

3.

D-A-CH
Anwendertreffen



Proceedings

3. Anwendertreffen (Deutschland, Österreich, Schweiz)
29. November 2016, Hamburg, Deutschland



 16 Referenten

 112 Teilnehmer

 3 Länder





Inhaltsverzeichnis

Neue Erfahrungen und klinische Studien in der Sepsis

Vorsitz: *M Weigand, Heidelberg & H Gerlach, Berlin*

CytoSorb bei SIRS und Sepsis – Eine kurze Einführung <i>H Gerlach, Berlin</i>	6
Wann beginne ich die Behandlung in der Sepsis? Ergebnisse aus Emden <i>K Kogelmann, Emden</i>	7
Das CytoSorb-Register – Eine aktuelle Zwischenauswertung <i>F Brunkhorst, Jena</i>	8

Neue Erfahrungen und klinische Studien in der Herzchirurgie

Vorsitz: *K Träger, Ulm & J Renner, Kiel*

CytoSorb in der Herzchirurgie – Hintergrund und Rationale <i>AC Deppe, Köln</i>	10
Indikationen und Effekte postoperativer CytoSorb-Behandlungen nach herzchirurgischen Eingriffen <i>K Träger, Ulm</i>	12

Neue Erfahrungen und klinische Studien in anderen Anwendungsgebieten

Vorsitz: *CG Krenn, Wien & M Maggiorini, Zürich*

CytoSorb bei Endokarditis und anderen Indikationen – Erfahrungen aus Kreuzlingen <i>H Tschernich, Kreuzlingen</i>	14
CytoSorb zur Myoglobin-Entfernung – Neue Daten und Erkenntnisse <i>CG Krenn, Wien</i>	16
CytoSorb und ECMO – Erfahrungen aus Freiburg <i>D Dürschmied, Freiburg</i>	18



3. deutschsprachiges CytoSorb Anwendertreffen zeigt wachsende Datenlage und Trends zur Verbesserung klinischer Outcome Parameter

Einen Tag vor dem 16. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) kamen 110 Teilnehmer zum 3. CytoSorb Anwendertreffen D-A-CH 2016 im Hamburger Mövenpick-Hotel zusammen, um über ihre Erfahrungen und bisher gewonnenen Daten zu diskutieren. Es wurden Fallberichte, Fallserien und Zwischenergebnisse aus mehreren kontrollierten Pilotstudien sowie randomisierten klinischen Studien vorgestellt. Wir möchten uns herzlich bei allen Teilnehmern bedanken, die sich diesem Event angeschlossen und es damit möglich gemacht haben, dass sich Anwender, Studienpartner und Interessenten gleichermaßen über ihre Erfahrungen mit CytoSorb austauschen konnten. Die gewonnenen Erkenntnisse werden weiter dazu beitragen, große Studien zu konzipieren, mit deren Hilfe bestehende offene Fragen beantwortet werden und weitere Fortschritte in der Optimierung der CytoSorb-Behandlung erreicht werden können.

Die wichtigsten Ergebnisse des Symposiums:

Effizienz

- Die CytoSorb-Therapie hat zur klinischen Stabilität der Patienten in vielerlei Hinsicht beigetragen:
 - Verbesserung der hämodynamischen Stabilität
 - Weniger Vasopressorenbedarf
 - Verbesserung von metabolischen Parametern

Reduktion postoperativer Komplikationen in der Herzchirurgie

- Die intraoperative Anwendung von CytoSorb in einer laufenden 3-armigen prospektiven kontrollierten Studie bei herzchirurgischen Patienten war in einer Interimsanalyse mit einem statistisch signifikanten Rückgang sternaler Wundinfektionen (einer Hauptkomplikation bei herzchirurgischen Eingriffen) assoziiert



Breiteres Indikationsgebiet

- Neue Daten bestätigen vorherige Beobachtungen, dass CytoSorb wirksam Lebertoxine wie etwa Bilirubin entfernen kann
- CytoSorb stellt eine nützliche Therapie dar, um ausgeprägte Myoglobinämien aufgrund von Rhabdomyolyse nach Trauma, Verbrennungen oder Infektionen effektiv zu behandeln

Früher Einsatz

- Bisherige Daten aus Fallserien und Studien zeigen, dass ein frühzeitiger Einsatz möglicherweise mit einem besseren Überleben assoziiert ist Krankenhaussterblichkeit bzw zu Literaturdaten.

Sicherheit

- Bis heute wurden weltweit mehr als 11.000 Patienten sicher mit CytoSorb behandelt
- Die Referenten betonten erneut die Sicherheit von CytoSorb im Hinblick auf die durchgeführten Behandlungen in sämtlichen Anwendungsgebieten

Geringere Mortalität

- Die Daten zweier Fallserien (Sepsis, Endokarditis) als auch die 2. Interimsanalyse des CytoSorb-Registers zeigen eine geringere beobachtete Sterblichkeit im Vergleich zur vorhergesagten

Auf den folgenden Seiten haben Sie die Möglichkeit, alle wichtigen Informationen eines Großteils der Vorträge auf einen Blick zu erhalten.

Viel Spaß beim Lesen!

CytoSorb bei SIRS und Sepsis – Eine kurze Einführung

Herwig Gerlach, Berlin

In seinem Vortrag gab Professor Gerlach eine umfassende Einführung zur Definition der Krankheitsbilder SIRS und Sepsis, vor allem auch vor dem Hintergrund der neuen Sepsis 3.0 Definition. Des Weiteren referierte er über die zugrunde liegenden pathophysiologischen Aspekte, therapeutische Strategien, sowie über die Sinnhaftigkeit von Zytokinen bei der Immunantwort und der Hämoadsorption im Rahmen der Sepsistherapie.

Definition der Krankheitsbilder SIRS und Sepsis

- Frage: Sollte SIRS überhaupt noch eine Rolle bei der Definition der Sepsis spielen?
- Diskussion der prospektiven, multizentrischen Studie von Alberti et al. (Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 77-84)
- Patienten mit Infektion oder Sepsis zeigen in puncto Outcome keinerlei Unterschied
- Erst bei vorliegender Organdysfunktion steigt die Sterblichkeit signifikant an
- Der septische Schock ist mit der höchsten Mortalität assoziiert
- Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien führt beim septischen Schock zu keinerlei Unterschied beim Outcome
- SIRS ist zwar pathophysiologisch wichtig, spielt aber nunmehr weder für die Diagnose noch für die Prognose von septischen Patienten eine Rolle

Sepsis 3.0 Definitionen

- Sepsis = lebensbedrohliche Organdysfunktion, verursacht durch eine dysregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion
- Grundlage: Datenerfassung und Auswertung von schätzungsweise 4 Mio. Patientendaten über mehr als 1,5 Jahre
- Neue Definition stützt sich eher auf die Infektion sowie die daraus resultierende Konsequenz Sepsis samt Organdysfunktion
- Lässt Definition über die SIRS Kriterien in den Hintergrund treten

Zugrunde liegende pathophysiologische Aspekte

- SIRS-MARS-CARS Kontinuum
- Wirtsabwehr auf zellulärer Ebene
- Zytokine als Vermittler der inflammatorischen Reaktion

Therapeutische Strategien

- Kausal: Chirurgische Sanierung, Antibiotikatherapie
- Adjunktiv: Anti-Endotoxin, Steroide, rhAPC, Anti-TNF, sTNF-BP
- Supportiv: Stabilisierung der Hämodynamik, Dialyse, Beatmung, Antikoagulation, metabolische Optimierung

Sinnhaftigkeit von Zytokinen bei der Immunantwort

- Arbeit von Echternacher 1992 über die lokalen TNF-Effekte zeigt:
 - Nach Auslösung von Abszessen und Gabe eines Antikörpers gegen TNF geht Fähigkeit verloren, lokale Abszesse zu bilden
 - Dies resultiert in einer massiven Peritonitis
- Zytokine:
 - Extrem wichtig für die lokale Abwehr
 - „Lenken“ Neutrophile zum Ort der Infektion („Trafficking“)
 - Komplette Inaktivierung wäre letal

Hämoadsorptionsversuche zur Breitband-Reduktion von Zytokinplasmalevels

- Versuche von Kellum et al. im selben Modell wie Echternacher et al. (akute Appendizitis) zeigten: gemessene lokale Konzentrationen der Neutrophilen im Abdomen sind erhöht, während sie in der Lunge deutlich erniedrigt sind
- Schlussfolgerung: Neutrophile werden unter Hämoadsorption an die richtige Stelle der Infektion „gelenkt“ und wirken nicht dort, wo es unerwünscht ist (weniger Infiltrationen in der Lunge bei einem abdominalen Infekt)
- Hypothese: Herstellen der richtigen Neutrophilen-Chemotaxis durch die systemische Entfernung von Zytokinen und Chemokinen und dadurch Schaffung eines Gradienten zwischen Ort der Infektion und Peripherie

Wann beginne ich die Behandlung in der Sepsis? Ergebnisse aus Emden

Klaus Kogelmann, Emden

Dr. Kogelmann beschrieb in seinem Vortrag die klinischen Effekte der CytoSorb-Therapie in seiner Einrichtung und präsentierte richtungsweisende Ergebnisse zum frühen vs. späten Einsatz der CytoSorb-Therapie.

Aktueller Status in Emden

- Einsatz der Cytosorb-Therapie in seiner Klinik als Option ab März 2014 vorhanden
- Bis heute wurden 32 Patienten im Mittel mit 3 Adsorbent behandelt
- Bisher behandelte Indikationen: Sepsis, Pankreatitis, Polytrauma, Lungenversagen, Leberversagen
- Jetzt Vorstellung einer retrospektiven Datenanalyse einer Fallserie von 26 septischen Patienten

Setting und Einschlusskriterien

- 26 Patienten im septischen MOV/Schock (13 mit Pneumonie und 13 mit abdominellem Fokus)
- Erhebung und Bestimmung: SOFA, SAPS II, Laktat, mittlerer arterieller Druck, Katecholaminbedarf jeweils vor, während und nach Behandlung mit Cytosorb
- APACHE II > 25
- Erfüllung von 3 SIRS-Kriterien
- Schwere Sepsis oder septischer Schock mit mindestens 2-fach Organversagen < 48 Std
- Keine Besserung trotz adäquater Therapie
- Indikation für CRRT

Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft/Stillen
- Minderjährigkeit
- Infauste Prognose, Kontraindikation für Katheterisierung, schwere Thrombozytopenie

Vorgehen

- Primär wird jeder aufgenommene Patient auf eine Sepsis bzw. einen schweren Infekt gescreent
- Screening Kriterien gemäß SIRS bzw. qSOFA: Fieber, Leukozytose, Tachycardie, Tachypnoe, Hypotonie, Encephalopathie

- Nach Diagnosestellung wird ein Sepsis-Bundle abgearbeitet
- Re-Evaluation der konservativen Behandlung (Antibiotikatherapie, Fokussanierung) innerhalb der nächsten 24 Stunden
- Bei steigendem Katecholaminbedarf und zunehmenden Organversagen wird der Einsatz von CytoSorb initiiert

Durchführung

- Adsorberwechsel alle 24 Stunden (oder alle 12 Stunden wenn der Effekt zunächst ausbleibt)
- Behandlung bis Katecholaminbedarf beendet oder zumindest drastisch reduziert ist; spätestens nach 72 Stunden falls ausbleibender Erfolg
- Ist der Effekt zwar vorhanden, aber nicht vollständig überzeugend wird Behandlung bis zu 120 Stunden fortgesetzt

Ergebnisse

- Haupteffekt bei den Patienten ist ein deutlich abnehmender Katecholaminbedarf (Reduktion um 41%)
- Nur wenig bzw. keine Effekte auf SAPS, SOFA und Laktat
- Das Überleben scheint besser mit einem frühen Therapiestart (innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung des septischen Schocks)
- Internistische Patienten scheinen stärker zu profitieren als (post)-chirurgische
- 31% der früh Behandelten (< 24 Std.) überlebten die Intensivstation (40 % bei den internistischen Patienten mit Pneumonie)
- War der Therapieversatz > 48 Stunden überlebten nur 20% den Intensivaufenthalt
- Alle Intensivstation-Überlebenden der früh Behandelten verließen das Krankenhaus auch lebend, von den später behandelten Patienten keiner
- Die Therapie mit CytoSorb ist sicher und einfach

ZUSAMMENFASSUNG

- Werden die richtigen Patienten schnell genug behandelt, können diese profitieren
- Start möglichst innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung, jedoch spätestens innerhalb von 48 Stunden
- Besonders Patienten die innerhalb von 24 Stunden nach Diagnosestellung behandelt wurden, profitieren von der Behandlung
- Deutliche Reduktion des Katecholaminbedarfs im Rahmen der Behandlungen und Shock Reversal (Senkung der Katecholamindosis auf <10% der Initialdosis vor Therapie) bei einem signifikanten Anteil der untersuchten Patienten
- Die Anwendung von CytoSorb in diesem Setting war einfach und sicher möglich

Das CytoSorb-Register – Eine aktuelle Zwischenauswertung

Frank Brunkhorst, Jena

Professor Brunkhorst berichtete über Ergebnisse aus der zweiten Interimsanalyse des Internationalen CytoSorb-Registers und die geplante Veröffentlichung der Daten.

Einschätzung von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs)

- Diese liefern nur einen Teil der Informationen, welche Ärzte benötigen, um valide Entscheidungen treffen zu können
- Funktionieren über den Einschluss von hochselektionierten Patientenkohorten, was in der Regel jedoch nicht der klinischen Realität entspricht
- Deshalb müssen andere Studienarten wie etwa klinische Register hinzugezogen werden, die möglicherweise sogar wichtiger für individuelle Entscheidungen sind

Charakteristik eines Registers

- Erfasst abseits von randomisierten Studien Patienten, die sowieso mit dem entsprechenden Medizinprodukt im klinischen Alltag auf Initiative des behandelnden Arztes behandelt werden (es werden keine Patienten eingeschlossen, sondern „Real Life“ Daten von Patienten systematisch erhoben)
- Präzise Patientenpopulation mit Einschluss der Patienten, die die jeweilige Therapie im klinischen Alltag erhält, es gibt keinerlei Ausschlusskriterien
- Es wird erfasst, was tatsächlich im klinischen Alltag getan oder eben nicht getan wird

CytoSorb-Register

- Erstes Register im Bereich der europäischen Intensivmedizin
- Ziel: Verwendung von CytoSorb unter echten klinischen Bedingungen und in so vielen Fällen wie möglich aufzuzeichnen
- Planung: Einschluss aller CytoSorb Anwendungen in den verschiedenen klinischen Settings und aller Patienten, die mit der Technologie behandelt werden
- Gesammelte Informationen werden genutzt um:
 - Wissen über die klinische Effektivität der Technologie zu verbessern
 - Qualität ihrer klinischen Anwendung zu optimieren
 - Eventuelle Komplikationen bei der Anwendung von CytoSorb unverzüglich zu identifizieren und zu handhaben

Indikationen

- Schwere Sepsis/septischer Schock
- Herzchirurgie mit CPB (kardio-pulmonaler Bypass)
 - Präventiver CytoSorb-Gebrauch im Operationsaal
 - Postoperative CytoSorb-Anwendung auf Intensivstation
- Andere Indikationen
 - Leberversagen
 - Akute Pankreatitis
 - Trauma
 - Verbrennungen
 - ARDS mit ECMO
 - Sonstige Indikationen mit ECLS

Einschlusskriterien

- Einsatz von CytoSorb
- Alter ≥ 18 Jahre
- Unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Keine

Stand des Registers am 26. November 2016

- Registrierte Zentren: 122 Zentren in 22 Ländern
- In Bearbeitung: 39 Zentren in 6 Ländern
- Bereit zur Datenerfassung: 33 Zentren in 5 Ländern
- Bereits Daten sammelnd: 20 Zentren in 4 Ländern

Ergebnisse der 2. Interimsanalyse vom Mai 2016

- Analyse von 124 Patienten
 - Sepsis und septischer Schock: n=88
 - Herzchirurgie (intraoperativ): n=2
 - Herzchirurgie (postoperativ): n=13
 - Andere Indikationen: n=21
- Patientencharakteristika
 - Geringes mittleres Lebensalter 62-63 Jahre bei Patienten mit septischem Schock und Sepsis
- Inflammatorische Parameter
 - IL-6 beim Vergleich prä und post CytoSorb-Anwendung signifikant vermindert
 - Kein Einfluss von besonders hohen IL-6 Werten >1000 pg/ml auf die Sterblichkeit

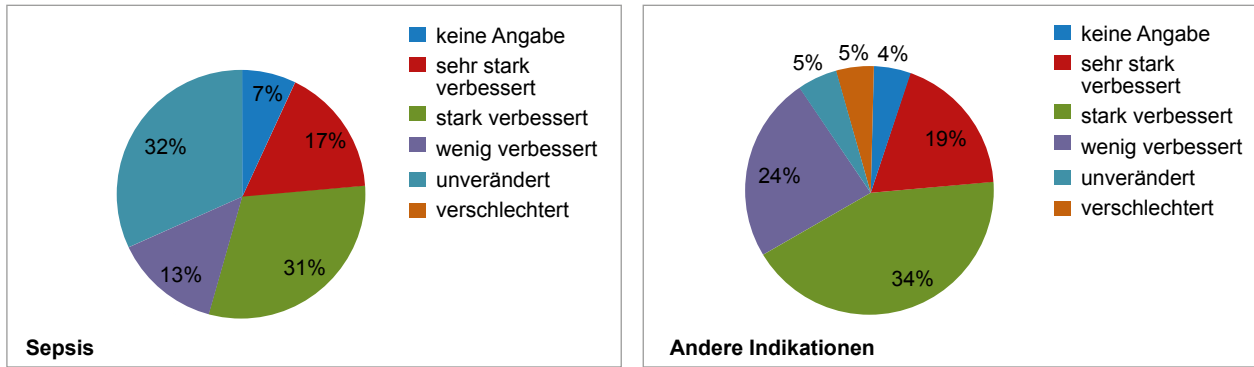


Abb 1: Subjektive Einschätzung der Zustandsveränderung unter CytoSorb

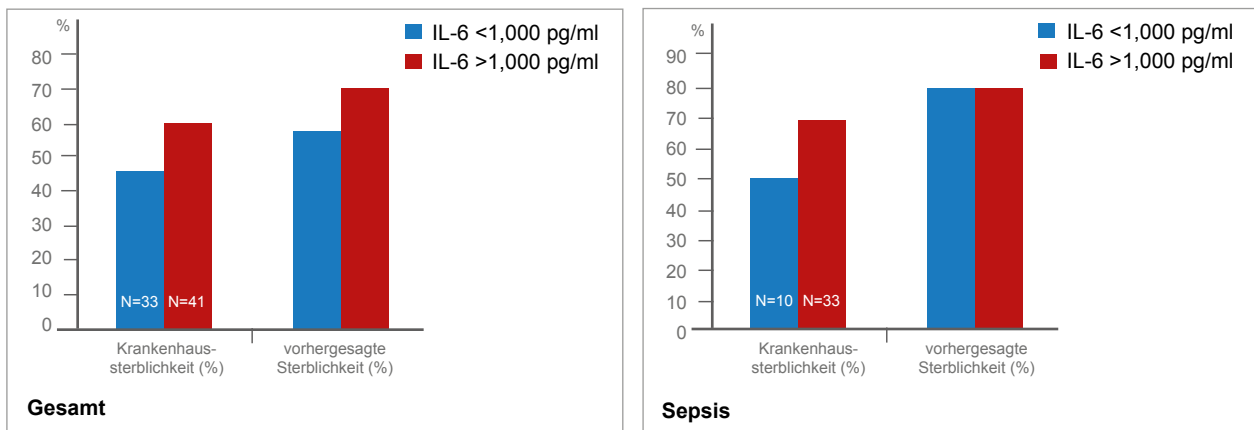


Abb 2: Überleben in Bezug auf IL-6 Ausgangslevels

- **Krankheitsschwere**
 - APACHE II Score mit 32 im Mittel sowie SAPS II Score mit 72 Punkten erheblich höher als das, was in Sepsisstudien (SISPCT, VISEP, MAXSEP) weltweit berichtet wurde
 - Korrelation mit Sterblichkeit der Registerpatienten, die erheblich höher ist als in den vorgenannten Studien (Krankenhaussterblichkeit 62%)
 - Keine Verbesserung im SOFA-Score (möglicherweise durch geringe Fallzahlen bedingt)
- **Vorhergesagte Sterblichkeit**
 - Relevanter Unterschied zwischen der mittels APACHE II vorhergesagten Krankenhaussterblichkeit von 74,5% und der beobachteten Sterblichkeit von 67,5%
 - Dies spiegelt sich auch in den SAPS II Scores wieder
- **Subjektive, semiquantitative Erfassung des Behandlungsergebnisses**
 - Keiner der behandelnden Ärzte gab an, dass sich ein septischer Patient nach Einsatz von CytoSorb verschlechtert hat, sondern in der Mehrzahl wurde ein verbesserter Patientenstatus im Rahmen der CytoSorb Behandlung angegeben
 - Dies war ähnlich auch bei anderen Indikationen
 - Es wurden keine unerwünschten gerätebezogenen Nebenwirkungen berichtet

ZUSAMMENFASSUNG

- 2017 werden genügend Zahlen vorliegen, um weitere Einblicke in die Wirkungscharakteristika des Adsorbers zu erhalten (vor allem Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einsatzes)
- Die Therapie stellt sich dennoch auch schon bei der aktuellen Studienlage als vielversprechend dar
- Um die noch offenen Fragen zu klären, sind randomisierte klinische Studien sowie klinische Studienregister notwendig

CytoSorb in der Herzchirurgie – Hintergrund und Rationale

Antje-Christin Deppe, Köln

Frau Dr. Deppe gab einen Überblick über die Pathomechanismen systemischer Inflammationsreaktionen im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen und die Sinnhaftigkeit des Einsatzes von CytoSorb bei diesen Patienten. Des Weiteren berichtete sie über die vorläufigen Ergebnisse ihrer großen prospektiven Pilotstudie bei Patienten, die sich einer Myokardrevaskularisation (CABG) unterzogen.

Hintergrund

- Herzchirurgische Eingriffe führen zur Entwicklung einer systemischen Inflammationsreaktion durch folgende Prozesse
 - Chirurgisches Trauma
 - Kardioplegischer Herzstillstand
 - Hypothermie
 - Fremdoberflächen der Herz-Lungen-Maschine
- Überblick über zelluläre und klinische Abläufe während und nach herzchirurgischen Eingriffen
- SIRS – Therapeutische Strategien
 - Chirurgisch/perioperatives Management
 - Perfusions-assoziiert (durch Modifikation der Herz-Lungen-Maschine etc.)
 - Pharmakologische Ansätze
 - Zytokin-Elimination
- Beschreibung der aktuellen Datenlage zum Thema CytoSorb und Herzchirurgie
- Offene Punkte
 - Wann ist der Einsatz von CytoSorb klinisch relevant? Reicht beispielsweise die Herz-Lungen-Maschinenzeit überhaupt aus, um den vollen Therapieeffekt zu haben?
 - Vergleichsgruppen sind notwendig (Evidenz)
 - Hohe inter-individuelle Unterschiede in den Zytokinpiegeln
 - Wie lassen sich zu behandelnde Patienten identifizieren?
 - Wie ist der Einfluss auf klinisch relevante Ereignisse?

Studientyp und Patienten

- Prospektive dreiarmige Pilotstudie
- Elektive myokardiale Revaskularisation

Design

- Herz-Lungen-Maschine mit CytoSorb (CytoSorb) gegen Herz-Lungen-Maschine ohne CytoSorb (HLM) oder Myokardrevaskularisation ohne Herz-Lungen-Maschine (OPCAB)

Endpunkte

- Primär
 - IL-6
 - IL-8
 - TNF- α
- Sekundär
 - Länge der Beatmung, des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes
 - Nierenfunktionen
 - MACCE Kriterien: Letalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall

Ausschlusskriterien

- Notfälle, fehlende Einwilligung, Kombinations-eingriffe, BMI < 18 kg/m², Alter < 18 Jahre, Schwangerschaft, Chemotherapie oder immunsuppressive Therapie, Hormontherapie, TNF- α Blocker Therapie, Immunschwäche (z.B. HIV Infektion)

Ergebnisse

- Aktuell 88 Patienten in der HLM Gruppe und 85 in der CytoSorb-Gruppe eingeschlossen
- Vergleichbare HLM- und OP-Zeit in beiden Gruppen
- Vergleichbare Vasopressordosen in beiden Gruppen
- Primär
 - IL-6 Spiegel nach CytoSorb tendenziell niedriger
 - TNF- α Spiegel an der HLM vergleichbar
 - IL-8 Spiegel womöglich durch Ausreisser beeinflusst
- Hormonspiegel (T3, T4, Kortisol)
 - Tendenziell erniedrigte Spiegel von T3 nach CytoSorb-Therapie
 - Trend aber vergleichbar zur HLM und OPCAB Gruppe
 - Rasche Normalisierung postoperativ
- Klinisch
 - Blutverlust, Transfusion und Krankenhausaufenthaltsdauer vergleichbar in beiden Gruppen
 - Tendenziell weniger Infektionen in der CytoSorb-Gruppe
 - Signifikant weniger Vorkommen von sternalen Wundinfektionen in der CytoSorb-Gruppe

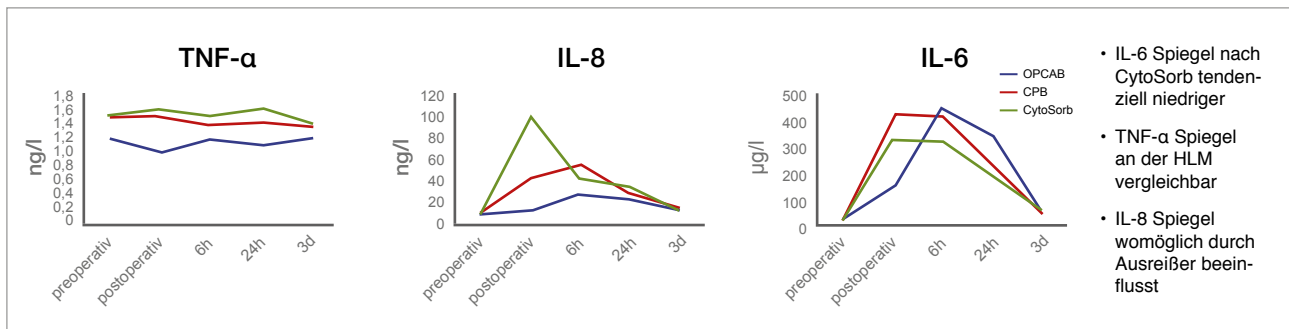


Abb 1: Verlauf von TNFα, IL-8 und IL-6 in den einzelnen Patientengruppen

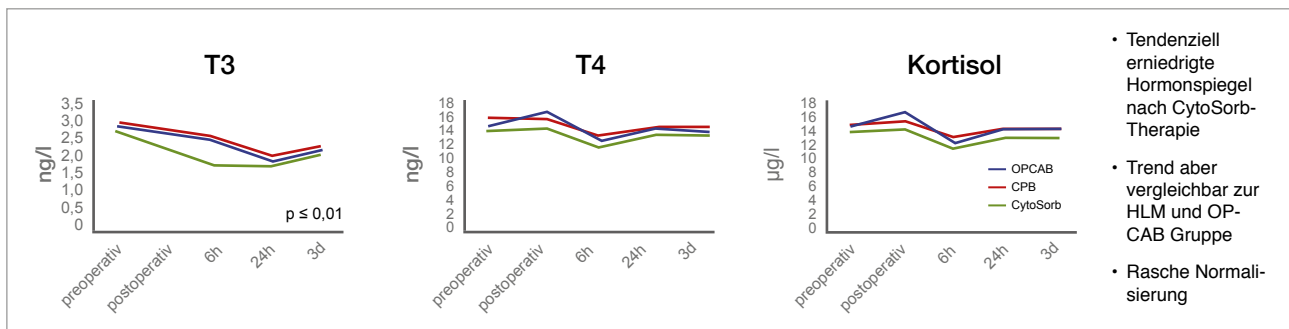


Abb 2: Verlauf von T3, T4 und Kortisol in den einzelnen Patientengruppen

	CPB (n=88)	CytoSorb (n=85)	p
	Mittelwert ± STABW oder (N)	Mittelwert ± STABW oder (N)	
Blutverlust 24h (ml)	690 ± 269	803 ± 520	0,121
Transfusion			
- Erythrozyten Konzentrate 24h (Einheiten)	0,8 ± 1,6	1,7 ± 2,9	0,034
- FFP 24h (Einheiten)	3,0 ± 3,1	2,0 ± 2,0	0,567
- Thrombozyten 24h (Einheiten)	0,1 ± 0,4	0,2 ± 0,5	0,294
Re-Exploration (%)	3,7	6,3	0,229
Aufenthaltsdauer (d)	10,1 ± 5,4	10,4 ± 7,6	0,492
Intensivaufenthalt (d)	3,8 ± 4,3	3,7 ± 4,1	0,904
Infektion	31,3%	27,8%	0,088
Sternale Wundinfektion	11,4%	1,8%	0,036
Dialyse (%)	2,5	0	0,497
Zerebrovaskuläres Ereignis (%)	2,5	0	0,497

Abb. 3: Vergleich klinischer Behandlungs- und Outcomedaten zwischen den Patientengruppen

ZUSAMMENFASSUNG

- Ob CytoSorb eine Verbesserung für die Patienten bringt, sollte an harten klinischen Endpunkten festgemacht werden
- Die Verwendung von CytoSorb während CPB ist sicher und ohne technische Komplikationen möglich
- CytoSorb reduziert Zytokine und die Entzündungsreaktion
- Trends in der verbesserten klinischen Erholung und reduzierten Inzidenz von sternalen Wundinfektionen müssen bestätigt werden
- Geplanter zukünftiger Einsatz der Therapie auch vermehrt bei Endokarditis-Patienten

Indikationen und Effekte postoperativer CytoSorb-Behandlungen nach herzchirurgischen Eingriffen

Karl Träger, Ulm

In seinem Vortrag referierte Professor Träger über seine klinischen Erfahrungen mit CytoSorb bei Patienten mit postoperativem SIRS nach herzchirurgischen Eingriffen und stellte eine hausintern erarbeitete SOP zum Einsatz von CytoSorb vor.

Status in Ulm

- Patienten auf Intensivstation mit typischen SIRS-Symptomen: Hypotension, Vasoplegie, Kapillarleck, Organdysfunktionen (pulmonal, renal)
- CytoSorb-Behandlungen seit 2013
 - 127 Patienten
 - 218 Behandlungen
 - Indikationen: Während Herz-Lungen-Maschine (HLM) (39%), septischer Schock (13%), SIRS post HLM (34%), VV/VA ECMO (14%)
- CytoSorb-Behandlungen bei SIRS post HLM (n=41)
 - Mittlere HLM-Zeit 207 min (Range 52-422 min)
 - Mittlere Cross-Clamp Zeit 119 min (Range 50-247 min)

Kasuistiken

- Typische Beispiele mehrerer Patienten mit SIRS post HLM und Entwicklung einer schweren Vasoplegie
- Effekte der CytoSorb-Behandlung bei diesen Patienten:
 - Stabilisierung des Blutdrucks
 - Erhöhung der systemischen Widerstände
 - Bei konstanter Hämodynamik gelingt es, die Vasopressorsubstitution entsprechend zu minimieren (ohne Rebound nach abgeschlossener Therapie)
 - Metabolische Stabilisierung

Vorstellung einer Fallserie von 16 Patienten mit SIRS post HLM

(Träger K et al. Int J Artif Organs. 2016 May 16;39(3):141-6)

- Deutliche Reduktion der IL-6 und IL-8 Plasmalevels im Rahmen der Behandlung mit CytoSorb
- Ebenfalls klare Reduktion des Vasopressorsupports möglich
- Gleichzeitig Stabilisierung der hämodynamischen Situation (gezeigt an stabilem mittleren arteriellen Druck, Herzindex)
- Metabolische Stabilisierung (Laktat, Base Excess)

Erarbeitung einer SOP zur Hämoadsorption

- Indikationen
 - Schwere hyperinflammatorische Erkrankungen
 - SIRS post CPB
 - Septischer Schock
 - Hyperbilirubinämie (Bilirubin > 400 µmol/l)
 - Ausgeprägte Hämolyse (fHb > 500 mg/l)
 - Rhabdomyolyse mit Myoglobin über Messbereich
- Voraussetzungen
 - Ausschluss Volumendefizit
 - Behandlungsbündel „Septischer Schock“ bei Indikation erfüllt
 - Erweitertes hämodynamisches Monitoring empfohlen
 - Laborchemischer Nachweis erhöhter Interleukine
 - IL6 > 300-400 pg/ml (Richtbereich)
 - IL8 > 150-200 ng/l (Richtbereich)
 - > 2 Organversagen (CVS, Lunge, Niere), therapierefraktär
 - Indikation für CRRT (als extrakorporaler Kreislauf)
- Durchführung
 - Implementierung CytoSorb Adsorber in neues oder laufendes CRRT System
 - Einbau des Adsorbers in prä-Hämofilter Position
 - Standard-Antikoagulation mit Zitrat nach geltendem Protokoll
 - Angepasste Blutflussraten und Dialysedosis (20-25 ml/kg KG/h)
- Überwachung
 - CRRT Monitoring nach geltendem Protokoll
 - Laborchemie mit Überwachung der Interleukine
- Behandlungsdauer
 - Pro Adsorber ca. 24 h Behandlungsdauer
 - Bei sehr hohen IL-Werten initiale Behandlungsdauer ggf. kürzer mit früherem Wechsel (abhängig von klinischer Entwicklung)
 - Wenn Situation stabilisiert, Ende oder Auslassversuch der Hämoadsorption
 - Ausbau des Adsorbers möglichst mit Blutrückführung

Möglichkeiten des Einsatzes von CytoSorb

- Adjunktiv
 - SIRS post CPB
 - Septischer Schock
 - Septische Eingriffe (während CPB)
 - Ausgeprägte Reperfusion
 - Hyperbilirubinämie
 - Ausgeprägte Hämolyse
 - Rhabdomyolyse
 - Detoxifikation
- Präemptiv
 - Floride Endokarditis
 - Lokale Infektionen
 - Komplexe u/o langdauernde OP
 - Lange CPB- und Aortenklammzeit
 - Re-Eingriff

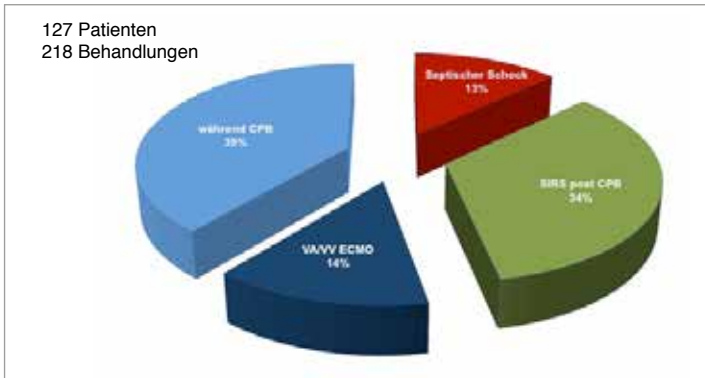


Abb. 1: CytoSorb-Behandlungen und Indikationen seit 2013

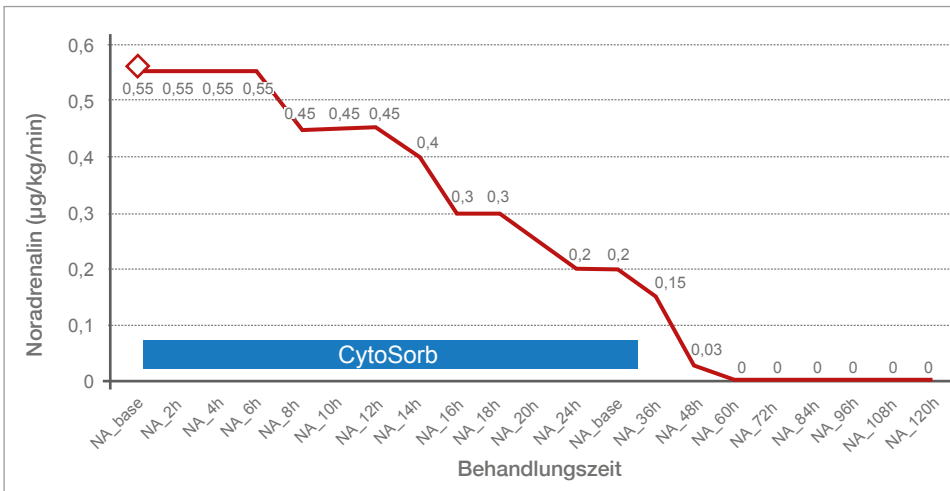


Abb. 2: Noradrenalinosis während CytoSorb-Therapie bei einem Patienten mit schwerem SIRS nach Herz-Lungen-Maschine

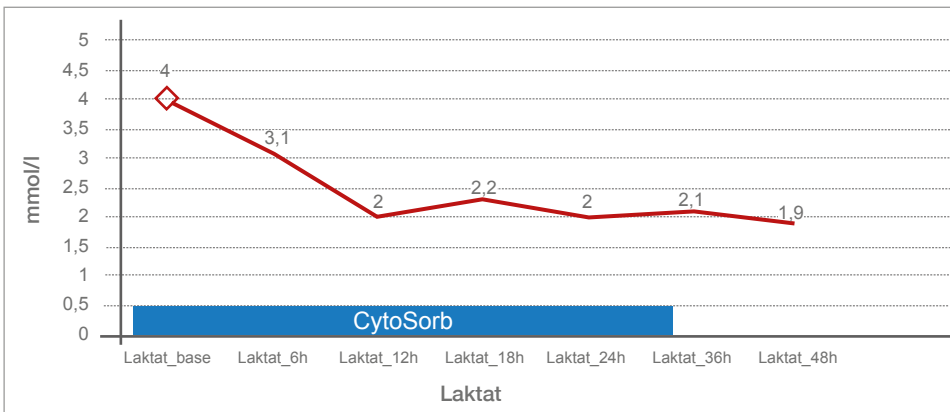


Abb. 3: Laktat während CytoSorb-Therapie bei einem Patienten mit schwerem SIRS nach Herz-Lungen-Maschine

ZUSAMMENFASSUNG

Erreichbare Effekte mit CytoSorb bei Patienten mit SIRS nach Herz-Lungen-Maschine sind eine:

- Reduktion von Zytokinspiegeln
- Kontrolle des Zytokinsturms
- Erhaltene Immunantwort
- Raschere hämodynamische und metabolische klinische Stabilisierung

CytoSorb bei Endokarditis und anderen Indikationen – Erfahrungen aus Kreuzlingen

Heinz Tschernich, Kreuzlingen

Dr. Tschernich gab einen klinischen Erfahrungsbericht über die Anwendung von CytoSorb bei Endokarditispatienten in seiner Klinik.

Infektiöse Endokarditis (IE) - Epidemiologie

- Inzidenz
 - Native Klappen: 3 – 10 Fälle/100 000 Einwohner
 - Prothesenendokarditis: 0,32%-1,2% pro Patientenjahr/kumulativ: 3,2% nach 5 Jahren und 5% nach 10 Jahren
- Demographischer Häufigkeitsgipfel zwischen 70-80 Jahren (14,5 Fälle von IE/100 000 Einwohner)
- Geschlechtsspezifische Verteilung: männlich/weiblich: 2:1 (Männer 67%-83%)
- 85% Streptokokken, Staphylokokken, Enterokokken
- IE und chirurgische Sanierung
 - Akute Indikation in circa 25-30% der Fälle (schwere Klappeninsuffizienz und kardiale Dekompensation)
 - Spätindikation in weiteren 20-40% der Fälle
- In-Hospital Mortalitätsrate
 - Gesamt: 9,6-26%
 - Nach chirurgischer Sanierung nativer Klappen: 7,6%-14%
 - Nach chirurgischer Sanierung von Prothesenendokarditiden: 9,9-33%
- Klinische Prognose abhängig von
 - Eckdaten des Patienten (kardiale / nicht kardiale Komplikationen / Organdysfunktionen / echokardiographischem Befund)
 - Erreger (deutlich schlechtere Prognose bei Staphylokokken als bei Streptokokken)
 - Herzinsuffizienz + perianulärer Abszess+Staph. aureus Infektion - Mortalität bis 79%

Zahlen und bisherige Erfahrung mit CytoSorb

- 19 Anwendungen gesamt, 13 davon bei Patienten mit Endokarditis
- Von diesen 19 Patienten wurden 17 intra- und postoperativ behandelt, 2 der Patienten erhielten nur eine Behandlung auf Intensivstation
- Indikationen
 - Sepsis/SIRS mit mindestens katecholaminpflichtigem Kreislaufversagen
 - Nachgewiesene Endokarditis mit OP-Indikation
 - Kardiogener Schock (LVEF < 30%) mit Mehrorgandysfunktion

Ergebnisse

- Stabilisierung der inflammatorischen Antwort
- Abnahme des Vasopressorbedarfs innerhalb der ersten 12 Stunden nach Operation mit gleichzeitiger Stabilisierung der Hämodynamik
- Mortalität von 0% bei diesen 13 Endokarditispatienten verglichen zu einer in der Literatur beschriebenen Mortalität von 7,6-14 % bei unkomplizierten Krankheitsbildern und 9,9-33% bei Prothesen-Endokarditiden
- Geringere Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer und kürzere Beatmungszeit im Vergleich zu publizierten Daten
- Klinischer Verlauf ebenfalls verbessert
 - Extubation routinemäßig am OP-Tag
 - Frühmobilisation ab dem 1. post-op Tag
 - Orale Kostenaufbau ab dem 1. post-op Tag
 - Drainagen ex am 1. post-op Tag

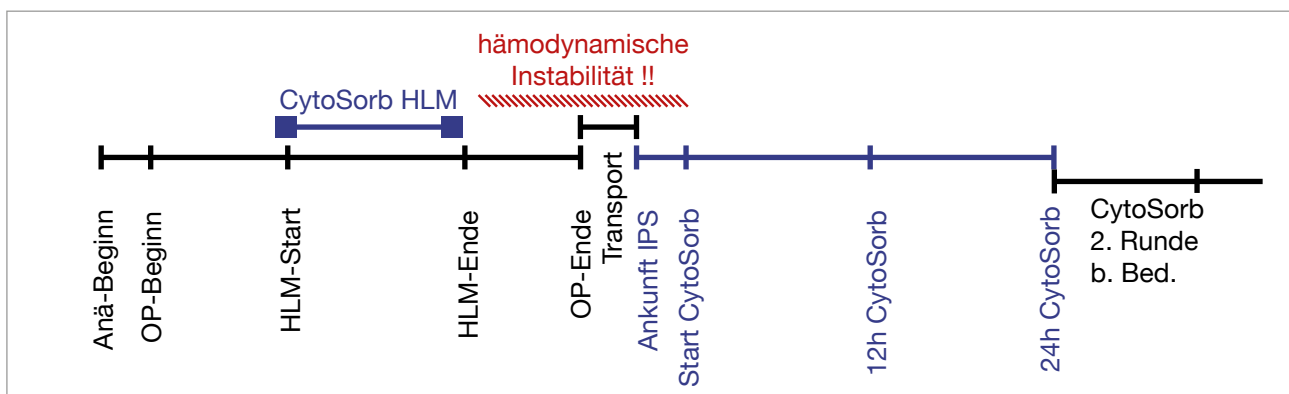


Abb. 1: Zeitverlauf des CytoSorb Einsatzes

Patientenzahl (n)	13
Alter (Jahre)	51,3 ± 20,1
Geschlecht (m/w)	2/11
BSA	2,1 ± 0,3
Log. EuroScore (%)	23,0 ± 21,4
HLM:	
EKZ (min)	305 ± 82,6
AKZ (min)	222,5 ± 70,1
Reperfusion (min)	46,5 ± 23,5

Abb. 2: Patientencharakteristika und operative Details

	HNZB*	Literatur
Mortalität (%)	0	7,6 - 14 (unkompliziert) 9,9 - 33 (Prothesen-E.)
Aufenthaltsdauer - IPS (d)	3,5 ± 2,5	8 - 14
Aufenthaltsdauer - Entlassung (d)	10,5 ± 9,6	<40 / >40
Beamtungszeit (IPS) (h)	14,8 ± 18,2	96 - 192

* Herz-Neuro-Zentrum Bodensee

Abb. 3: Klinisches Outcome

Deutliche Stabilisierung und Verbesserung der Hämodynamik unter CytoSorb

- Kritisch bei diesem Patientengut ist besonders die Phase zwischen HLM-Ende bis zur Aufnahme auf die Intensivstation
- Patienten, die bereits an der HLM mittlere und hohe Vasopressordosen benötigten, zeigen in der Regel eine ausgeprägte Vasoplegie zum Ende der Operation hin
- Bereits nach den ersten 12 Stunden der CytoSorb Therapie auf Intensivstation kam es zu einer deutlichen Abnahme des Vasopressorbedarfs einhergehend mit einer signifikanten Stabilisierung der Hämodynamik
- 24 Stunden nach OP-Ende waren die Patienten in der Regel vasopressorfrei

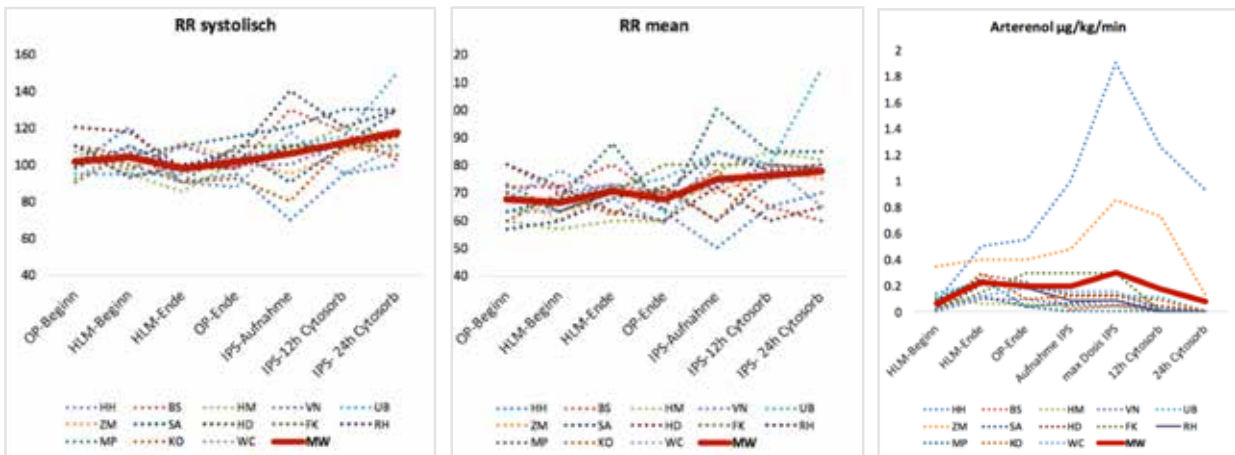


Abb. 3: Perioperativer Verlauf der Hämodynamik und Vasopressordosen bei 13 Patienten

ZUSAMMENFASSUNG

- Anwendung von CytoSorb zeigte bei diesen Patienten mit Endokarditis im perioperativen Einsatz einen Benefit hinsichtlich:
 - Kontrolle der inflammatorischen Antwort
 - Verbesserung der Hämodynamik
 - Verbesserung relevanter klinischer Outcome Parameter
- CytoSorb wird weiterhin intraoperativ und 24h postoperativ als standardisierte adjuvante Therapie eingesetzt
- Deutlich geringere Mortalität bei diesen 13 Endokarditispatienten verglichen zur in der Literatur beschriebenen Mortalität
- Die Therapie mit CytoSorb sollte als notwendige adjuvante Therapie im Zusammenhang mit dem sehr schweren, perioperativen Krankheitsbild Endokarditis gesehen werden

CytoSorb zur Myoglobin-Entfernung – Neue Daten und Erkenntnisse

Claus-Georg Krenn, Wien

Professor Krenn berichtete über seine Erfahrungen mit der Anwendung von CytoSorb bei 2 Patienten mit Myoglobinämie.

Definition der Rhabdomyolyse

- Klinisches Syndrom, das durch eine Verletzung der skelettalen Muskelfasern gekennzeichnet ist und einhergeht mit Zerstörung und Freisetzung ihres Inhalts in die Zirkulation
- Erhöhte Spiegel von Kreatinphosphokinase (CK), Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Myoglobinspiegel im Serum
- Notwendigkeit zur Einweisung auf Intensivstation bei 80% aller Fälle
- Systemische Komplikationen: disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), Elektrolytverschiebung (kardiale Arrhythmien), metabolische Azidose, Hypotension/Schock, Nierenversagen
- Myoglobin: Molekulargewicht 17 kDa

Management der Rhabdomyolyse

- Behandlung der zugrundeliegenden Ursachen (Traumen, Intoxikationen (z.B. medikamentös) und Sepsis)
- Intensive Hydratation mit Kristalloiden, Versuch der Erhaltung einer Polyurie
- Alkalisierung des Urins (pH 6,5 -7,0)
- Verwendung von (osmotischen) Diuretika
- Nierenersatztherapie

Kasuistik 1

- 72-jährige Patientin, die zu Hause zusammengebrochen war und erst nach ca. 6 Stunden Immobilität aufgefunden wurde
- Anurie, K+ Anstieg, Myoglobin 200.000 ng/ml
- Einsatz von CytoSorb über 3 Tage
- Stopp der Citratdialyse am Tag 3
- Wiederhergestellte Urinausscheidung (1 ml/kg/h) ab Tag 4 (Unterstützung von Furosemid 20 mg i.v./2x/d)
- Transfer zur normalen Station am Tag 9

Kasuistik 2

- 47-jähriger Patient, 190 cm, 105 kg, kräftig und trainiert
- Nach Wirbelsäulenverletzung C5/C6 vollständige Paraplegie
- Aspirationspneumonie nach operativer Versorgung
- Schwierige Entwöhnung aufgrund der Phrenicusparese
- Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms nach „Seroquel“ 2 x 50 mg, DD durch Propofol
- Sofortige Anurie und extreme Myoglobinämie (276.000 ng/ml)
- Beginn der Hämofiltration und CytoSorb (10 Zyklen) um Myoglobin-Plasmaspiegel zu reduzieren
- 5 Tage nach der letzten Therapie Beginn normale Urinausscheidung
- Verlegung des Patienten mit völlig wiederhergestellter Urinausscheidung

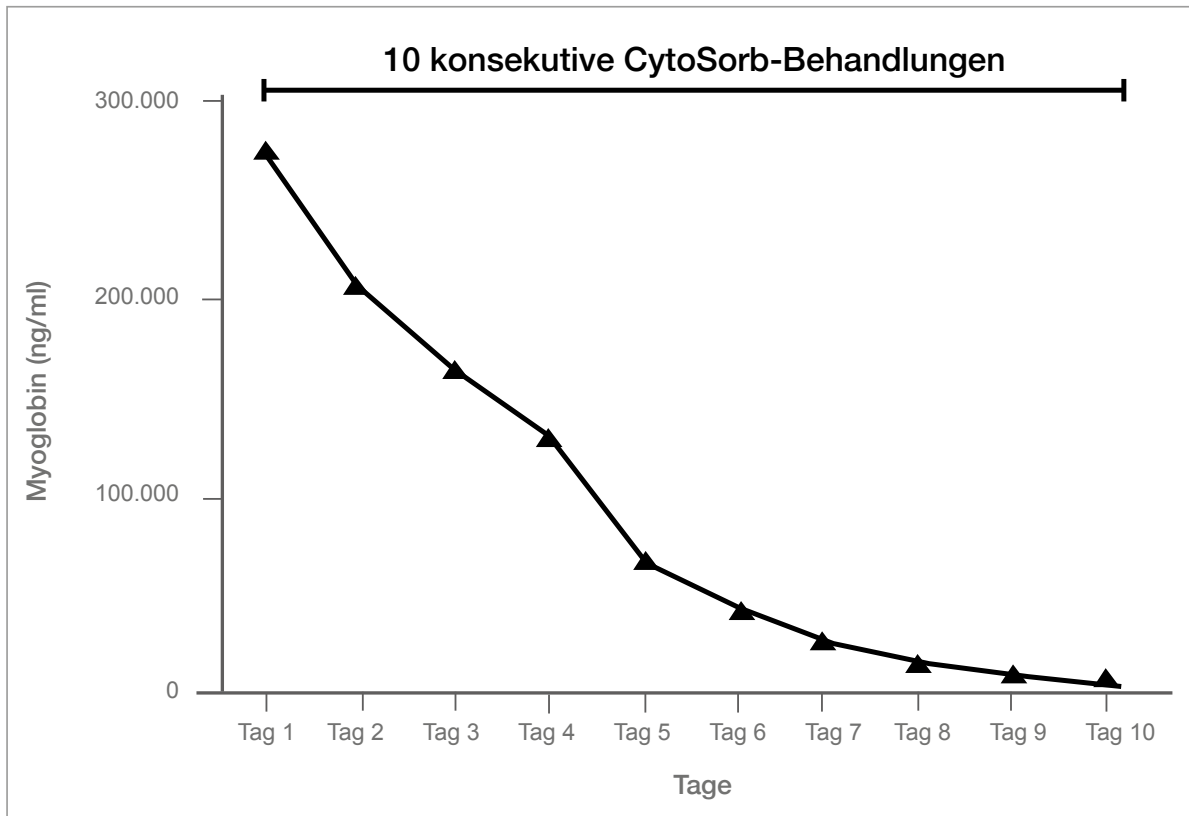


Abbildung 1: Abfall der Myoglobinplasmawerte im Rahmen der 10 CytoSorb-Behandlungen

ZUSAMMENFASSUNG

- Rhabdomyolyse ist eine seltene, aber potenziell tödliche Erkrankung bzw. Komplikation mit eingeschränkten Therapieoptionen selbst im intensivmedizinischen Setting
- CytoSorb könnte aufgrund seiner hervorragenden Myoglobin-Bindungseigenschaften eine geeignete und effektive Erweiterung der aktuellen Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit Rhabdomyolyse und dem Risiko eines Nierenversagens sein

CytoSorb und ECMO – Erfahrungen aus Freiburg

Daniel Dürschmied, Freiburg

Dr. Dürschmied stellte in seinem Vortrag die Erfahrungen in seiner Klinik mit CytoSorb vor allem in Kombination mit extrakorporalen Kreisläufen vor.

Kasuistik 1

- 21 Jahre, Größe 175 cm, Gewicht 90 kg
- Gesunde Studentin, jüngste Vorerkrankungen waren grippeähnliche Symptome
- Dyspnoe, pinkfarbenes schaumiges Sputum, daraufhin Notfallintubation und Gabe von Noradrenalin erforderlich
- Blutdruck 60/20 mmHg, HR 140/min, Pupillen verzerrt und dilatiert, pH 6,7
- Diagnose: kardiogener Schock bei akuter Myokarditis
- Notfallmäßige Implantation eines „Impella“ Unterstützungssystems und eine Stunde später zusätzlich einer ECLS
- Entwicklung eines Kompartmentsyndroms am Bein
- Notfall-Entlastung an Tag 1, VAC-Verband, Spalthaut im Verlauf
- Folgen: Rhabdomyolyse, Crushniere, Sickerblutung aus offenem Bein, Zytokinsturm
- Entwicklung eines fulminanten Schocks mit Vasoplegie an Tag 2
- Maximaltherapie: maximale Laufraten der Impella und ECLS, Volumen/Massentransfusion >2 l/h, Adrenalin 1,8 µg/kg/min, Noradrenalin 2,4 µg/kg/min, Levosimendan 0,2 µg/kg/min, Vasopressin 4 IE/h
- Rescue-Therapie: Antibiotika, Ganciclovir, Steroide, IgG
- Biopsisch nachgewiesene akute Myokarditis
- Nach 30 Tagen Erholung der Kontraktilität
- Entlassung nach Hause in die USA
- Behandlung in diesem Fall zwar ohne Einsatz von CytoSorb, jedoch wird seit diesem Fall bei derartigen Patienten nach maximal ausgezeilter Therapie CytoSorb routinemäßig eingesetzt

Bisher positive Erfahrung mit der CytoSorb Therapie im Zytokinsturm unterschiedlicher Ursache

- Exemplarisch im fulminanten Hämophagozytose-Syndrom (HLH) eines 50-jährigen Patienten
- PCT, CRP, IL-6, Bilirubin (>35 mg/dl) stark erhöht, Laktat ansteigend

- Erst mit Start von CytoSorb nach längerer erfolgloser Therapie kam es zu einer deutlichen klinischen Verbesserung

Ausmaß der Erfahrung mit CytoSorb + ECMO/VAD/HLM

- Insgesamt 11 Patienten an extrakorporaler Zirkulation (5 davon an vvECMO)
- Einsatz dennoch immer als Rescue Therapie (therapierefraktär gegenüber Katecholamingabe etc.)
- Einfacher Anschluss:
 - CVVHD
 - ECMO: über 3-Wege-Hahn vor die Pumpe (kein Klemmen)
 - Herz-Lungen-Maschine

Indikation im Freiburger Kollektiv

- Überwiegend Patienten im schweren septischen Schock, ARDS, pneumogene Sepsis
- Mittleres Alter: 50 Jahre
- Therapiedauer: zwischen 40 min bis zu 3 Tagen (1 Zyklus jeweils über 24 Stunden)

30-Tage-Überleben bei Sepsis an der ECMO

- Gesamt: 36%
- Sepsis: 14%
- SIRS peri-operativ: 75%
- Keine signifikante Korrelation zwischen Überleben und dem Abfall relevanter Parameter im Kollektiv (Laktat, PCT, Bilirubin)

Deutliche Senkung inflammations-assoziiertes Parameter unter CytoSorb

- Klarer Abfall von PCT, Myoglobin, Bilirubin und Laktat während und nach der Behandlung

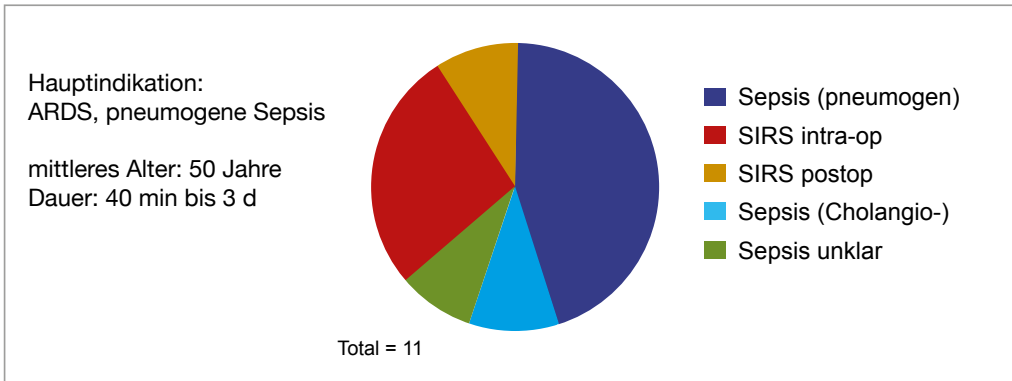


Abb. 1: Indikationen im Freiburger Patientenkollektiv

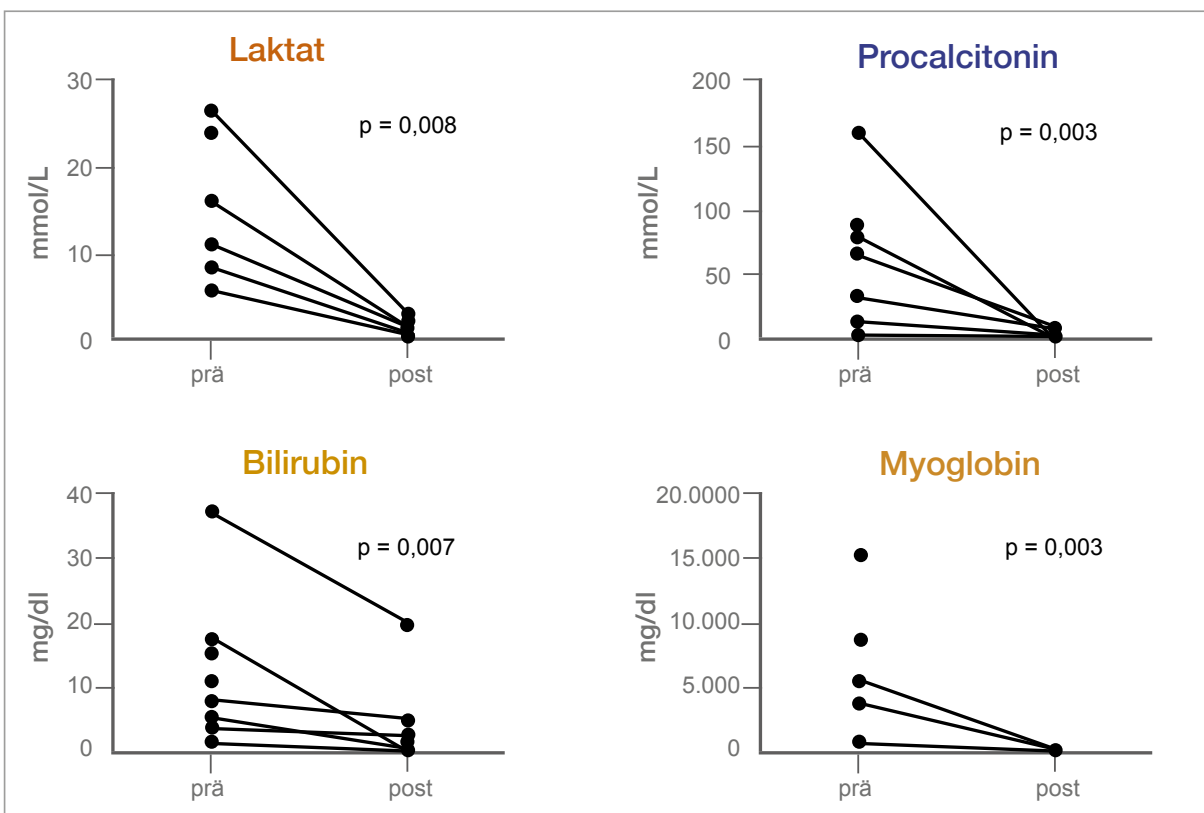


Abb. 2: Verlauf von Laktat, Procalcitonin, Bilirubin und Myoglobin vor und nach CytoSorb Behandlung

ZUSAMMENFASSUNG UND FAZIT

- Kombination von CytoSorb und ECMO ist gut möglich
- CytoSorb unter ECMO/HLM war assoziiert mit:
 - Senkung von Surrogatparametern (z.B. IL-6)
 - Keinen relevanten Komplikationen
- Der Einsatz erfolgt frühzeitig, sobald die Indikation gestellt ist
- Die Indikationen und Patientengruppen, die profitieren, sind noch nicht vollständig klar

CytoSorb Therapy – REGAIN CONTROL



CytoSorbents Europe GmbH

Müggelseedamm 131, 12587 Berlin
Deutschland

Tel: +49 (0)30 654 99 145
Fax: +49 (0)30 654 99 146
support@cytosorbents.com
www.cytosorb.com

CytoSorbents Switzerland GmbH

c/o MGM GmbH, Wielandstrasse 5, 4153 Reinach BL
Schweiz

Tel: +41 (0)61 713 73 78
Fax: +41 (0)61 713 73 79
support@cytosorbents.com
www.cytosorb.com