



Medizinische Anwendungen von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO)

Prof. Dr. med. Christoph Lichtenstern, Heidelberg

Zusammenfassung

Die Bedeutung und Wirkungsweise von Stickstoffmonoxid (NO) als Botenstoff im Organismus von Säugetieren wurden in den 1980er-Jahren aufgeklärt. Inhalativ appliziertes NO verringert im Gegensatz zu intravenösen Vasodilatoren den pulmonal vaskulären Widerstand nur in belüfteten Lungenarealen und verbessert dadurch die Oxygenierung. Inhalatives NO (iNO) wird bei verschiedenen herzchirurgischen Eingriffen und in der Neonatologie eingesetzt, um bei einem pulmonalen Hochdruck die rechtsventrikuläre Funktion und die Oxygenierung zu verbessern sowie die Notwendigkeit von invasiveren Notfalltherapien zu verringern. Beim Atemnotsyndrom von Erwachsenen (ARDS) konnte zwar die Sterblichkeit der Patienten durch iNO nicht gesenkt werden, der Einsatz kann jedoch wegen der signifikanten Verringerung kritischer Hypoxämien gerechtfertigt sein. Durch ein regelmäßiges Monitoring der NO-, NO₂- und O₂-Konzentration sowie des Methämoglobinanteils im Blut können toxische Effekte und Nebenwirkungen der Therapie beherrscht werden. Einem Reboundeffekt wird durch das langsame Ausschleichen der iNO-Therapie entgegengewirkt.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ den Wirkungsmechanismus von inhalativem Stickstoffmonoxid,
- ✓ die Indikationen von iNO im Rahmen von Herzchirurgie und Neonatologie,
- ✓ den Stellenwert von iNO beim Atemnotsyndrom von Erwachsenen (ARDS),
- ✓ Nebenwirkungen und toxische Effekte von iNO und Maßnahmen zur Vermeidung,
- ✓ wichtige Hinweise zur iNO-Applikation in der Praxis.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Messer SE & Co. KGaA



EINFÜHRUNG

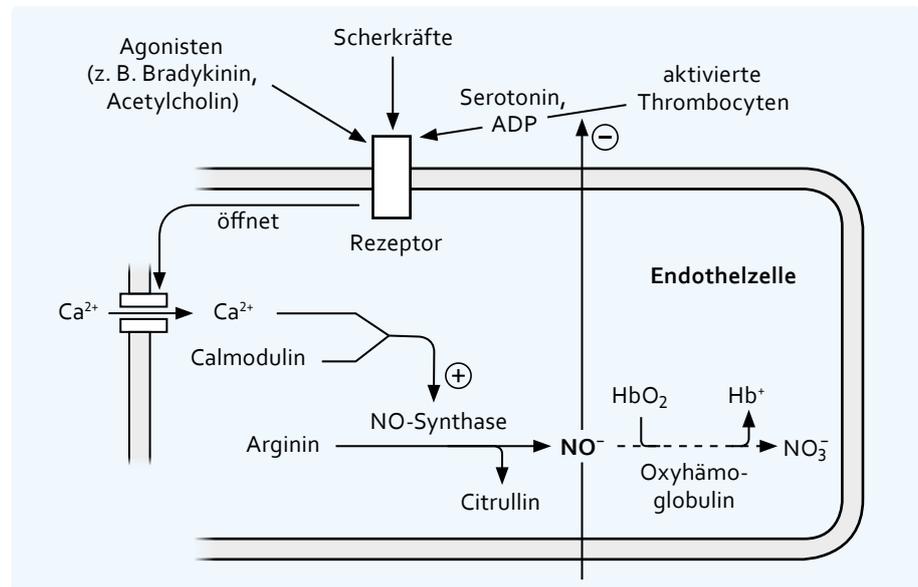
Stickstoffmonoxid (NO) ist aufgrund eines unpaaren Elektrons am Stickstoffatom ein hochreaktives und deshalb sehr kurzlebiges Molekül, dessen Bedeutung als Botenstoff im lebenden Organismus von Säugetieren Mitte der 1980er-Jahre aufgeklärt worden ist. Aufgrund seiner ausgeprägten Lipophilie kann NO ungehindert durch biologische Membranen diffundieren, was eine wichtige Voraussetzung für die Aktivität als Botenstoff ist. NO ist der potenteste bekannte Vasodilatator und spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur. Drei Wissenschaftler wurden 1998 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt, weil sie durch ihre Arbeiten den Wirkungsmechanismus von NO aufgeklärt haben. Ferid Murad entdeckte 1977, dass NO die cytosolische Isoform der Guanylatcyclyase aktiviert und den intrazellulären Spiegel an cyklischem Guanylatmonophosphat (cGMP) erhöht. Robert Furchgott beschreibt 1980 den „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) als Botenstoff zwischen Endothel- und Gefäßmuskelzelle, und Louis Ignarro gelingt 1986 der Nachweis, dass NO ein EDRF ist und dass Säugetierzellen aktiv NO produzieren. In den letzten Jahrzehnten hat sich inhalativ appliziertes NO als wirksamer Vasodilatator bei verschiedenen Indikationen in der Herzchirurgie und in der Neonatologie etabliert [1].

KÖRPEREIGENES UND INHALATIVES NO

NO wird in allen Säugetierzellen gebildet. Bei den NO-Synthasen (NOS) handelt es sich um Metalloproteine, die durch Umwandlung der Aminosäure L-Arginin zu L-Citrullin NO in Gegenwart von Sauerstoff synthetisieren (● Abb. 1). Es gibt drei menschliche Isoformen von NO-Synthasen, die in verschiedenen Geweben des Körpers vorhanden sind: endotheliale NOS, neuronale NOS und induzierbare NOS.

Abbildung 1
Synthese von Stickstoffmonoxid im Menschen (mod. nach [2])

- Abkürzungen:
- Ca²⁺ = Calciumion
- NO = Stickstoffmonoxid
- NO₃ = Stickstofftrioxid
- ADP = Adenosindiphosphat
- HbO₂ = oxygeniertes Hämoglobin
- Hb⁺ = desoxygeniertes Hämoglobin

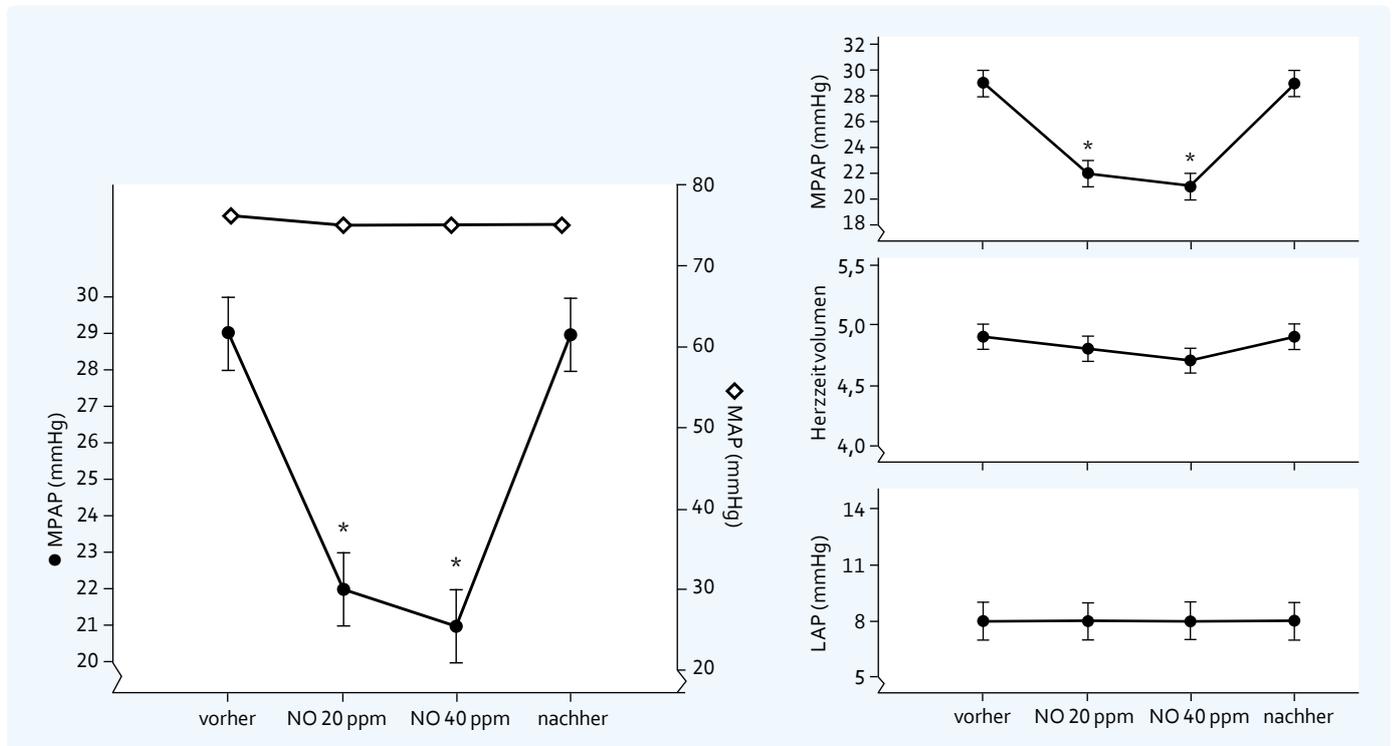


Die endotheliale NO-Synthase ist im Rahmen der Anwendung von inhalativem NO die entscheidende Isoform [2]. NO ist ein sehr kurzlebiges Molekül mit einer biologischen Halbwertszeit von etwa drei bis fünf Sekunden. Im Körper oxidiert NO mit Sauerstoff zu Nitrit und Nitrat und wird zusätzlich durch Hämoglobin inaktiviert, wobei Methämoglobin entsteht. Die schnelle Inaktivierung von inhalativ appliziertem NO verhindert im Gegensatz zu intravenös verabreichten Vasodilatoren einen Effekt auf den systemischen Gesamtwiderstand. Bei Patienten mit einem „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) konnte gezeigt werden, dass inhalatives NO (iNO) selektiv nur in den belüfteten Anteilen der Lunge und dem umgebenden pulmonal arteriellen System wirksam ist. Inhalatives NO hat damit

eine andere Wirkung als intravenös applizierte Vasodilatoren, die sowohl in den belüfteten als auch in den unbelüfteten Lungenarealen wirksam sind. Durch den selektiven Effekt von iNO führt die Reduktion des pulmonal vaskulären Widerstandes und die Senkung des pulmonal arteriellen Druckes zu einer Verbesserung der Oxygenierung. Intravenös applizierte Vasodilatoren senken hingegen den Gefäßwiderstand und Druck in allen Lungenbereichen und führen nicht zu einer Verbesserung, sondern eher zu einer Verschlechterung der Oxygenierung [3].

ANWENDUNGEN VON iNO IN DER HERZCHIRURGIE

Hinter der inhalativen Anwendung von Stickstoffmonoxid in der Herzchirurgie steht die Rationale, dass ein über die Atemwege applizierter Vasodilatator eine lokale Effektivität im Pulmonalgefäßsystem zeigt, ohne systemische Nebenwirkungen zu haben. Hauptindikationen sind arterielle Hypoxämien und die Behandlung des akuten Rechtsherzversagens bei pulmonaler Hypertension unterschiedlicher Ätiologien [4] (■ **Abb. 2**). Die selektive Wirksamkeit von iNO im Pulmonalgefäßsystem



wurde in zahlreichen hämodynamischen Untersuchungen belegt. Bei Patienten nach einem aortokoronaren Bypass ohne Rechtsherzinsuffizienz konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass iNO selektiv den pulmonal arteriellen Druck senkt, ohne den Systemdruck, den linksatrialen Druck und das Herzzeitvolumen relevant zu beeinflussen [5]. Eine weitere wichtige Anwendung von iNO im Rahmen der Herzchirurgie sind Eingriffe an der Mitralklappe bei Patienten mit chronischer Mitralklappeninsuffizienz oder Mitralklappenstenose, die an einer chronischen pulmonal arteriellen Stauung erkrankt sind. Bei diesen Patienten besteht häufig ein reaktives Gefäßbett mit erhöhten pulmonal vaskulären Widerständen und erhöhten pulmonal arteriellen Drucken. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von iNO zu einer deutlichen Reduktion des pulmonal arteriellen Widerstandes und in der Folge zu einer signifikanten Reduktion des pulmonal arteriellen Druckes führt. Wenn bei diesen Patienten aber der pulmonale Hypertonus durch den fibrotischen Umbau der Lungengefäße bereits fixiert ist, ist eine Drucksenkung mit iNO nicht mehr möglich. Bei Patienten mit einem im Vorfeld sehr stark erhöhten pulmonal

Abbildung 2

Einfluss von iNO auf den mittleren pulmonal arteriellen Druck (MPAP), mittleren arteriellen Druck (MAP), das Herzzeitvolumen (HZV) und den linken Vorhofdruck (LAP) bei n=20 Männern nach aortokoronarem Venenbypass (ACVB) ohne Rechtsherzinsuffizienz (mod. nach [5])

Abkürzungen:
ppm = parts per million
iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid

vaskulären Widerstand zeigt der Einsatz von iNO meist keinen Erfolg [6–9]. Die dritte Hauptindikation für iNO in der Herzchirurgie ist der Einsatz im Rahmen der Implantation von Linksherkulären Assist-Systemen (LVAD). Durch die chronische Linksherzinsuffizienz hat sich bei diesen Patienten eine chronische Stauung des pulmonal arteriellen Flusses entwickelt (■ Abb. 3). Auch hier konnte gezeigt werden, dass iNO nicht nur zu einem Abfall des pulmonal arteriellen Druckes führt, sondern zusätzlich auch zu einer Verbesserung des Blutflusses in dem vom LVAD unterstützten Linksherzsystem. Dieser Effekt von iNO ist reversibel und dynamisch. Wenn Patienten nach der Implantation eines LVAD anstelle von NO Stickstoff erhalten, steigt der pulmonal arterielle Druck wieder an. Wird danach wieder auf NO umgestellt, sinkt der Druck erneut und der Blutfluss über das LVAD verbessert sich wieder [10].

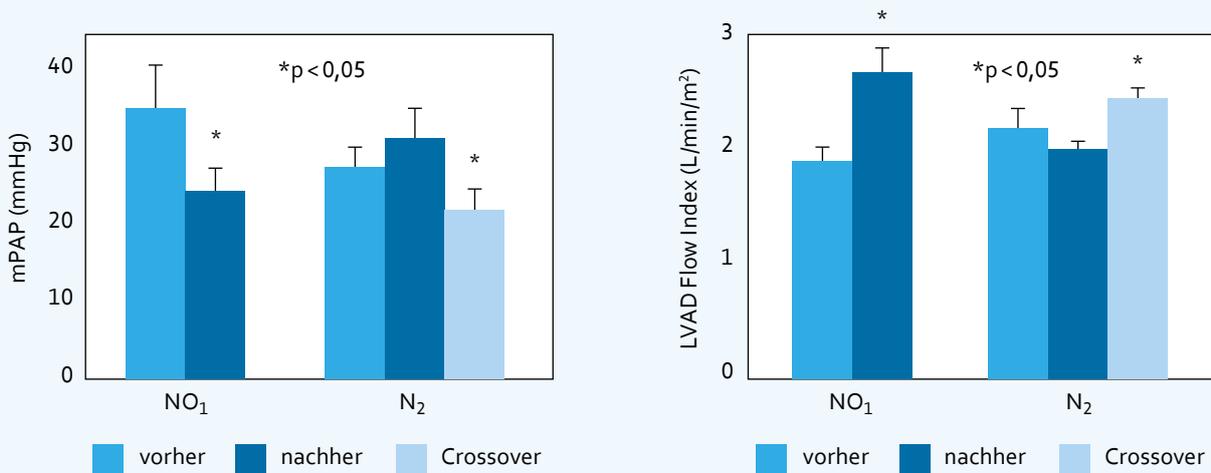


Abbildung 3

Einfluss von iNO auf den mittleren pulmonal arteriellen Druck (mPAP) und den LVAD-Flow-Index bei n = 11 Patienten nach LVAD-Implantation (mod. nach [10])

Abkürzungen:
 LVAD = linksventrikuläres Unterstützungssystem
 iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid
 N₂ = Stickstoff

iNO bewirkt eine zum erhöhten pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) proportionale Abnahme der Vasokonstriktion. Voraussetzung für die Wirksamkeit sind hohe Widerstände oder hohe Drucke. Bei einem normalen PVR hat iNO nur einen minimalen Effekt. Das gilt auch für eine fixierte fibrotisch bedingte pulmonale Hypertension. Auch bei einem erhöhten pulmonal arteriellen Druck, der allein durch ein exzessiv erhöhtes Herzzeitvolumen oder durch ein Shuntvitium verursacht wurde, ist der Effekt von iNO relativ gering. Der Einfluss einer durch iNO induzierten pulmonalen Vasodilatation auf das Herzzeitvolumen (HZV) hängt von der rechtsventrikulären Funktion (RVF) ab. Bei einer guten RVF sind der Effekt von iNO auf die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) und das HZV gering. Ist die RVF durch eine exzessive Erhöhung des pulmonal arteriellen Widerstandes deutlich reduziert, hilft die inhalative Vasodilatation über Stickstoffmonoxid entscheidend, indem durch Senkung der Nachlast des rechten Herzens eine Erhöhung der Auswurfraction und sekundär auch eine Verbesserung des Herzzeitvolumens erreicht werden kann [11]. Eine Metaanalyse zur inhalativen Anwendung von Vasodilatoren in der Herzchirurgie hat gezeigt, dass inhalativ verabreichte Vasodilatoren den intravenös zugeführten Substanzen hinsichtlich der Reduktion des pulmonal arteriellen Widerstandes und der Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion überlegen sind [12].

NO reduziert die Inzidenz eines postoperativen rechtsventrikulären Versagens bei Patienten mit vorbestehender Rechtsherzbelastung, bei Patienten mit Herztransplantation und bei der Implantation von LVAD [13]. Die S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf fasst die evidenzbasierten Indikationen für den routinemäßigen Einsatz von inhalativen Vasodilatoren (NO, Prostanoiden) bei adäquatem koronarem Perfusionsdruck bei Erwachsenen zusammen [4].

ANWENDUNGEN VON iNO IN DER KINDERHERZCHIRURGIE

Auch in der Kinderherzchirurgie hat sich die Anwendung von iNO etabliert, weil reaktive krisenhafte Anstiege des pulmonal arteriellen Widerstandes im Rahmen der Versorgung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern nicht selten sind. Inhalatives NO ist indiziert bei einer Insuffizienz des subpulmonalen Ventrikels und bei einer pulmonalen Hypertonie mit Oxygenierungsstörung. Bei der Korrektur von Shuntvitien, die im Vorfeld mit einer Lungenüberflutung einhergehen, wie zum Beispiel bei einer totalen Lungenvenenfehlmündung, einem atrioventrikulären Septumdefekt (AVSD) oder im Rahmen der univentrikulären Versorgung bei der Anlage eines aortopulmonal arteriellen Shunts, wie zum Beispiel eines Blalock-Taussig-Shunts, liegt die Schwelle zum Einsatz von iNO sehr niedrig.

ANWENDUNGEN VON iNO IN DER NEONATOLOGIE

Wenn klinische oder echokardiografische Anzeichen für eine pulmonale Hypertonie bestehen, kann inhalatives Stickstoffmonoxid auch bei reifen und frühgeborenen Neugeborenen (>34 Schwangerschaftswoche) mit hypoxischem Atemversagen eingesetzt werden. Es gibt zusätzliche Off-Label-Anwendungen im Bereich anderer Atemnotsyndrome, zum Beispiel im Rahmen der bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) oder der Zwerchfellhernie, wobei hier die klinischen Daten deutlich uneinheitlicher sind. Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass das Risiko von Tod und/oder der Anwendung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei reifen Neugeborenen mit pulmonaler Hypertonie und entsprechendem Rechtsherzversagen durch den Einsatz von iNO auf etwa zwei Drittel (66 %) reduziert wird [14]. Ein weiterer Effekt von iNO ist die Reduktion von extrapulmonalen Rechts-Links-Shunts bei noch offenem Ductus arteriosus und Foramen ovale. Frühere Daten zum präventiven Einsatz von iNO bei beatmeten Frühgeborenen zur Verhinderung einer bronchopulmonalen Dysplasie konnten nicht bestätigt werden, sodass es aktuell keine Empfehlung zum prophylaktischen Einsatz von iNO bei diesen Patienten gibt [15, 16]. Die Wirksamkeit von inhalativem NO zur Behandlung des respiratorischen Versagens bei einer pulmonalen Hypertonie scheint unabhängig von der Reife der Neugeborenen zu sein. Sowohl bei sehr früh geborenen Kindern unter der 34. Schwangerschaftswoche als auch bei solchen Kindern, die nach der 34. Woche oder am Termin geboren werden, liegt die Ansprechrate von iNO mit einer mindestens 25%igen Verbesserung der Oxygenierung bei etwa 90 % [17].

iNO BEIM „ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME“

Die Wirksamkeit von inhalativ appliziertem Stickstoffmonoxid wurde beim Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) und auch bei Kindern seit Beginn der medizinischen Anwendung von iNO immer wieder untersucht. Das ARDS ist durch eine pulmonale Hypertonie und ein erhöhtes intrapulmonales Shuntvolumen durch hypoventilierte Regionen gekennzeichnet. Die pulmonale Hypertonie trägt dabei zu einem Lungenödem, einer Funktionsstörung des rechten Ventrikels und zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei. Diese Entwicklung bietet Ansätze zum sinnvollen Einsatz von iNO, um das Ventilations-Perfusions-Verhältnis zu verbessern. Das inhalativ applizierte NO gelangt nur in die belüfteten Lungenareale und führt dort durch die Dilatation des umgebenden Gefäßbettes und der zusätzlichen Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zu den ventilerten Bereichen zu einer Verbesserung der Oxygenierung (■ **Abb. 4**). Die atelektatischen Lungenareale werden durch iNO im Gegensatz zu intravenös applizierten Vasodilatoren nicht beeinflusst. Dieser Effekt ist gut beschrieben und funktioniert bei etwa zwei Drittel der Patienten mit ARDS. Intravenöse Vasodilatoren verbessern das Ventilations-Perfusions-Verhältnis nicht [18]. Bei der Verbesserung der Oxygenierung im ARDS ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von iNO zu beachten. iNO senkt mit zunehmender

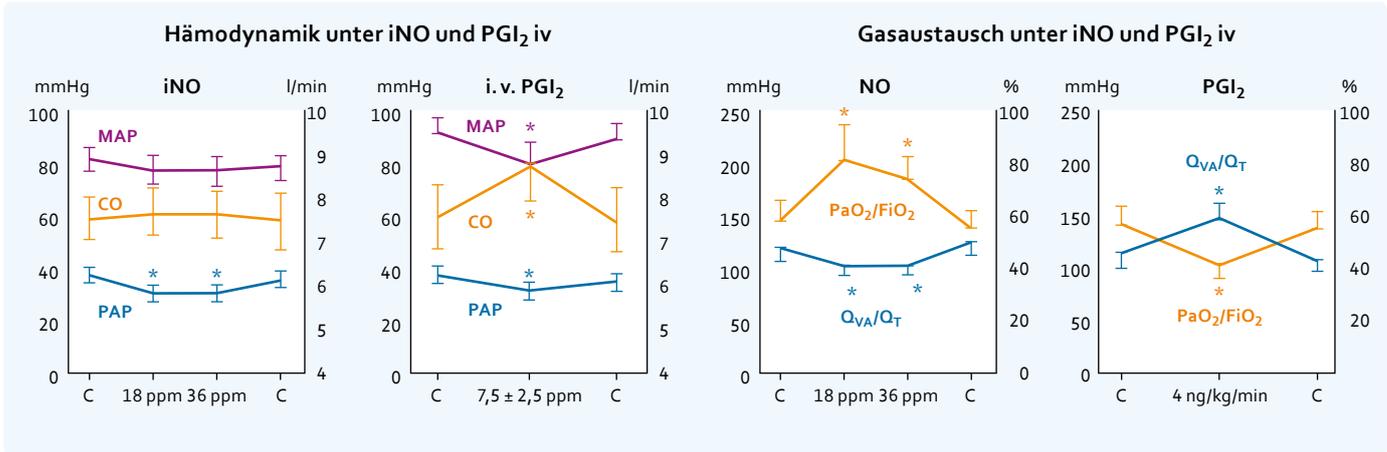


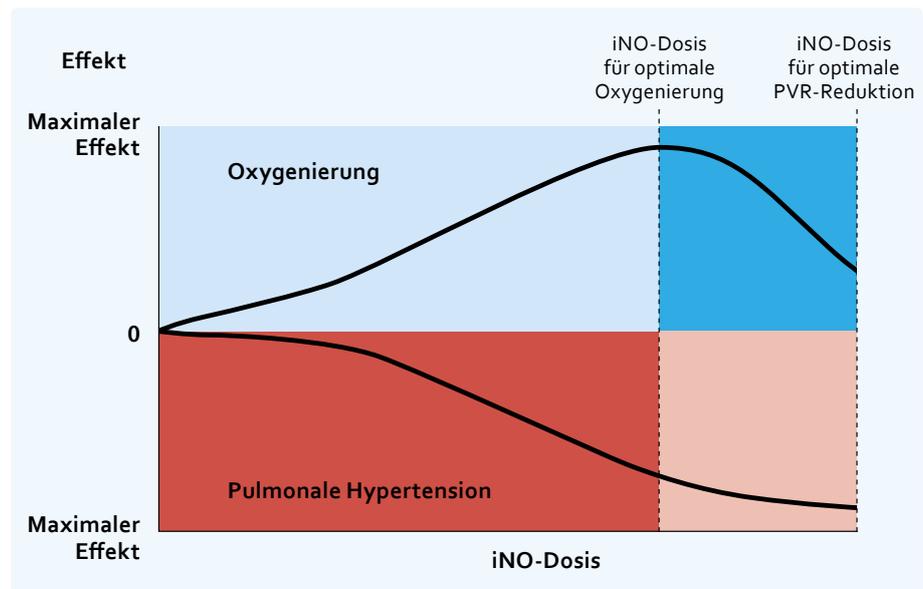
Abbildung 4
Einfluss von inhalativem Stickstoffmonoxid im Vergleich zu intravenös appliziertem PGI₂ auf Hämodynamik und Gasaustausch bei ARDS-Patienten (mod. nach [18])

Abkürzungen:
iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid
MAP = mittlerer arterieller Druck
CO = Herzzeitvolumen
PAP = pulmonal arterieller Druck
PGI₂ = Prostaglandin I₂
PaO₂/FiO₂ = Oxygenierungsindex (Horowitz-Quotient)
Q_{VA}/Q_T = pulmonales Shuntvolumen
ppm = parts per million

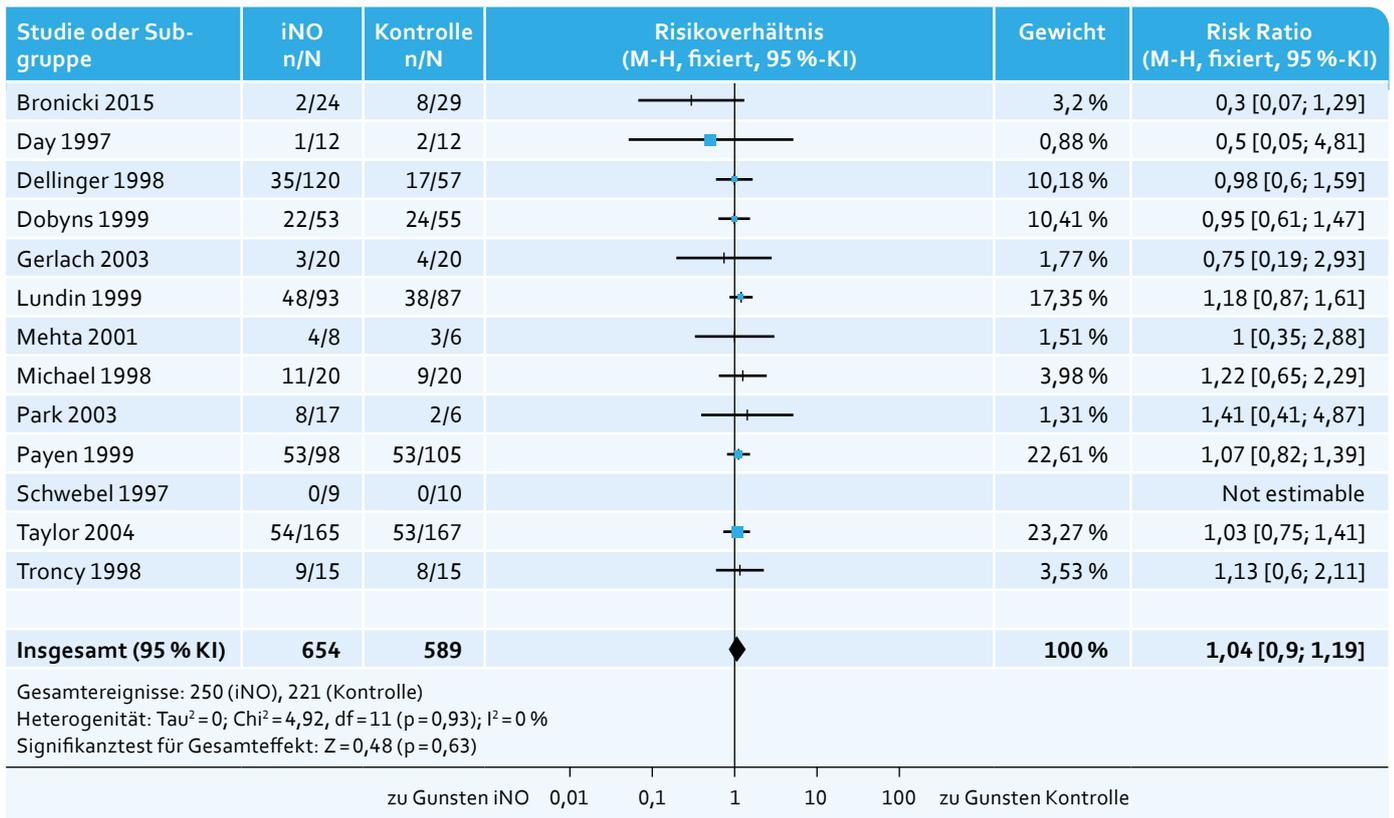
Abbildung 5
Dosis-Wirkungs-Beziehung von iNO bei ARDS (mod. nach [19, 20])

Abkürzungen:
iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid
ARDS = Atemnotsyndrom bei Erwachsenen
PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand

Dosierung den pulmonal vaskulären Widerstand und den pulmonal arteriellen Druck, wenn das Gefäßbett reagibel ist (■ Abb. 5). Mittlere iNO-Dosierungen bringen dabei hinsichtlich der Oxygenierungsverbesserung den größten Benefit. Wird die iNO-Dosis weiter eskaliert, sinkt der pulmonal vaskuläre Widerstand weiter ab, und das führt dann zu keiner weiteren Verbesserung des Oxygenierungsindex, sondern tendenziell eher zu einer Verschlechterung [19, 20] (■ Abb. 6). Metaanalysen zum Outcome der Patienten mit einem ARDS unter der Anwendung von



inhalativen NO haben gezeigt, dass iNO die Sterblichkeit trotz einer signifikanten Oxygenierungsverbesserung nicht senkt [21]. Die S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz empfiehlt deshalb keinen routinemäßigen Einsatz von iNO bei ARDS-Patienten. Es wird vorgeschlagen, die Applikation von iNO im Einzelfall zur Überbrückung im Fall einer schweren Hypoxie zu erwägen und insbesondere bei Patienten mit ARDS und Zeichen einer Rechtsherzdekompensation den Einsatz inhalativer Vasodilatoren in Betracht zu ziehen [20]. Im Rahmen der internationalen LUNG SAFE Study 2014, einer Prävalenzstudie in 459 Intensivstationen in 50 Ländern, wurde die Einsatzhäufigkeit verschiedener Unterstützungs- und Behandlungsverfahren im Rahmen der ARDS-Therapie abgefragt. Es zeigte sich, dass zum Beispiel neben der Bauchlage oder dem Einsatz einer venovenösen ECMO inhalatives NO bei 9,2 % der Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS (Oxygenierungsindex PaO₂/FiO₂ <150) zur Anwendung kam [22]. Im Rahmen der COVID-Pandemie wurden zahlreiche Studien zur Verbesserung der Oxygenierung bei Patienten mit



einem COVID-19-Atemnotsyndrom durchgeführt. Eine Metaanalyse aus acht Studien mit insgesamt 265 Patienten ergab eine mittlere Ansprechrate von 66 % (95 %-KI 47–84) [23].

NEBENWIRKUNGEN UND TOXISCHE EFFEKTE VON iNO

NO ist ein hochreaktives Molekül und oxidiert zusammen mit Sauerstoff zum toxischen und die Atemwege reizenden Stickstoffdioxid (NO₂). Unter einer Beatmung mit Sauerstoff und iNO kann es in den Atemwegen und der Lunge zu einer erhöhten Bildung von Stickstoffdioxid kommen, wobei eine Konzentration von 2 ppm nicht überschritten werden sollte. Stickstoffdioxid wiederum reagiert mit Wasser zu Salpetersäure, die stark ätzende Eigenschaften aufweist und zu Ödemen und anderen Schäden in den Atemwegen und der Lunge führen kann. Zusätzlich reagiert Stickstoffmonoxid mit Hämoglobin zu Methämoglobin. Patienten mit einer hereditären Form der Methämoglobinämie dürfen nicht mit inhalativem NO behandelt werden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit ist zu beachten, dass das Absetzen einer Stickstoffmonoxidtherapie im Rahmen eines Reboundeffektes zu einem schnellen und möglicherweise krisenhaften Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstandes führt, der eine akute Rechtsherzdekompensation auslösen kann. Weitere mit einer iNO-Therapie assoziierte oder mögliche unerwünschte Effekte sind eine Beeinträchtigung der renalen Funktion bis hin zum Nierenversagen insbesondere bei ARDS-Patienten [21], systemische Hypotensionen bei sehr hohen iNO-Konzentrationen und eine theoretisch mögliche reduzierte Thrombozytenaggregation. Letztere ist aber klinisch bislang nicht in signifikanter Form beobachtet worden [4].

Abbildung 6

Metaanalyse zum Einfluss von iNO auf die Sterblichkeit von ARDS-Patienten (mod. nach [21])

Abkürzungen:
iNO = inhalatives Stickstoffmonoxid
KI = Konfidenzintervall
M-H = Maentel-Haenzel

ÜBERWACHUNG DER BILDUNG VON STICKSTOFFDIOXID

NO reagiert mit Sauerstoff zu NO₂, das Entzündungen und Schäden der Atemwege auslösen kann. Diese Reaktion von NO mit Sauerstoff ist nicht nur dosisabhängig, sondern hängt auch von der Kontaktzeit von NO mit Sauerstoff ab. Die Konzentration von NO₂ steigt exponentiell mit den inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen (FiO₂) an. In jedem NO-Applikationssystem müssen deshalb die Konzentrationen von NO, NO₂ und O₂ kontinuierlich überwacht werden. Die Dosierungen von NO und Sauerstoff sind so einzustellen, dass die kritische NO₂-Konzentration von 2 ppm nicht erreicht wird. In den Anwendungsbeschreibungen der NO-Applikatoren wird zusätzlich darauf hingewiesen, dass unmittelbar vor Beginn der Therapie das NO₂ vollständig aus dem System ausgespült werden muss, um zu vermeiden, dass NO₂ aus Schlauchsystemen im Gerät oder aus den Flaschenanschlüssen primär in die Atemwege der Patienten gelangt [4].

ÜBERWACHUNG DER METHÄMOGLOBINBILDUNG

Die Bildung von Methämoglobin (MetHb) ist ebenfalls dosisabhängig. Es ist zu beachten, dass Säuglinge und Kinder nur eine geringe MetHb-Reduktaseaktivität haben, sodass bei ihnen die Rate der Methämoglobinbildung höher sein kann und das Problem damit größer ist als bei Erwachsenen. Wenn gleichzeitig mit iNO noch andere MetHb-Bildner wie Alkylnitrate, Sulfonamide oder Prilocain angewendet werden, ist ein sorgfältiges Monitoring erforderlich. In der ersten Stunde nach Beginn der iNO-Therapie sollte mittels Blutgasanalyse die Konzentration an Methämoglobin gemessen werden. Danach sollten die Messungen alle zwei bis drei Tage wiederholt werden. Steigt der Methämoglobinanteil auf über 2,5 % an, sollte die iNO-Dosis reduziert werden. Gegebenenfalls kann Methylenblau als Reduktionsmittel eingesetzt werden [4].

VERMEIDUNG EINES REBOUNDEFFEKTES

Um eine Rechtsherzbelastung und eine Verschlechterung der Oxygenierung durch ein abruptes Absetzen von iNO zu vermeiden, sollte die iNO-Konzentration schrittweise von 5 auf 3 auf 1 ppm reduziert werden. Wenn sich die klinische Situation der Patienten verbessert, kann die iNO-Konzentration schrittweise von 20 auf 15 auf 10 ppm und dann weiter in kleinen Schritten innerhalb von jeweils 30 bis 60 Minuten über 5 auf 3 auf 1 ppm reduziert werden, damit der pulmonal vaskuläre Widerstand sich langsam justieren kann. Bei diesem Ausschleichvorgang sind Oxygenierung und Hämodynamik des Patienten zu überwachen. Wenn es beim Ausschleichen von iNO zu einer Verschlechterung der Oxygenierung kommt, sollte der Auslassversuch an diesem Tag abgebrochen werden, um ihn nach 24 Stunden zu wiederholen. Vor Beendigung der iNO-Therapie sollte der FiO₂ um etwa 10 % erhöht werden, um damit die vasodilatatorische Wirkung von Sauerstoff auf das pulmonal vaskuläre Bett zu nutzen und die Oxygenierung zu stabilisieren. Um einen durch technischen Defekt oder Geräteausfall ausgelösten Reboundeffekt zu verhindern, ist eine mit Akku abgesicherte Atemgasüberwachung zwingend notwendig. Außerdem sollte im Fall eines Gerätedefektes mit Ausfall der iNO-Zufuhr entweder ein Ersatzgerät oder alternative inhalative Vasodilatoren rasch verfügbar sein [4].

iNO-APPLIKATION IN DER PRAXIS

Intensivrespiratoren arbeiten mit einem hohen Frischgasfluss von etwa 30 l pro Minute, auf den NO-Dosierungsgeräte in der Regel geeicht sind (■ **Abb. 7**). Das nah am Intensivrespirator gelegene T-Stück wird mit der Applikatorleitung vom Dosierungsgerät konnektiert. Die rot dargestellte NO-Leitung führt vom Dosierungsgerät zum inspiratorischen Schenkel des Intensivrespirators. NO-Dosierungsgerät und Respirator sind über ein Steuerkabel mit einer RS-232-Schnittstelle miteinander verbunden, um sicherzustellen, dass NO nur während der Inspirationsphase appliziert wird. Damit wird der Gasverbrauch reguliert und gleichzeitig die Kontaktzeit von NO mit Sauerstoff reduziert. Patientennah vor dem Y-Stück im Inspirationschenkel gibt es ein weiteres T-Stück, über das eine Atemgasprobenleitung zum NO-Dosierungsgerät führt. Im Gerät findet die Atemgasanalyse auf NO, NO₂ und O₂ statt. Die Konzentrationen werden am Gerät angezeigt. Das Dosiergerät wird an die Stromversorgung und danach an meist zwei NO-Gasflaschen angeschlossen. Die NO-Flaschen haben aus Sicherheitsgründen eine besondere Konnexion zwischen Druckminderer und Flasche. Bei der Inbetriebnahme des Dosiergerätes ist eine bestimmte Reihenfolge bei den Anschlüssen zu berücksichtigen. Nach dem Einschalten führt das Gerät zunächst einen Selbsttest durch. Wichtig ist das Trennen der Applikatorleitung in einer frühen Selbsttest- und Spülphase, um zunächst das Schlauchsystem von der Flasche bis zum Respirator mit reinem Stickstoffmonoxid aus der Flasche frei zu spülen, sodass degeneriertes Gas mit Stickstoffdioxid herausgespült wird. Da Narkosearbeitsplätze in der Regel mit geringeren Frischgasflüssen betrieben werden, werden die am Dosierungsgerät eingestellten NO-Werte oft deutlich übertroffen. Deshalb ist genau zu prüfen, dass die NO-Dosierung im Zielbereich liegt. Wichtig ist auch, die adäquaten Grenzwerte am Dosierungsgerät so einzustellen, dass darauf hingewiesen wird, wenn die Zielwerte unter- oder überschritten werden.

Abbildung 7

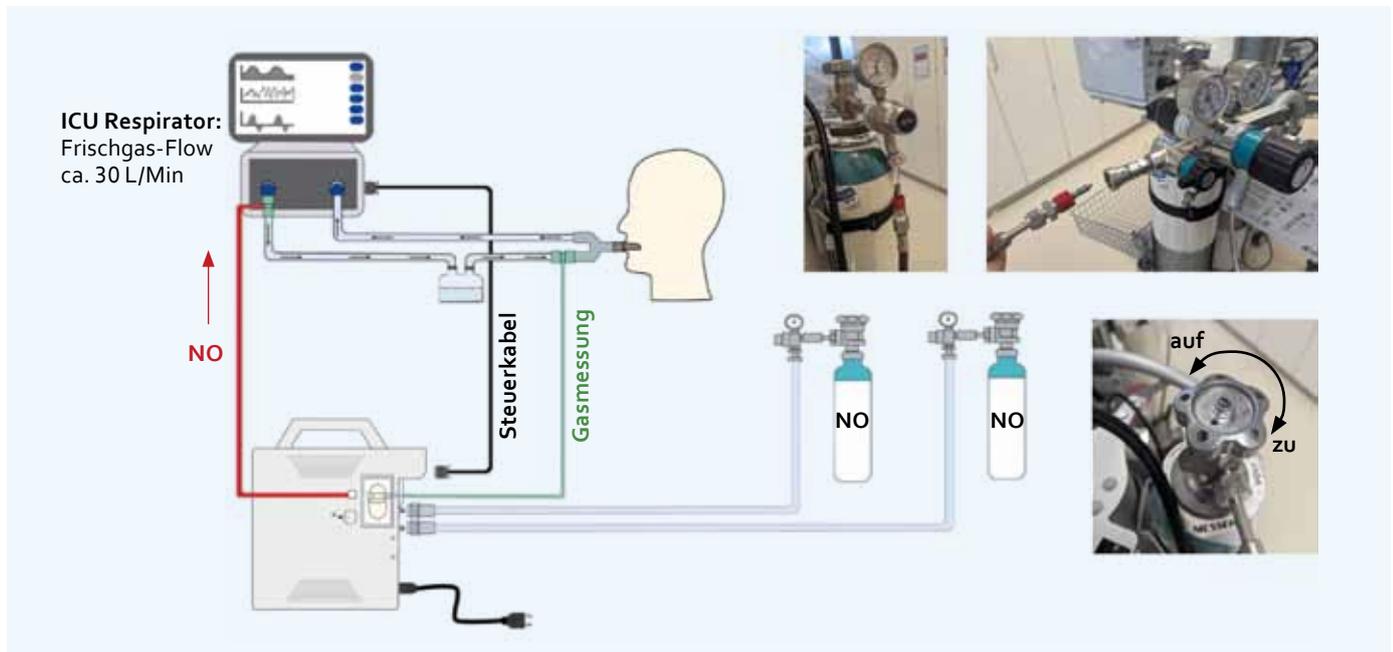
Schematischer Aufbau für die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid

(Fotos mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. C. Lichtenstern)

Abkürzungen:

NO = Stickstoffmonoxid

ICU = Intensivstation (engl. *Intensive Care Unit*)





PATIENTENFALL

Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz neigen über die chronische pulmonale Stauung zu einem krisenhaften Anstieg des pulmonal vaskulären Widerstandes nach Klappenersatz oder -rekonstruktion. Ein Patient mit hochgradiger Mitralsuffizienz und Mitralklappenersatz zeigte nach Pumpenabgang eine kompromittierte Kreislaufsituation mit rechtsventrikulärem Versagen und dem Neuaufreten einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz als Zeichen des Rechtsherzversagens. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient noch unter moderater Katecholamin-Therapie mit Dobutamin und Norepinephrin und einem normalen FiO_2 . Die Echokardiografie zeigte eine hochgradige Trikuspidalinsuffizienz und über den M-Mode auch eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion. Es wurde umgehend eine Therapie mit iNO eingeleitet, zusätzlich wurde die inspiratorische Sauerstoffkonzentration erhöht und die Dosierungen der Vasopressoren und inotropen Medikamente angepasst. Dadurch konnte rasch eine Reduktion des pulmonal arteriellen Druckes, eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion mit Reduktion der Trikuspidalinsuffizienz und eine Verbesserung der rechtsventrikulären Kontraktilität erreicht werden. Dieses Fallbeispiel zeigt, wie man auch im Akutsetting iNO sinnvoll, schnell und effektiv einsetzen kann.

FAZIT

- Inhalatives NO ist das erste Medikament, das zu einer selektiven pulmonal arteriellen Vasodilatation ohne Senkung des systemischen arteriellen Druckes führt. Dadurch wird über eine Umverteilung des Blutflusses zu den belüfteten Lungenarealen eine Verbesserung der Oxygenierung erreicht.
- Zugelassene Indikationen von inhalativem Stickstoffmonoxid sind die peri-, intra- und postoperative Verbesserung der Oxygenierung und der rechtsventrikulären Funktion bei Patienten mit einer pulmonal arteriellen Hypertonie im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen sowie die Oxygenierungsverbesserung oder die Senkung des pulmonal arteriellen Druckes bei persistierender pulmonaler Hypertonie beim Neugeborenen.
- Inhalatives NO induziert eine Reduktion des pulmonal vaskulären Widerstandes und unterstützt die rechtsventrikuläre Funktion, sodass der Einsatz insbesondere bei Patienten mit einem Rechtsherzversagen vorteilhaft ist. Damit kann NO die Notwendigkeit invasiverer Notfalltherapien, wie zum Beispiel einer venovenösen ECMO beim Lungenversagen, verringern.
- Trotz der Verbesserung der Oxygenierung und der Verminderung kritischer Hypoxämien im Rahmen eines ARDS konnte bei Patienten mit einem ARDS in Metaanalysen und Einzelstudien keine Reduktion der Sterblichkeit durch NO-Applikation gezeigt werden.
- Stickstoffmonoxid ist ein sehr reaktives Gas. Während der Anwendung müssen die NO_2 -Konzentration und der Anteil von Methämoglobin überwacht werden. Das Risiko von Nierenfunktionseinschränkungen ist erhöht, und um einen Reboundeffekt zu verhindern, sollte iNO immer langsam ausgeschlichen werden.
- Wichtig ist, dass bei Anwendung von inhalativem NO immer auch die Überwachung der NO-Konzentration, des Stickstoffdioxids und der Sauerstoffkonzentration über eine entsprechende Einheit am Dosierungsgerät erfolgen muss.

LITERATUR

1. Fleming I, Busse R. NO: the primary EDRF. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31(1):5–14
2. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* 1994;298:249–258
3. Rossaint R et al. Effects of inhaled nitric oxide on right ventricular function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1995;21(3):197–203
4. Habicher M et al. 2016 S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf (AWMF Register 001/016)
5. Fullerton DA et al. Effective Control Of Pulmonary Vascular Resistance With Inhaled Nitric Oxide After Cardiac Operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:753–763
6. Girard C et al. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992;77(5):880–883
7. Rich GF et al. Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 1993;78(6):1028–1035
8. Snow DJ et al. Inhaled nitric oxide in patients with normal and increased pulmonary vascular resistance after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1994;72(2):185–189
9. Hayward CS et al. Inhaled nitric oxide in cardiology practice. *Cardiovasc Res* 1999;43(3):628–638
10. Argenziano M et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998;65:340–345
11. Haddad E et al. Use of Inhaled Nitric Oxide Perioperatively and in Intensive Care Patients. *Anesthesiology* 2000;92(6):1821–1825
12. Elmi-Sarabi M et al. Aerosolized Vasodilators for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2017;125(2):393–402
13. Wagner F, Buz S. Die Behandlung der akuten pulmonalen Hypertonie. *Z Herz-, Thorax-, Gefäßschir* 2002;16:118–130
14. Barrington KJ et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):CD000399
15. Berkelhamer SK et al. An update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia (BPD)-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 2018;42(7):432–443
16. Mercier JC et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9738):346–354
17. Nelin L et al. Use of inhaled nitric oxide in preterm vs term/near-term neonates with pulmonary hypertension: results of the PaTTerN registry study. *J Perinatol* 2022;42(1):14–18
18. Rossaint R et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993;328:399–405
19. Lewandowski K. Nitric Oxide as an Adjunct. In: Tobin MJ (ed) *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. McGraw Hill 2013:1389–1403
20. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 2017, AWMF Leitlinien-Register Nr. 001/021
21. Gebistorf F et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD002787
22. Duggal A et al. Patterns of Use of Adjunctive Therapies in Patients With Early Moderate to Severe ARDS: Insights From the LUNG SAFE Study. *Chest* 2020;157(6):1497–1505
23. Alqahtani JS et al. Inhaled Nitric Oxide for Clinical Management of Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19):12803

Referent

Prof. Dr. med. Christoph Lichtenstern
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik f. Anästhesiologie
Im Neuenheimer Feld 420
69120 Heidelberg

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Messer SE & Co. KGaA

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Messer SE & Co. KGaA

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Eigenschaft macht Stickstoffmonoxid (NO) zu einem effektiven Botenstoff?

- NO ist ein farb- und geruchloses Gas.
- Aufgrund seiner Lipophilie kann NO ungehindert durch Zellmembranen diffundieren.
- NO ist ein sehr träges Molekül, das kaum mit anderen Substanzen reagiert.
- NO reagiert nicht mit Sauerstoff.
- NO ist in der Atmosphäre nur in niedriger Konzentration vorhanden.

? Welche Aussage zu NO ist falsch?

- NO wurde lange Zeit als „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) bezeichnet.
- Säugetierzellen können NO produzieren.
- NO ist ein potenter Vasokonstriktor.
- Das unpaarige Elektron macht NO zu einem hochreaktiven Radikal.
- NO spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur.

? Welche Aussage zum Wirkungsmechanismus von NO ist richtig?

- Inhalativ verabreicht wirkt NO nur in den belüfteten Lungenarealen.
- NO senkt dosisabhängig den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR).
- Die schnelle Inaktivierung von NO verhindert im Gegensatz zu intravenös applizierten Vasodilatoren einen Effekt auf den systemischen Gesamtwiderstand.
- Durch eine Verbesserung des Blutflusses in den belüfteten Lungenarealen durch inhalativ verabreichtes NO wird die Oxygenierung verbessert.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zu den Indikationen von iNO bei Patienten mit einem reaktiven pulmonal arteriellen Gefäßbett ist falsch?

- Akute Rechtsherzinsuffizienz bei pulmonaler Hypertonie und adäquatem koronaren Perfusionsdruck
- Senkung des pulmonal arteriellen Druckes nach Mitralklappenersatz oder im Rahmen einer LVAD-Implantation
- Postoperative Rechtsherzentlastung nach Herztransplantation
- Nachlastsenkung bei akuter Linksherzinsuffizienz
- Pulmonale Hypertonie mit Oxygenierungsstörung in der Kinderherzchirurgie

? Wann muss mit einem nur geringen Effekt von iNO gerechnet werden? Welche Antwort ist richtig?

- Bei einem normalen pulmonal vaskulären Widerstand
- Bei einer fixierten fibrotisch bedingten pulmonalen Hypertonie
- Bei einer pulmonalen Hypertonie, die durch ein gesteigertes Herzzeitvolumen bedingt ist
- Bei einem durch ein Shuntvitium verursachten erhöhten pulmonal arteriellen Druck
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zum Einsatz von iNO in der Neonatologie ist richtig?

- Die Wirksamkeit von iNO hängt von der Reife der Frühgeborenen ab.
- Das Atemnotsyndrom bei bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) ist eine zugelassene Indikation für iNO bei reifen Neugeborenen.
- Eine Zwerchfellhernie stellt bei Neugeborenen eine Kontraindikation für den Einsatz von iNO dar.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- iNO ist zugelassen für die Verwendung bei reifen und frühgeborenen Neugeborenen (>34 SSW) mit hypoxischem Atemversagen in Verbindung mit klinischen oder echokardiografischen Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie.
- Bei zu frühgeborenen Neugeborenen (<34 SSW) ist iNO nur dann zugelassen, wenn die Konzentration einen Wert von 3 ppm nicht überschreitet.

? Welche Aussage zum Einsatz von iNO beim ARDS ist falsch?

- Mit der NO-Dosis für eine optimale Senkung des pulmonal arteriellen Druckes wird gleichzeitig auch eine optimale Oxygenierung erreicht.
- Der Effekt von iNO auf den pulmonal arteriellen Druck ist dosisabhängig.
- Die Verbesserung der Oxygenierung reagiert nicht zwingend auf eine Steigerung der iNO-Dosis.
- iNO verbessert die Oxygenierung beim ARDS durch zusätzliche Umverteilung des pulmonalen Blutflusses zu belüfteten Lungenarealen.
- Da sich beim ARDS in der Regel eine pulmonale Hypertonie entwickelt, ist eine Voraussetzung für die Wirksamkeit von iNO erfüllt.

? Welche Aussage zum Einsatz von iNO bei Patienten mit einem COVID-19-ARDS ist richtig?

- Zu iNO liegen bislang keine klinischen Studien bei Patienten mit COVID-19 vor.
- iNO kann bei einem COVID-19-ARDS nicht wirken, weil es bei diesen Patienten bereits in der Frühphase der Erkrankung zu einem fibrotischen Umbau der Lungenstrombahn und einer fixierten pulmonalen Hypertonie kommt.
- Die Ansprechrate auf iNO bei Patienten mit einem COVID-19-ARDS beträgt laut Metaanalyse 90 %.
- iNO kann bei einem COVID-19-ARDS die systemische Sauerstoffversorgung verbessern.
- iNO wirkt bei einem COVID-19-ARDS signifikant besser als bei einem ARDS ohne SARS-CoV-2-Infektion.

? Welcher toxische Effekt oder welche Nebenwirkung einer iNO-Therapie ist bekannt?

- Erhöhte Bildung von NO₂
- Methämoglobinämie
- Reboundeffekt
- Beeinträchtigung der renalen Funktion
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage zum Management der Methämoglobinbildung unter einer iNO-Therapie ist falsch?

- Die Bildung von Methämoglobin ist dosisabhängig.
- Bei der Behandlung von Säuglingen kann auf das Monitoring von MetHb verzichtet werden, da sie eine höhere MetHb-Reduktaseaktivität haben.
- Es ist Vorsicht angezeigt, wenn parallel zu iNO andere MetHb-Bildner, wie z. B. Alkylnitrate, Sulfonamide oder Prilocain, verwendet werden.
- Die MetHb-Spiegel sind in der ersten Stunde nach Beginn der iNO-Therapie zu überprüfen.
- Bei einem MetHb-Anteil von >2,5 % sollte die iNO-Dosis reduziert werden.