomisierte Studien mit Isofluran im Vergleich zu Midazolam zur Sedierung auf Intensivstation sind vor allem in Bezug auf die signifikant kürzeren Aufwach- und Extubationszeiten, bei einer Sedierungsdauer bis 96 Stunden, vielversprechend. Darüber hinaus wurde die AnaConDa® bisher nur als Ultima ratio im Status asthmaticus und schwierigem Weaning in Einzelfällen eingesetzt.

Unsere Arbeitsgruppe kann auf die Erfahrungen im Bereich der inhalativen Sedierung von 18 Monate zurückblicken. Rund 150 Patienten sind in diesem Zeitraum mittels AnaConDa® auf unserer operativen Intensivstation sediert worden. Im Rahmen einer randomisierten Studie zeigten sich mit Sevofluran gegenüber Propofol bei vergleichbarer Sedierungsqualität signifikant verkürzte Aufwach- und Extubationszeiten und im Verlauf kürzere Krankenhausaufenthalte. Auch in der Langzeitbeatmung bis 192 Stunden war der Einsatz von volatilen Anästhetika, insbesondere zur tiefen Sedierung im akuten Lungenversagen und mit intensivierter kinetischer Therapie (z.B. Roto-rest-Bett), gut titrierbar.

Ob der Einsatz von volatilen Anästhetika mittels der AnaConDa® auf Intensivstation bisherige Sedierungskonzepte ablösen kann, muss die Zukunft weisen. Das System stellt aber nach unseren Erfahrungen bereits heute eine praktikable und sichere Alternative in der Sedierung kritisch kranker Patienten dar. Die Problematik der Fluoridakkumulation beim Einsatz von Sevofluran und der potentiellen Nephrotoxizität ist zurzeit noch ungeklärt, hierzu bedarf es weiterer randomisierter und richtungweisender Untersuchungen.

Es wurde alles unternommen, um sicherzustellen, dass die veröffentlichten Dosierungen und Anweisungen korrekt sind.

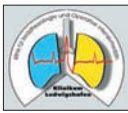
Für Behandlungsmaßnahmen und Dosierungen beim einzelnen Patienten ist jedoch allein der Arzt verantwortlich.



Dr. K. D. Röhm



PD Dr. S. N. Piper



Nach Begrüßung durch Prof. Dr. J. Boldt, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin am Klinikum Ludwigshafen, referierte PD Dr. S. N. Piper über aktuelle Standards und Entwicklungen in der Analgosedierung.

Ziele der Analgosedierung sind eine Abschirmung der Patienten vor unangenehmen Aspekten des Aufenthaltes auf der Intensivstation, eine effektive Analgesie, eine suffiziente Anxiolyse und ein schonender Übergang zur Spontanatmung nach maschineller Beatmung. PD Dr. Piper wies darauf hin, dass häufig zu früh zu viel Sedativum gegeben werde, ohne dass dem Patienten die Möglichkeit gegeben werde, Schmerzen zu zeigen. Das Analgetikum sollte daher in der Regel zeitlich vor dem Sedativum appliziert werden und der Wirkeintritt der Analgetika sollte abgewartet werden.

Zur Beurteilung der Sedierungstiefe stehen eine Vielzahl von Optionen wie klinische und neurophysiologische Parameter,

Scoringsysteme bis hin zu Plasmakonzentrationsmessungen zur Verfügung. Die Tiefe der Analgosedierung sollte dabei in einer ausgewogenen Balance zwischen zu tief und zu flach liegen – bei zu flacher Sedierung kann es zu Schlaflosigkeit, Angst und Stress bis hin zur Myokardischämie kommen. Eine zu tiefe Analgosedierung gefährdet die Patienten durch Hypotension, Bradykardie, Kumulation, verzögertes Weaning, Immunsuppression, reduzierte Organperfusion und die Entstehung eines paralytischen Ileus bei zu hoher Opioidgabe. Daher sollten klinik- bzw. Intensivstationsinterne Sedierungsprotokolle gemeinsam mit der Pflege implementiert werden. Der Arzt gibt hierbei unter Berücksichtigung des Tag-Wach-Rhythmus die gewünschte Sedierungstiefe vor, die Pflege evaluiert selbständig und passt ggf. die Dosierungen an (Abb. 1). In Studien konnte Mithilfe derartiger Protokolle die Beatmungsdauer um bis zu 50% reduziert werden.

Welche Medikamente stehen nun für die Analgosedierung zur Verfügung? Für den Vergleich der einzelnen Substanzen ist die sog. kontext-sensitive Halbwertszeit hilfreich (Abb 2). Bei den Hypnotika driften die Werte stark auseinander, mit einer deutlichen Kumulation der Benzodiazepine – aber auch mit Propofol steigt nach mehrstündiger Applikation die Halbwertszeit an. Häufig eingesetzte Opiode wie Fentanyl und Sufentanil kumulieren ebenfalls, lediglich Remifentanyl zeigt auch nach vielen Stunden keinen Anstieg der kontext-sensitiven Halbwertszeit. In einer Umfrage von Soliman wurden der Einsatz von Sedativa und Analgetika aus 13 europäischen Ländern evaluiert. Bei der Sedierung liegt immer noch Midazolam an erster Stelle gefolgt von Propofol; bei den Analgetika werden bevorzugt Morphin und Fentanyl eingesetzt (Abb. 3). PD Dr. Piper erwähnte das Propofolinfusionssyndrom (PRIS), das zwar sehr selten auftritt, aber in den meisten Fällen einen tödlichen Verlauf nimmt. Eine Limitierung der Dosis auf max. 4 mg/kg KG/h und eine Applikationsdauer von 72 h wird daher nachdrücklich empfohlen.

PD Dr. Piper schloss seinen Vortrag mit dem Hinweis, dass am Klinikum Ludwigshafen ein individuelles Sedierungsschema zum Einsatz komme, das sich an der erwarteten Sedierungsdauer, am Schmerzniveau und an den Vorerkrankungen des Patienten orientiert.

Innerhalb des von Martin et al. vorgestellten SeSAM-Konzeptes lässt sich innerhalb der 4 Kategorien alternativ auch das neue AnaConDa®-System implementieren (Abb. 4). Unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung der Bevölkerung mit Zunahme von multimorbiden Patienten und gleichzeitiger Verknappung von Intensivbetten könnte auch die inhalative Sedierung auf der Intensivstation eine Alternative zu den herkömmlichen Verfahren darstellen.

Dr. A. Schellhaaß berichtete im weiteren Verlauf über die pharmakologischen und klinischen Aspekte zum volatilen Anästhetikum Isofluran. Es wurde bereits 1984 in Deutschland in die Klinik eingeführt und es liegen bis heute umfangreiche Erfahrungen im klinischen Einsatz dieser Substanz vor. Die Verwendung von Isofluran ist im Hin-

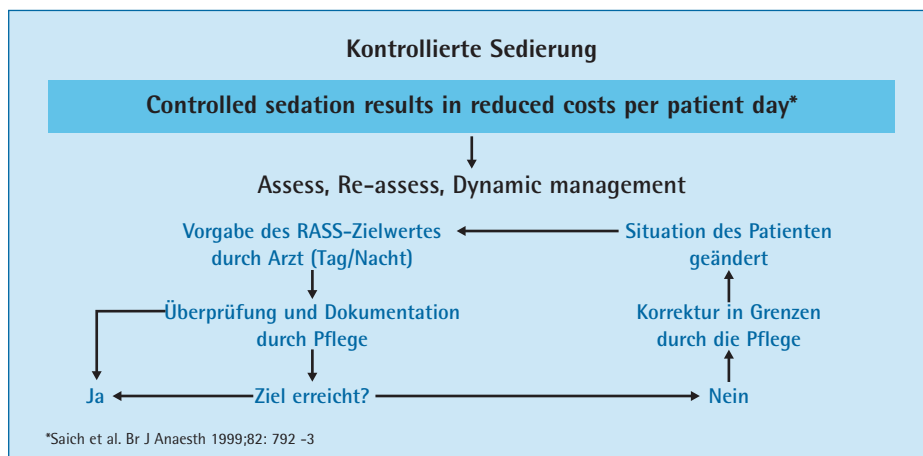


Abbildung 1

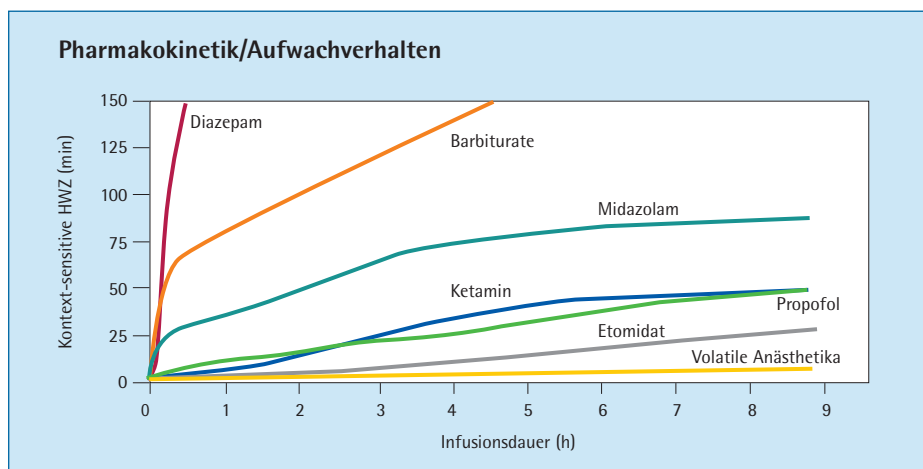
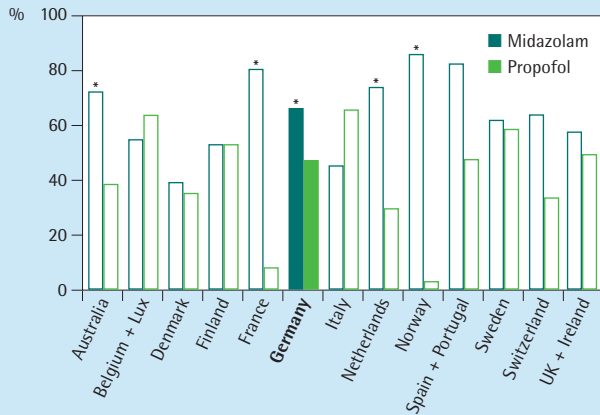


Abbildung 2

Sedierung auf Intensivstation in Europa



Sedierung:	
Midazolam:	63,0 %
Propofol:	35,0 %
Haloperidol:	9,0 %
Clonidin:	1,8 %
Ketamin:	1,2 %
Flunitrazepam:	0,9 %
Droperidol:	0,7 %
Diazepam:	0,3 %
Analgesie:	
Morphin:	33,0 %
Fentanyl:	33,0 %
Sufentanil:	24,0 %
Piritramid:	0,7 %

Soliman et al. BJA 2001; 87: 186-9

Abbildung 3

SESAM Kategorien

Sequentielles Sedierungs- und Analgesie Management

1. Kategorie:

Sedierungsdauer < 24 h:

z. B. Nachbeatmung bei Hypothermie

Regime:

- Sedierung: Propofol oder AnaConDa®
- Analgesie: Piritramid (Bolus) oder Remifentanyl (Perf.) + NSAR und Metamizol

2. Kategorie:

Sedierungsdauer 24 – 72 h:

Erkrankungen lassen schnelles Weaning nicht zu (z. B. kardiozirkulatorisch instabil, starke Halsschwellung)

Regime:

- Sedierung: Propofol oder AnaConDa®
- Analgesie: Fentanyl- oder Sufentanil-Perfusor + NSAR und Metamizol

3. Kategorie:

Sedierungsdauer > 72 h:

Sepsis, ARDS, Second look geplant; Peritonitis, offene Bauchbehandlung

Regime:

- Sedierung: Midazolam oder AnaConDa® + ggf. Clonidin, Promethazin
- Analgesie: Fentanyl, Sufentanil, Ketanest

4. Kategorie:

Kurzzeitsedierung mit der Notwendigkeit einer kurzen, tiefen Sedierung und schneller Spontanisierung; z. B. stabiler kardiochirurgischer Patient; Patient mit Lungen-OP; COLD-Patienten

Regime:

- Sedierung: Propofol oder AnaConDa®
- Analgesie: Piritramid (Bolus) oder Remifentanyl (Perf.) + NSAR und Metamizol

Abbildung 4

blick auf die Nierenfunktion unbedenklich. Leberschäden nach Isofluran stellen eine Rarität dar. Im Kontext der inhalativen Sedierung auf der Intensivstation haben die aus dem OP bekannten pharmakokinetischen Unterschiede der verschiedenen volatilen Anästhetika bezüglich des Aufwachverhaltens keine klinische Relevanz. Dr. Schellhaab schloss daher mit dem Fazit, dass Isofluran in Verbindung mit der AnaConDa® eine kostengünstige und sichere Option zur Sedierung auf der Intensivstation darstellt.

Dr. J. Mayer stellte in seinem Vortrag das in Deutschland 1996 eingeführte neuere Inhalationsanästhetikum Sevofluran vor. Die chemische Strukturformel dieser Substanz enthält kein Chloridatom, sodass die Ozon-

schicht durch Sevofluran nicht geschädigt wird. Sevofluran provoziert keine Atemwegsirritationen und ist daher zur Maskeneinleitung bei Kindern besonders geeignet. Eine gute Steuerbarkeit durch schnelle An- und Abflutung garantiert ein kurzes Einleitungs- und Aufwachverhalten. Sevofluran, wie auch Des- und Isofluran, verfügt darüber hinaus über einen kardioprotektiven Effekt und wird vermehrt im Bereich der Kardioanästhesie eingesetzt. Sevofluran wird fast ausschließlich hepatisch zu Hexafluoroisopropanol (HFIP), anorganischem Fluorid und Kohlendioxid metabolisiert. HFIP wird nach Glukuronidierung über den Urin ausgeschieden. Welche Auswirkungen anorganische Fluoridionen bei der Langzeitanwendung zur Sedierung haben, ist derzeit noch unklar, bisher wurde im Zusammenhang mit der Sevofluran-Exposition keine Alteration der Nierenfunktion nachgewiesen.

Von Herstellerseite stellte Herr vom Dorp im weiteren Verlauf der Veranstaltung die technischen Eigenschaften des Anaesthetic Conserving Device sowie das Set-Up vor. AnaConDa® wird seit 2005 durch die Firma Sedana Medical (Geretsried, Deutschland) in Deutschland vertrieben. Das System besteht aus einem Miniaturverdampfer, einem hoch effizientem Speicher-/Recykelmedium für Narkosegas mit zusätzlicher Wärme-/Feuchtigkeitsaustauscherfunktion (HME) sowie einem Bakterien-/Virenfilter. Obwohl mit einem offenen System (Beatmungsgerät) gearbeitet wird, entspricht die Effizienz des AnaConDa® einer „Low-flow“ Anästhesie (Abb.5).

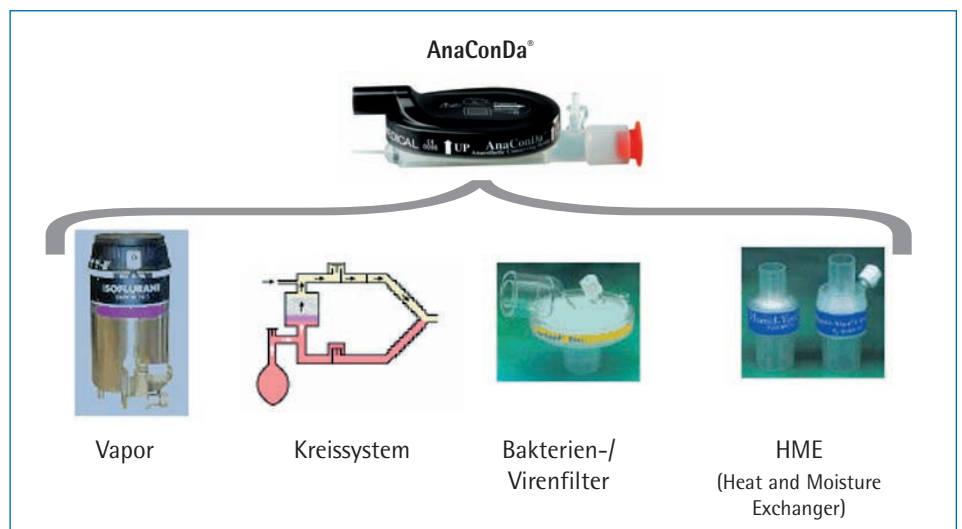
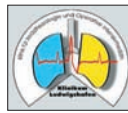
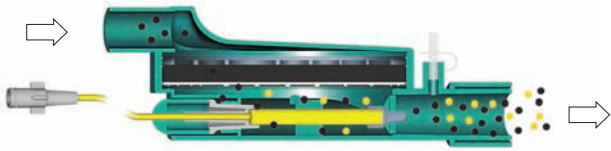


Abbildung 5

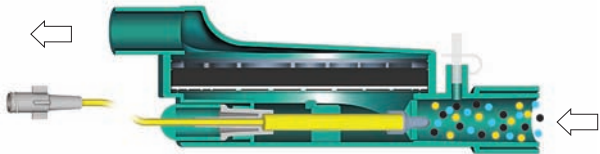


Beginn erste Inspiration



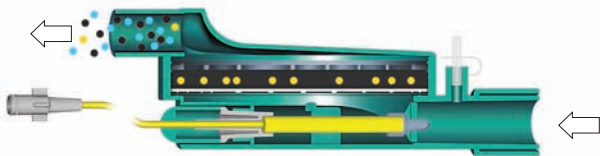
Der Inspirationsflow transportiert vom Miniaturverdampfer freigesetztes Narkosegas zum Patienten.

Beginn der Expiration



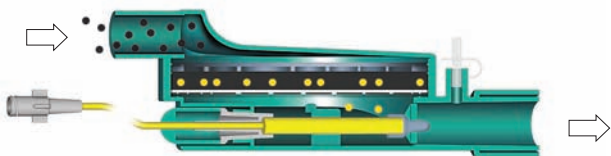
Patient atmet Luft/Sauerstoff, CO₂ und Anästhesiewirkstoff aus.

Ende der Expiration



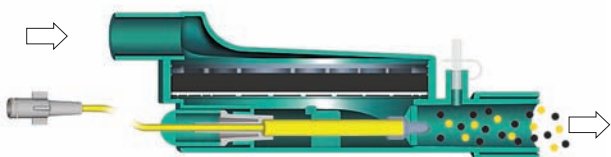
Der ausatmete Anästhesiewirkstoff wird in dem hoch effektiven Speichermedium gespeichert. CO₂ passiert das Medium.

Beginn der Inspiration



Anästhesiewirkstoff im Speichermedium ist bereit gebunden und freigegeben zu werden. Der Miniaturverdampfer setzt kontinuierlich Narkosegas frei.

Ende der Inspiration



Anästhesiewirkstoff wird aus dem Speichermedium und Miniaturverdampfer freigegeben und zum Patienten transportiert.

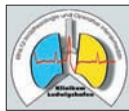
• Luft/Sauerstoff • CO₂ • Anästhesiewirkstoff

Abbildung 6

Die Funktionsweise des AnaConDa®-Systems wird schematisch in Abb. 6 dargestellt: In der Inspiration wird das Narkosegas über den Miniaturverdampfer in das System eingespeist und über den Tubus dem Patienten zugeführt; in der Expiration werden über 90% des abgeatmetem Inhalationsanästhetikums an eine Kohlefasermembran innerhalb der AnaConDa® adsorbiert, um in der folgenden Inspiration dem Patienten wieder zugeführt (Recycling-effekt) zu werden.

Der Einbau der AnaConDa® erfolgt zwischen Tubus und dem Y-Stück des Beatmungsschlauchsystems. Über die AnaConDa®-Spritze in einer Standard-Spritzenpumpe und der AnaConDa®-Wirkstoffzuleitung erfolgt die Applikation von flüssigem Narkosegas in die AnaConDa®.

Ein Gasmonitor macht ein einfaches, bettseitiges Monitoring der in- und expiratorischen Gas-konzentrationen möglich.



Da bis zu 10% des applizierten Narkosegases über den Expirationsschenkel des Intensivbeatmungsgerätes verloren gehen können, empfiehlt Sedana Medical bei Fehlen einer aktiven Narkosegasabsaugung den Einsatz von passiven, auf Aktivkohle-/Zeolithbasis aufgebauten Restgasfiltern. Somit können mögliche Arbeitsplatzkontaminationen durch Inhalationsanästhetika erfolgreich vermieden werden. Für Narkosegase sind sog. maximale Arbeitsplatzbelastungswerte (MAK-Wert), die auch nach langfristiger Exposition die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigen, definiert worden: Lachgas 100 ppm, Halothan 5 ppm und Isofluran 10 ppm. Für Sevo- wie auch Desfluran liegen – trotz weit verbreitetem intraoperativem Einsatz – bisher keine MAK-Werte vor. Raumluftmessungen auf Intensivstation unter Verwendung der AnaConDa® zeigten, dass die Raumluftbelastung ohne Restgasfilter, bei entsprechender Raumklimatisierung oder unter Einsatz von Restgasfiltern weit unter den empfohlenen Höchstwerten liegen (0 bis maximal 0,5 ppm Isofluran oder Sevofluran).

Dr. K. D. Röhm fokussierte in ihrem ersten Beitrag auf die historische Entwicklung von Inhalationsanästhetika und den ersten Einsatz dieser Substanzklasse auf Intensivstation im Jahr 1985. Primär wurden Narkosegeräte mittels handelsüblicher Vaportechnik als Ultima ratio-Sedierung bei Intensivpatienten eingesetzt, danach folgte die Parallelschaltung eines Vapors im Beatmungskreislauf herkömmlicher Intensiv-

beatmungsgeräte. Diese Applikationsform war mit einem hohen Narkosegasverbrauch verbunden und führte bei fehlender zentraler Absaugung zu hohen Arbeitsplatzbelastungen. Der schwedische Anästhesist Enlund beschrieb 2001 erstmals den Einsatz eines Anesthetic Conserving Device (AnaConDa®) zur Applikation von Inhalationsanästhetika. Das System zeigte intraoperativ eine 40%ige Einsparung an Narkosegas und der Gasverbrauch war, wie auch danach von Prof. Belda (Valencia, Spanien) gezeigt, vergleichbar einer „Low-flow“-Anästhesie (1-1,5 l/min Frischgasfluss). Die erste randomisierte Studie wurde von Sackey (Stockholm, Schweden) 2004 veröffentlicht. Seine Studienergebnisse (Abb. 7) waren vielversprechend in Bezug auf ein signifikant kürzeres Aufwacherhalten mit Isofluran gegenüber Midazolam (10 vs. 100 min). Aktuelle Studien des Jahres 2007 beschreiben den Einsatz der AnaConDa® als Ultima-ratio-Therapie im Status asthmaticus und bei kritisch kranken Patienten zur Sedierung mit Sevofluran. Auch hier konnten Patienten frühzeitig geweant und extubiert, bzw. adäquat neurologisch beurteilt werden.

Der Einsatz von Inhalationsanästhetika ist häufig verbunden mit einem Anstieg der Fluorid-Konzentration gerade bei kritisch kranken Patienten. Insbesondere die intraoperative Sevofluran-Applikation führt, wie Obata et al. 2000 und Conzen et al. 2002 zeigen konnten, zu einem signifikanten Anstieg der Fluoridwerte auch über die postulierte toxische Nierenschwelle von

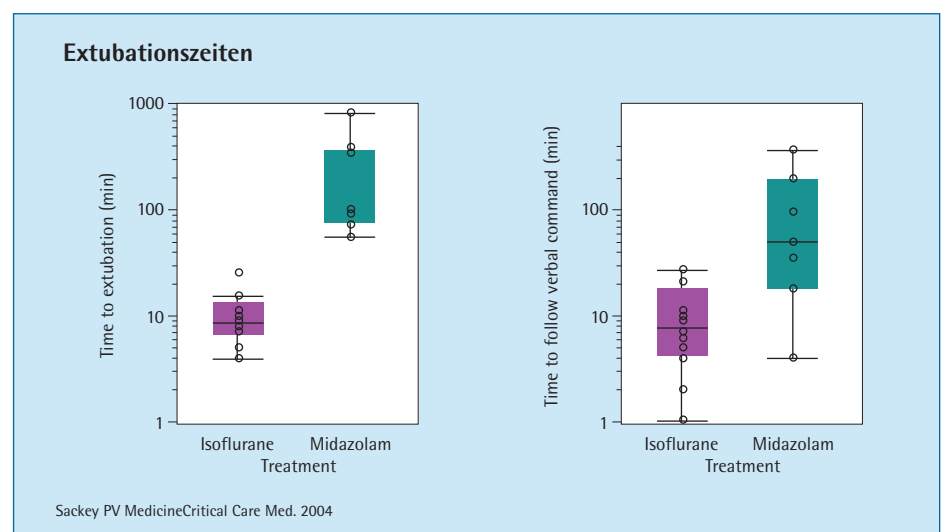


Abbildung 7

Aufwachverhalten und Extubationszeit

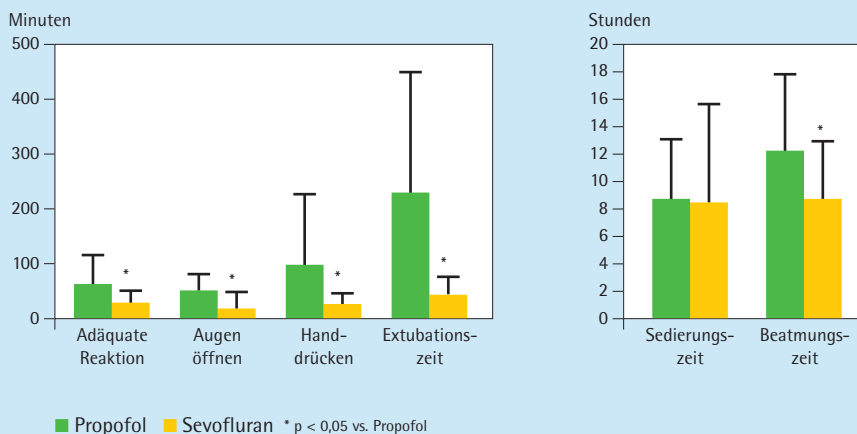


Abbildung 8

50 µmol/l. Auch die Arbeitsgruppe in Ludwigshafen sah bereits in der Kurzzeit-sedierung mit Sevofluran signifikante Anstiege der Fluoridkonzentrationen, die aber klinisch und laborchemisch keine Auswirkungen auf die Nierenfunktion zeigten. Während der Langzeitanwendung von Sevofluran lagen die gemessenen Fluoridwerte nochmals deutlich höher und weit über der fiktiven Nierenschwelle, klinisch waren jedoch keine negativen Effekte gesehen worden.

In ihrem 2. Beitrag stellte Frau Dr. Röhm erstmals Ergebnisse einer randomisierten, prospektiven Studie zum Einsatz der AnaConDa® mit Sevofluran auf Intensivstation gegenüber Propofol bei 70 herzchirurgischen Patienten vor. In der Sevoflurangruppe zeigten sich signifikant kürzere Aufwach- und Extubationszeiten, und die Beatmungszeit konnte in diesen Patienten um insgesamt 3 h verkürzt werden (Abb. 8). Bei vergleichbarer Sedierungsqualität (RASS-Score) betrug der Sevofluranverbrauch durchschnittlich 3,4 ml/h bei einer endtidalen Konzentration von 0,5 – 1 Vol%. Nebenwirkungen wie insbesondere Herzrhythmusstörungen, Übelkeit und Erbrechen sowie postoperatives Delir traten in beiden Gruppen vergleichbar häufig auf. Ein Kostenvergleich beider Gruppen zeigte vergleichbare Anästhetikakosten, ein zusätzlicher Kostenfaktor entsteht jedoch durch die AnaConDa® selbst.

Eine Anwendungsbeobachtung bei langzeitbeatmeten kritisch kranken Patienten am Klinikum Ludwigshafen zeigte einen sicheren

und effektiven Einsatz des AnaConDa®-Systems auch unter hohem PEEP (15 mmHg) und Spitzenbeatmungswerten bis 35 mmHg. Insbesondere Patienten im akuten Lungenversagen und intensivierter Lagerungstherapie (z.B. Rotorestbett) konnten mit Sevofluran als Monosedativum (neben einem Opiat-Analgetikum) adäquat tief sediert werden. Der durchschnittliche Sevofluranverbrauch betrug 6,7 ml/h bei einer endtidalen Gas-konzentration von 0,8 – 1,5 Vol%. Insgesamt waren 12 Patienten über einen Zeitraum von 50 bis 192 h sediert worden, von denen 4 Patienten innerhalb von 30 min bis 6 h nach Ausbau der AnaConDa® erfolgreich extubiert werden konnten. In Ludwigshafen wird die AnaConDa® bei diesen invasiv beatmeten Patienten über eine Standdauer von 48 h eingesetzt.

Vom klinischen Standpunkt aus gesehen stellt die Sedierung mit AnaConDa® nach Aussage von Frau Dr. Röhm eine hervorragende Alternative zur herkömmlichen intravenösen Sedierung dar. Das System zeichnet sich durch eine einfache und sichere Handhabung aus und ermöglicht erstmalig in der Intensivmedizin ein direktes Monitoring der „Sedierungstiefe“ über einen Narkosegasmomonitor. Grundsätzlich sei in diesem Zusammenhang aber auch die „Off-label“ Anwendung von Narkosegasen auf Intensivstation zu betonen, es obliegt im speziellen Fall der Therapiefreiheit jeden Arztes Inhalationsanästhetika einzusetzen.

Fazit:

- Volatile Anästhetika repräsentieren aufgrund ihrer pharmakologischen und -dynamischen Eigenschaften nahezu ideale Sedativa
- Mit der AnaConDa® wurden die technischen Voraussetzung der einfachen, sicheren und effizienten Applikation von Narkosegasen auf Intensivstation geschaffen
- Erstmals ist eine alternative Sedierung zu herkömmlichen intravenösen Sedierungsregimen auf Intensivstation möglich
- Erste randomisierte Studien zeigen eine signifikante Verkürzung der Beatmungszeiten mit Iso- und Sevofluran in kurz- und mittelfristiger Sedierung
- Alterationen der Nierenfunktion nach Sevofluran-Exposition wurden bisher nicht nachgewiesen; potentiell nephrotoxische Auswirkungen sind in der Langzeitsedierung durch fehlende Datenlage nicht endgültig geklärt
- Verkürzte Intensiv- bzw. Krankenhausliegedauer könnte zukünftig zusätzliche Tagestherapiekosten durch die AnaConDa® mehr als ausgleichen

Mit freundlicher Unterstützung der Sedana Medical AB

SEDANAMEDICAL