

Literatur zur CytoSorb® - Therapie und verwandten Themen

Rating:

- sehr lesenswert und hilfreich
- lesenswert und hilfreich
- bedingt lesenswert und hilfreich

Inhaltsverzeichnis

Neue Publikationen	3
1. Klinische Daten	3
1.1. Studien	4
1.1.1. Sepsis	4
1.1.2. Kardiochirurgie	5
1.1.3. Andere Indikationen	7
1.2. Fallserien.....	8
1.2.1. Sepsis	8
1.2.2. Kardiochirurgie	11
1.2.3. Andere Indikationen	12
1.3. Fallberichte.....	12
1.3.1. Sepsis	12
1.3.2. Kardiochirurgie	22
1.3.3. Leber	23
1.3.4. Myoglobinämie	25
1.3.5. Andere Indikationen	26
2. Präklinische Daten	30
2.1. Tiermodelle	30
2.2. In vitro Daten.....	36
3. Hintergrund & Übersichtsartikel	43

Neue Publikationen

1. Klinische Daten

1.1 Studien

1.1.1 Sepsis

NEU: The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial

Schadler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, Marx G, Putensen C, Spies C, Jorres A, Quintel M, Engel C, Kellum JA, Kuhlmann MK
PLoS One 2017; 12(10): e0187015

2. Präklinische Daten

2.1 Tiermodelle

NEU; Haemoadsorption reduces the inflammatory response and improves blood flow during ex vivo renal perfusion in an experimental model.

Hosgood SA, Moore T, Kleverlaan T, Adams T, Nicholson ML
J Transl Med 2017; 15(1): 216

2.2 In-vitro Daten

NEU; Removal of bile acids by extracorporeal therapies: an in vitro study

Hartmann J and Harm S
Int J Artif Organs 2017; epub

1. Klinische Daten

1.1. Studien

1.1.1. Sepsis

NEU: The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial

Schadler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, Marx G, Putensen C, Spies C, Jorres A, Quintel M, Engel C, Kellum JA, Kuhlmann MK

PLoS One 2017; 12(10): e0187015



Zusammenfassung

Diese erste klinische CytoSorb-Studie überhaupt (2008 – 2011) war eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Untersuchung und berichtet über die Anwendung von CytoSorb über täglich 6 Stunden für insgesamt 7 Tage bei 97 beatmeten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und akutem Lungenschädigungs-Syndrom (ALI / ARDS). In der Studie konnten keine Unterschiede in den systemischen Plasma-IL-6-Spiegeln zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (n = 75; p = 0,15), obwohl eine signifikante IL-6-Eliminierung von durchschnittlich 5 bis 18% pro Blutdurchlauf während der gesamten Behandlungsdauer verzeichnet wurden. Auch gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den sekundären Endpunkten wie dem Multi-Organ-Dysfunktions-Score, der Beatmungsdauer und dem Zeitverlauf der Oxygenierungsparameter. Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Nierenersatztherapie erhielten, war in der Behandlungsgruppe höher (31,9%) als in der Kontrollgruppe (16,3%). Nach Adjustierung für Patientenmorbidity und ungleichmäßig verteilte Baseline-Daten wurde kein Zusammenhang zwischen Hämoperfusion und Mortalität gefunden (p = 0,19).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29084247>

Extrakorporale Zytokinentfernung als Rettungstherapie bei refraktärem septischem Schock: eine prospektive Single-Center-Studie

(Extracorporeal Cytokine Elimination as Rescue Therapy in Refractory Septic Shock - a Prospective Single-Center Study)

Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A

Journal Artif Organs 2017; epub



Zusammenfassung

Die Mortalität im septischen Schock kann trotz optimaler Therapie immer noch 90 - 100% erreichen. In dieser Studie wurde die extrakorporale Zytokinadsorption mittels CytoSorb in Kombination mit der Standardtherapie prospektiv an 20 Patienten mit refraktärem septischen Schock (definiert als steigende Vasopressordosis zur Aufrechterhaltung eines MAP von 65mmHg oder steigende Laktatwerte trotz protokollbasierter Schocktherapie über 6 Stunden) untersucht. Die CytoSorb Therapie wurde im Mittel nach $7,8 \pm 3,7$ Stunden der Schockbehandlung begonnen. Nach Beginn der Adsorptionstherapie konnte Noradrenalin signifikant sowohl nach 6 als auch nach 12 Stunden reduziert werden. Auch die Laktatclearance verbesserte sich

signifikant. Eine Umkehr des septischen Schocks konnte bei 13 (65%) der Patienten erzielt werden, die 28-Tage Überlebensrate betrug 45% bei einer auf Basis des SOFA Scores vorausgesagten Mortalität von >80%. Die Behandlung mit CytoSorb resultierte in einer Schockumkehr bei 2/3 dieser besonders schwer zu behandelnden Patienten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28589286>

1.1.2. Kardiochirurgie

Einsatz eines Zytokinfilters in die Herz-Lungen-Maschine

Deppe AC, Weber C, Choi YH, Wahlers T

Z Herz-,Thorax-Gefäßchir 2016;30(4):254-259

●●●

Kurzzusammenfassung

Herzchirurgische Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) induzieren durch Aktivierung multipler Entzündungskaskaden eine systemische Entzündungsreaktion. In der postoperativen Phase kann dies die Entwicklung eines Systemic inflammatory response Syndroms (SIRS) zur Folge haben. Die Aktivierung verschiedener Entzündungsmediatoren wie Interleukin 6 (IL-6) und Tumor-Nekrose Faktor-alpha (TNF-alpha) können zu postoperativen Komplikationen, Organdysfunktion, Morbidität und Mortalität führen. Die Auswirkung der Adsorption von Zytokinen mittels CytoSorb® in Kombination mit einer Herz-Lungen-Maschine während herzchirurgischer Eingriffe wurde bereits evaluiert. Die vorliegende Studie wird als eine prospektive Beobachtungspilotstudie durchgeführt, mit dem Ziel, die klinischen Auswirkungen der Verwendung eines Zytokinadsorbers (CytoSorb®) in Kombination mit einer Herz-Lungen-Maschine auf die Serumspiegel von IL-6, IL-8 und TNF-alpha zu bestimmen. Diese Pilotstudie umfasst 300 Patienten, die sich einer elektiven Myokardrevaskularisation unterziehen und in 3 Gruppen mit je 100 Patienten aufgeteilt werden (Myokardrevaskularisation mit Einsatz von HLM und CytoSorb (Cytosorb-Gruppe), mit Einsatz der HLM („On-pump“-Gruppe) und ohne HLM („Off-pump“-Gruppe). Primärer Studienendpunkt ist die Entzündungsreaktion, gemessen im Serum mithilfe von IL-6, IL-8, TNF- α , C3/C4-Komplement, Leukozytenzahl und C-reaktivem Protein. Sekundäre Endpunkte sind Dauer des Krankenhaus-/Intensivstationaufenthalts, Beatmungszeit, Dauer der Katecholamintherapie, Nierenfunktionsstörungen sowie „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (MACCE: Mortalität, Myokardinfarkt und zerebrovaskuläre Ereignisse). Eine Interimsanalyse nach 60 % des geplanten Patientenkollektivs zeigt die ausgeglichene Verteilung der Patienten in die Gruppen. In der Cytosorb-Gruppe sind die IL-6-Spiegel reduziert, während die TNF- α -Spiegel vergleichbar sind. Speziell in der CytoSorb Gruppe kam es zu einer geringeren Anzahl an Wundinfektionen und auch zu einer geringeren Verwendung von Antibiotika. CytoSorb ist gegenüber dem Standardverfahren sicher und ohne technische Schwierigkeiten anwendbar. CytoSorb reduziert die Zytokinlast und scheint die Entzündungsreaktion abzumildern.

<http://link.springer.com/article/10.1007/s00398-016-0075-4>

Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent

Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, Lamm C, Preißing F, Wiedemann D, Hiesmayr MJ, Spittler A
Crit Care 2016;20(1):96

●●●

Zusammenfassung:

Ziel dieser ersten randomisierten, verblindeten, kontrollierten, single-center Studie in 46 Patienten, die sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff (Bypassoperation [CABG], Klappeneingriff, kombinierter Eingriff) mit einer zu erwarteten CPB Zeit von mehr als 120 min unterzogen, war die Untersuchung der Effekte von CytoSorb (installiert in einen kardiopulmonalen Bypass [CPB] = intraoperative Nutzung) auf Änderungen von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinlevels, Entzündungsmarkern und auf Unterschiede im perioperativen Verlauf der Patienten. Die Autoren fanden keine Reduktion der pro-inflammatorischen Antwort in den Patienten und keinen Einfluss von CytoSorb auf den peri-operativen Verlauf. Dabei ist zu beachten, dass in die Studie nur die am wenigsten kranken Patienten eingeschlossen wurden, die sich zudem Eingriffen mit geringem Risiko unterzogenen. Deshalb fällt die inflammatorische Antwort auch in der Kontrollgruppe sehr moderat aus. Die Verwendung und Installation des CytoSorb Adsorbers in den CPB Kreislauf war technisch praktikabel und zeigte keinerlei unerwünschte gerätebedingte Ereignisse. Die Ergebnisse zeigen auch, dass Albumin und Plättchen nicht signifikant durch CytoSorb beeinflusst werden. Es gibt einen möglichen protektiven Effekt der postoperativ erhöhten IL-10 Levels, welche in vorigen Studien mit einer verringerten Mortalität assoziiert waren. Nachdem Sicherheit und Durchführbarkeit gezeigt werden konnten, müssen nun diejenigen Patientengruppen identifiziert werden, die am meisten von CytoSorb profitieren.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059056>

RECCAS - REmoval of Cytokines during CARDiac Surgery: study protocol for a randomised controlled trial

Baumann A, Buchwald D, Annecke T, Hellmich M, Zahn PK, Hohn A
Trials 2016;17(1):137

●●●

Zusammenfassung:

Herzchirurgische Eingriffe unter kardiopulmonalem Bypass können zu einer signifikanten postoperativen systemischen Entzündungsreaktion führen, die bisweilen in einem Multiorganversagen münden kann und mit einer schlechten klinischen Prognose assoziiert ist. CytoSorb könnte diese Entzündungsreaktion abschwächen. Ziel dieser randomisierten, 2-armigen, Patienten-verblindeten Single-Center Studie unter dem Namen RECCAS ist es, die Effizienz der intraoperativen Anwendung von CytoSorb während kardiopulmonalem Bypass zur Reduktion des pro-inflammatorischen Zytokins IL-6 zu untersuchen und die Auswirkungen auf postoperative Organdysfunktionen und das Outcome von Patienten mit hohem Risiko zu beurteilen. Unterschiede in sekundären Zielvariablen zwischen den Studiengruppen könnten Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen sein und

zu einem besseren Verständnis der Mechanismen der CytoSorb Behandlung beitragen.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971164

1.1.3. Andere Indikationen

NEU; Internationales Register über die Verwendung des CytoSorb (R) Adsorbers bei Intensivpatienten: Studienprotokoll und vorläufige Ergebnisse

[International registry on the use of the CytoSorb(R) adsorber in ICU patients : Study protocol and preliminary results.]

Friesecke S, Trager K, Schitter GA, Molnar Z, Bach F, Kogelmann K, Bogdanski R, Weyland A, Nierhaus A, Nestler F, Olboeter D, Tomescu D, Jacob D, Haake H, Grigorjev E, Nitsch M, Baumann A, Quintet M, Schott M, Kielstein JT, Meier-Hellmann A, Born F, Schumacher U, Singer M, Kellum J, Brunkhorst FM.

Med Klin Intensivmed Notfallmed 2017; epub

●●●

Zusammenfassung:

Dies ist die dritte Zwischenanalyse des klinischen CytoSorb Registers, in welchem der Einsatz des CytoSorb Adsorbers bei kritisch kranken Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen untersucht wird. Es erfasst alle relevanten Informationen im Rahmen der Produktnutzung, einschließlich Diagnose, Komorbiditäten, Verlauf der Erkrankung, Behandlung, Begleitmedikation, klinische Laborparameter und Outcome. Daten, die seit Beginn des Registers am 18. Mai 2015 bis zum 24. November 2016 (122 Zentren, 22 Länder) verfügbar waren, wurden analysiert, von denen 20 Zentren aus vier Ländern Daten von insgesamt 198 Patienten (Durchschnittsalter 60,3 +/- 15,1 Jahre) bereitstellten. Insgesamt hatten 192 (97,0%) Patienten 1 bis 5 Cytosorb (R) Adsorber Behandlungen. Sepsis war die häufigste Indikation für die Behandlung mit CytoSorb (R) (135 Patienten). Die mittlere APACHE-II-Punktzahl in dieser Gruppe betrug 33,1 +/- 8,4 [Bereich 15-52] mit einem vorhergesagten Mortalitätsrisiko von 78%, während die beobachtete Mortalität 65% betrug. Es kam zu keiner signifikanten Reduktion der SOFA-Scores nach der Behandlung, jedoch waren die Interleukin-6-Spiegel nach der Behandlung deutlich reduziert (Median 5000 pg/ml vor und 289 pg/ml nach Behandlung). Dieser dritte Zwischenbericht zeigt die praktische Machbarkeit des Registers mit exzellenter Datenqualität und Vollständigkeit aus 20 Studienzentren. Die Patientenzahlen sind noch gering; allerdings ist der Erkrankungs-Schweregrad bemerkenswert hoch und deutet darauf hin, dass die Behandlung mit dem Adsorber als potenziell vorteilhafte Behandlung in lebensbedrohlichen Situationen eingesetzt werden könnte. Die behandelnden Ärzte beurteilten den Zustand der Patienten in etwa 50% der Fälle als stark oder sehr stark verbessert und berichteten über ein sehr günstiges Sicherheitsprofil ohne gerätebezogene Nebenwirkungen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28871441>

International registry on the use of the CytoSorb-Adsorber in ICU patients (NCT02312024)

Schein M, Bahr V, Reißner F, Jakob M, Schumacher U, Brunkhorst FM
Infection 2015;43(Suppl 1:1-73): Abstract No. 125

●●●

Zusammenfassung:

Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Zielsetzung, Methoden und Auswerteverfahren des internationalen CytoSorb Registry.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-015-0827-1>

Feasibility study of cytokine removal by hemoadsorption in brain-dead humans

Kellum JA, Venkataraman R, Powner D, Elder M, Hergenroeder G, Carter M
Crit Care Med 2008;36(1):268-72

●●●

Zusammenfassung:

Nach Eintritt des Hirntodes treten erhöhte Konzentrationen von Zytokinen im Blut und in den Geweben auf. Diese erhöhten Zytokinlevels sind assoziiert mit der Dysfunktion von Spenderorganen vor sowie nach einer Transplantation. Deshalb soll in dieser *in vivo* Studie die Verwendbarkeit von Hämoadsorption (mittels CytoSorb) zur Entfernung von Zytokinen bei hirntoten Patienten untersucht werden (n=8).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090355>

1.2. Fallserien

1.2.1. Sepsis

Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients – a case series

Kogelmann K, Jarczak D, Scheller, M, Drüner M
Crit Care 2017;21:74

●●●

Zusammenfassung:

In dieser Fallserie untersuchten die Autoren die Effekte von CytoSorb als adjunktive Therapie auf die Hämodynamik und auf klinisch relevante Outcome-Parameter bei 26 kritisch kranken Patienten mit septischem Schock und Indikation zur Nierenersatztherapie. Die Behandlung dieser Patienten war mit einer hämodynamischen Stabilisierung und einer Verringerung der Blutlaktatspiegel assoziiert. Die tatsächliche Mortalität war niedriger als die über den APACHE-II-Score vorhergesagte. Dieser Effekt war bei Patienten, bei denen mit der Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Sepsisdiagnose begonnen wurde, stärker ausgeprägt. Internistische Patienten schienen mehr als post-chirurgische Patienten in Bezug auf das Überleben zu profitieren. Die Behandlung mit CytoSorb war sicher sowie gut verträglich und zeigte keinerlei gerätebezogene Nebenwirkungen während oder nach den Behandlungen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343448>

Observations in early vs. late use of CytoSorb® haemadsorption therapy in critically ill patients

Kogelmann K, Druener M, Jarczak D
Crit Care 2016;20(Suppl 2):P195

●●●

Zusammenfassung:

Ziel dieser Fallserie in 14 kritisch kranken Patienten war es, die Effektivität von CytoSorb als adjunktive Therapie zu zeigen. Die Autoren konnten eine höhere

Überlebensrate in Patienten feststellen, wenn die Behandlung mit CytoSorb zu einem frühen Zeitpunkt initiiert wurde (<48 Stunden nach Diagnose septischer Schock), wohingegen Patienten, die eine Verzögerung im Therapiebeginn hatten (>48 Stunden nach Diagnose sept. Schock), eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit zeigten. Während und nach CytoSorb Therapie konnte eine deutliche Verringerung des Katecholaminbedarfs (Noradrenalin µg/h vs. dadurch erzielter MAP) beobachtet werden, wobei die Katecholamindosen auf ein Zehntel reduziert werden konnten. Diese Beobachtungen zeigen, dass ein möglichst früher Therapiestart (nicht später als 24 Stunden nach Diagnose septischer Schock/schweres SIRS) ausschlaggebend für das Überleben des Patienten sein könnte.

<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1208-6>

Case series of patients with severe sepsis and septic shock treated with a new extracorporeal sorbent

Laddomada T, Doronzio A, Balicco B
Crit Care 2016; 20(Suppl 2):P193

●●●

Zusammenfassung:

In dieser Case Series in 8 Patienten mit Diagnose schwere Sepsis/septischer Schock wurde der Einfluss von CytoSorb auf klinische Outcome Parameter wie MAP (mittlerer arterieller Druck), Vasopressorenbedarf und Entzündungsparameter (PCT) untersucht.

Es wurde eine Verbesserung des MAPs bei gleichzeitiger Verringerung der Vasopressorendosen festgestellt. Darüber hinaus war die Behandlung in Kombination mit CRRT mit einer Reduktion der PCT Werte und einer Verbesserung der Nierenfunktion assoziiert. In Patienten die nicht überlebten war der MAP schwer zu stabilisieren, fiel im Verlaufe ab und auch die generelle klinische Situation verschlechterte sich bei diesen Patienten zunehmend. Die Autoren schlussfolgern, dass die Verwendung von CytoSorb in Kombination mit einer Standardtherapie einen Vorteil bei der Verbesserung der hämodynamischen Situation mit einer rascheren Stabilisierung bringen könnte. Jedoch sind weitere in vivo Studien nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1208-6>

Case study of 8 Patients with multiple organ failure treated additionally with Cytosorbents haemadsorption as adjunctive therapy in septic shock and severe SIRS in cardiac failure

Kogelmann K, Drüner M, Jarczak D
Infection 2015;43(Suppl 1:1-73):Abstract No. 58

●●●

Zusammenfassung:

In dieser **Fallserie** untersuchten die Autoren die Wirksamkeit der CytoSorb Behandlung bei **8 Patienten** mit Sepsis/SIRS und assoziiertem Multiorganversagen. Sie fanden eine deutliche Verringerung des Katecholamin-Bedarfs sowie eine deutliche Tendenz hin zur Reduktion der Blutlaktatwerte während als auch innerhalb der 72 Stunden nach

Behandlungsende. Es wurden jedoch keine Änderungen im SOFA- und SAPS II-Score im Vergleich vor und nach Behandlung festgestellt. Ein wesentliches Ergebnis der Studie war, dass im Vergleich zur prognostizierten Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 45% bei schwerer Sepsis einschließlich septischem Schock, die Autoren eine Überlebensrate von 62,5% bei diesen Patienten finden konnten. Die Behandlung mit CytoSorb war sicher und ohne Nebenwirkungen.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-015-0827-1>

Early report: The use of Cytosorb haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations

Morris C, Gray L, Giovannelli M

Journal of Intensive Care Society 2015;16(3):257-64

●●

Zusammenfassung:

In diesem Artikel beschreiben die Autoren die Verwendung von CytoSorb in **2 Fallstudien** von Patienten im septischen Schock infolge einer Pneumonie. Die Autoren diskutieren die bisherige Erfahrung und klinische Evidenz zur Verwendung von CytoSorb in der klinischen Praxis und konstatieren, dass sich die Cytosorb Hämoadsorption zwar mechanistisch von anderen extrakorporalen Therapien in der Sepsistherapie unterscheidet und effektiv bei der Elimination inflammatorischer Zytokine bei Sepsis zu sein scheint, es jedoch im Bereich der zugrundeliegenden Wirkmechanismen und klarer klinischer Vorteile nach wie vor zu wenig Datenlage existiert. Darüber hinaus machen die Autoren Vorschläge für zukünftige Forschungsansätze und wie Cytosorb in die Praxis integriert werden kann.

<http://inc.sagepub.com/content/early/2015/03/10/1751143715574855.full.pdf>

Clinical experience of using a novel extracorporeal cytokine adsorption column for treatment of septic shock with multiorgan failure

Sathe P, Sakhavalkar P, Kumar S, Choudhary S

Crit Care 2015;19(Suppl 1):P130

●●

Zusammenfassung:

In dieser **retrospektiven Fallserie in 19 Intensivpatienten** die mit Standardtherapie plus CytoSorb behandelt wurden, sollte die klinische Sicherheit analysiert und die Auswahl einer Subgruppe von Patienten, die am meisten von einer CytoSorb Therapie profitiert, die Auswahl eines geeigneten Zeitpunkts und selektive Marker zum Therapiebeginn sowie die Anzahl der erforderlichen CytoSorb Adsorber pro Patient identifiziert werden. Alle Patienten wiesen eine hohe prognostizierte Mortalität auf (APACHE II>17, SOFA>11). Vier der 19 Patienten profitierten besonders vom Einsatz von CytoSorb und überlebten. Nennenswert ist, dass drei der vier Überlebenden zu einem frühen Zeitpunkt behandelt wurden (<24 Stunden nach Einweisung). Die APACHE Werte sanken >5 Punkte in fünf Patienten nach einmaligem Einsatz der CytoSorb Therapie. Von den Patienten, die verstarben, erhielt die Mehrzahl (n=11) nur eine CytoSorb Behandlung und sieben von diesen Patienten wurden spät (>24 Stunden) behandelt. Ein früherer Therapiebeginn

(<24 Stunden) hätte laut Autoren zu einem besseren Ergebnis geführt. Trotzdem sind in Zukunft gut konzipierte Studien erforderlich, um die Rolle von CytoSorb in Patienten mit Multiorganversagen/septischem Schock zu klären.
<http://ccforum.com/content/19/S1/P130>

1.2.2. Kardiochirurgie

Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass - A case series

Träger K, Skrabal S, Fischer T, Datzmann T, Schroeder J, Fritzler D, Hartmann J, Liebold A, Reinelt H

Int Art Organs J 2017;40(5):240-9

Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Fallserie beschreiben die Autoren 39 herzchirurgische Patienten mit nachgewiesener akuter infektiöser Endokarditis, die sich einem Klappenersatz am kardiopulmonalen Bypass in Kombination mit intraoperativer CytoSorb-Hämoabsorption unterzogen. Als Vergleichsgruppe diente eine historische Gruppe von 28 gleichartigen Patienten, die jedoch ohne den Einsatz von CytoSorb behandelt wurden. Die CytoSorb-Behandlung war assoziiert mit einer Reduktion der postoperativen Zytokinspiegel (IL6, IL8) sowie klinischer metabolischer Parameter (Laktat und Basenexzess). Darüber hinaus zeigten die CytoSorb-Patienten im Vergleich zur Nicht-CytoSorb-Gruppe während und nach dem Eingriff eine verbesserte hämodynamische Stabilität (höherer mittlerer arterieller Druck), wobei die Notwendigkeit für Vasopressoren (Noradrenalin und Adrenalin) innerhalb weniger Stunden nach Beendigung der Anwendung deutlich geringer war. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese Verbesserungen des Patientenzustands auf die Verwendung von CytoSorb zurückzuführen ist und dass die Anwendung eine potenziell vielversprechende therapeutische Option für diese Gruppe von kritisch kranken Patienten ist, um die Zytokinlast zu senken sowie die hämodynamische Stabilität und die Organfunktion zu verbessern.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525670>

Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series

Traeger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H

Int J Artif Organs 2016; 39(3):141-6

●●●

Zusammenfassung:

Ziel dieser Fallserie in 16 erwachsenen Patienten, die sich einem herzchirurgischen Standard- oder Notfalleingriff mit längerer kardiopulmonaler Bypass (CPB)-Dauer unterzogen und im Verlauf der ersten 24 postoperativen Stunden ein post-CPB SIRS entwickelten war es, die Effekte der Behandlung mit CytoSorb auf Änderungen der inflammatorischen Zytokinspiegel, auf metabolische Parameter, die Hämodynamik und das Patientenoutcome zu untersuchen. Die Behandlung dieser Patienten mit CytoSorb in Kombination mit CVVHD war mit einer Reduktion der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6

und IL-8, als auch mit einer eindeutigen Stabilisierung der Hämodynamik sowie von metabolischen und Organfunktionsparametern assoziiert. Alle mit CytoSorb behandelten Patienten mit einem APACHE Score von bis zu 30 überlebten. Dies ist die erste Fallserie, die den Einsatz von CytoSorb bei Patienten mit post-CPB SIRS beschreibt. Aufgrund einer Modulation der Zytokinantwort könnte CytoSorb eine potenziell vielversprechende neue Behandlungsoption für ein schweres post-CPB SIRS darstellen, welches mit hämodynamischer Instabilität einhergeht und hohe Dosen an Vasopressoren benötigt

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27140295>

Systemic Inflammatory Response Syndrome in der Herzchirurgie: Neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz eines Cytokin-Adsorbers während EKZ?

Born F, Pichlmaier M, Peterß S, Khaladj N, Hagl C

Kardiotechnik 2014;2:42-46

●●●

Zusammenfassung:

In dieser **retrospektiven Observationsstudie** an **40 Patienten**, die sich einem großen herzchirurgischen Eingriff unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterzogen (n=20 mit HLM, n=20 mit HLM und zusätzlich in den HLM Kreislauf integriertem CytoSorb-Adsorber), wurde die Hypothese getestet, inwiefern eine intraoperative Behandlung mit CytoSorb einen positiven Effekt auf ein sich bei diesen Patienten für gewöhnlich post-operativ entwickelndes SIRS hat. Die Ergebnisse zeigen, dass CytoSorb in diesen Patienten zu einer signifikanten Reduktion des post-operativen SIRS beiträgt. Die Studie unterstreicht zudem die Zuverlässigkeit und Sicherheit von CytoSorb auch im Setting der Kardiochirurgie.

<http://www.dgfk.de/content/kardiotechnikoriginalausgaben/214/Born.pdf>

1.2.3. Andere Indikationen

1.3. Fallberichte

1.3.1. Sepsis

Anwendung von Hämoabsorption bei einem pädiatrischen Fall von toxischem Schocksyndrom (Use of Hemadsorption in a Case of Pediatric Toxic Shock Syndrome)

Berkes A, Szikszay E, Kappelmayer J, Kerenyi A, Szabo T, Ujhelyi L, Bari K, Balla G, Balla J

Case Rep Crit Care 2017: 3818407

●●●

Zusammenfassung:

Dieser Fallbericht beschreibt die erfolgreiche Behandlung eines toxischen Schocksyndroms (eine potenziell tödliche Krankheit, die durch gram-positive Bakterientoxine ausgelöst wird) bei einer 5 Jahre alten pädiatrischen Patientin mit Down-Syndrom, die mit einem entzündeten Bereich rund um einen

Insektenbiss, Anzeichen einer systemischen Inflammation und Multiorganversagen eingeliefert wurde. Da Versuche zur Behandlung (einschließlich Flüssigkeitstherapie, Katecholamine und Antibiotika) sowie immunmodulatorische Therapien (einschließlich Hydrocortison, Plasmaaustausch und Immunglobuline) erfolglos verliefen, wurde mit einer Nierenersatztherapie, ergänzt um einen CytoSorb-Adsorber, begonnen. Diese Behandlung war mit einer raschen und signifikanten Stabilisierung der hämodynamischen Situation und einer Reduktion von Entzündungsmediatoren innerhalb weniger Stunden nach Initiierung der Therapie verbunden. Die Anwendung der CytoSorb-Therapie war einfach und sicher. Die Anwendung von CytoSorb erwies sich in diesem Fall durch die mögliche Beseitigung von bakteriellen Toxinen und Entzündungsmediatoren als potenziell vorteilhaft und könnte daher eine Rolle bei der klinischen Behandlung des toxischen Schock-Syndroms spielen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28791185>

Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient

David S, Thamm K, Schmidt BM, Falk CS, Kielstein JT
J Intensive Care 2017;5:12

●●●

Zusammenfassung:

Eine 32-jährige Frau wurde mit septischem Schock und begleitendem akuten Nierenversagen auf die Intensivstation eingeliefert. Trotz eines breiten antiinfektiven Dosierungsschemas, einer adäquaten Flüssigkeitstherapie sowie hoher Dosen von Katecholaminen verblieb sie im refraktären, hypotonen Schockzustand. Die außergewöhnliche Schwere des septischen Schocks legte die Vermutung einer stark überschießenden Immunantwort nahe, die vermutlich von einem ausgeprägten Zytokinsturm begleitet wurde. Aus diesem Grund wurde ein CytoSorb Adsorber zusätzlich in den Dialysekreislauf installiert. Um den endothelialen Phänotyp in vitro vor und nach extrakorporaler Zytokinentfernung zu analysieren, testeten die Autoren das Serum der Patientin auf humanen Nabelvenen-Endothelzellen (HUVECs). Außerdem wurde die Wirkung auf die endotheliale Integrität untersucht. Die Autoren fanden ausgeprägte Veränderungen der Zell-Zell-Kontakte und der zytoskeletalen Architektur sowie tiefgreifende Veränderungen der funktionellen Permeabilität (klinisches Korrelat des kapillären Leakage-Syndroms), wenn HUVECs mit Blut vor CytoSorb Behandlung stimuliert wurden. Jedoch war die endotheliale Barriere vor diesen nachteiligen Wirkungen geschützt, wenn HUVECs mit dem Serum derselben Patientin mit septischem Schock behandelt wurden, welches nach der extrakorporalen Zytokinentfernung entnommen wurde. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der Nutzen der extrakorporalen Zytokinentfernung bei Patienten mit septischem Schock zumindest teilweise auf den Schutz der vaskulären Barrierefunktion zurückzuführen sein könnte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28127473>

Hemadsorption with Adult CytoSorb(R) in a Low Weight Pediatric Case

Cirstoveanu CG, Barascu I, Mc Kenzie Stancu S

Case Rep Crit Care 2017: 6987167

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** beschreibt den Fall eines neun Monate alten männlichen Kindes, das nach einem herzchirurgischem Eingriff (Fallot-Tetralogie) mit Sepsis und Multisystem-Organversagen (MSOF) einschließlich Leber- und Niereninsuffizienz auf der neonatalen Intensivstation erfolgreich mit einer Kombination aus kontinuierlicher Hämodiafiltration (HDF) und Hämoadsorption mit CytoSorb® behandelt wurde. CytoSorb wurde am 9. Tag wegen steigender Bilirubinspiegel installiert. Während der 49-stündigen Behandlung mit CytoSorb sank das Gesamtbilirubin von 54 auf 14 mg/dl, der allgemeine Status des Patienten verbesserte sich beträchtlich, begleitet von einem raschen Abfall seiner Leberenzyme (Aminotransferasen). Sein hämodynamischer Status verbesserte sich ebenfalls und der Inotropikabedarf sank schnell während der beiden Behandlungstage. Der Patient wurde nach 34 Tagen Krankenhausaufenthalt in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen. Dies ist der erste veröffentlichte Fall einer erfolgreichen Anwendung von CytoSorb bei einem solch jungen Patienten (9 Monate alt, 9 Kilo Körpergewicht).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28127437>

Hybrid blood purification strategy in pediatric septic shock

Bottari G, Taccone FS, Moscatelli A

Crit Care 2016; 20(1): 366

●●●

Zusammenfassung:

In diesem Letter to the Editor wird der Fall eines 12-jährigen Mädchens mit akuter lymphatischer Leukämie nach Chemotherapie beschrieben, die notfallmäßig mit Fieber und Müdigkeit in die Notaufnahme eingeliefert wurde (Ursache, wie sich später herausstellte, war eine Katheter-assoziierte Infektion mit *Klebsiella pneumoniae*). Sie erhielt eine Flüssigkeits-optimierende Therapie sowie Antibiotika und wurde sofort auf Intensivstation verlegt. Aufgrund der anhaltenden Hypotonie wurde die Infusion von Adrenalin und Noradrenalin initiiert, jedoch blieb sie auch im weiteren Verlauf stark hypoton. Anschließend wurde mit der kontinuierlichen Nierenersatztherapie mit einem High-Cut-off Filter (Septex) in Kombination mit CytoSorb begonnen. Bereits nach 48 Stunden wurde eine signifikante Reduktion der Vasopressoren beobachtet, die Plasma-Laktatwerte sanken ebenso wie das Procalcitonin. Die kombinierte extrakorporale Blutreinigungstherapie (Kombination von CytoSorb und Septex) wurde insgesamt 72 Stunden lang fortgeführt und die Patientin konnte nach 10 Tagen entlassen werden. Es wurden keinerlei unerwünschte geräte-assoziierte Nebenwirkungen beobachtet. Die Autoren erklären, dass die Kombination beider extrakorporaler Blutreinigungstherapien eine synergistische Wirkung beim pädiatrischen septischen Schock haben könnte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27832804>

Kombination von ECMO und Zytokin-Adsorptions-Therapie für schwere Sepsis mit kardiogenem Schock und ARDS aufgrund Panton-Valentin Leukozidin-positiver Staphylococcus aureus Pneumonie und H1N1

Lees NJ, Rosenberg A, Hurtado-Doce AI, Jones J, Marczin N, Zeriouh M, Weymann A, Sabashnikov A, Simon AR, Popov AF

J Artif Organs 2016;19(4):399 - 402

●●●

Zusammenfassung:

Ein Sepsis-induzierter kardiogener Schock in Kombination mit einer schweren akuten respiratorischen Insuffizienz (ARDS) stellt eine lebensbedrohliche Kombination dar, die oftmals refräktär gegenüber konventionellen Behandlungsmethoden ist. In diesem Bericht beschreiben die Autoren den Fall eines 33-jährigen Patienten, der einen akuten kardiovaskulären Kollaps und ein ARDS sekundär zu einer Superinfektion mit Panton-Valentin Leukozidin-positiven Staphylococcus aureus und H1N1-Pneumonie entwickelte und in der weiteren Folge erfolgreich mit einer Kombinationstherapie aus extrakorporaler Membranoxygenierung und Cytosorb Therapie im Hinblick auf seine Sepsis-assoziierte Kardiomyopathie und respiratorische Insuffizienz behandelt wurde. Die Verwendung von Cytosorb resultierte in einer raschen Auflösung der Neutropenie, einer Umkehr des toxischen Schock und einer schnellen Entwöhnung von seinen hohen Vasopressorendosen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27436098>

First case of toxic shock treated with haemoadsorption by CytoSorb in the Netherlands

van der Linde GW, Grootendorst A

Neth J Crit Care;24(2):27-29

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen 17-jährigen männlichen Patienten, der bei seinem Kinderarzt in einem ländlichen Krankenhaus über Beschwerden und prätibiale Schmerzen in seinem rechten Bein berichtete, nachdem er sich Tage zuvor zufällig bei einem Spaziergang im Feld am Bein geschnitten hatte. Es wurde ein Phlegmon mit einem Abszess diagnostiziert und der Patient wurde umgehend chirurgisch versorgt (Wunddebridement), wobei keinerlei klinische Symptome eines subkutanen Hautemphysems oder einer nekrotisierenden Faszitis vorlagen. Postoperativ verschlechterte sich der Zustand des Patienten zusehends und nach der Aufnahme auf Intensivstation entwickelte er ein Erythem, das sich vom rechten Unterschenkel auf den rechten Oberschenkel, über die Bauchwand bis zum linken Bein ausbreitete. Der Patient wurde auf eintoxisches Schock-Syndrom diagnostiziert und entwickelte in dessen Folge einen septischen Schock durch eine invasive S. aureus Infektion einhergehend mit respiratorischer Insuffizienz, hämodynamischer Instabilität, hohem Bedarf an Vasopressoren, Notwendigkeit zu Hydrocortisongabe und Antibiotika-Therapie. Aufgrund der Schwere der Erkrankung wurde eine Nierenersatztherapie in Kombination mit CytoSorb initiiert mit dem einzigen Ziel, Zytokine zu entfernen (trotz einer fehlenden akuten Nierenschädigung und somit keiner Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie). Innerhalb von sechs Stunden konnte die Ausbreitung

des Erythems gestoppt und die Vasopressorenmengen nach 12 Stunden auf niedrigste Levels reduziert werden. Das Erythem verringerte sich in den kommenden Stunden weiter und war nach 24 Stunden völlig verschwunden. Nach Beendigung der CytoSorb Therapie wurde mit der Diuretikabehandlung aufgrund der massiven Flüssigkeitsüberladung begonnen. Die respiratorische Situation verbesserte sich, die Beatmungsintensität konnte verringert werden und der Patient wurde am 5. Tag nach initialer Aufnahme, innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung der CRRT, extubiert. Nach Meinung der Autoren hätte der Patient ohne CytoSorb überlebt, jedoch vermuten sie, dass sein Aufenthalt auf Intensivstation durch die Behandlung nennenswert verkürzt worden ist.

http://njcc.nl/sites/default/files/pdf/case-report4_0.pdf

Cytokine Reduction in the Setting of an ARDS-Associated Inflammatory Response with Multiple Organ Failure

Traeger K, Schuetz C, Fischer G, Schroeder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H
Case Reports in Critical Care 2016; Volume 2016: 9852073

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen 45-jährigen Mann, der mit einer Dünndarmobstruktion aufgrund einer Torsion in die Klinik eingeliefert und sofort notoperiert wurde. Bei Narkoseeinleitung aspirierte der Patient massiv und entwickelte in dessen Folge ein schweres SIRS mit ARDS und Multiorganversagen, mit folgender Indikation für ECMO, CRRT, Antibiotikagabe und niedrig dosierte Steroidtherapie. Aufgrund einer rapiden Verschlechterung des klinischen Zustandes und einem gleichzeitigen Anstieg der Entzündungsparameter wurde zusätzlich CytoSorb in den CRRT-Kreislauf integriert. Die kombinierte Behandlung führte zu einer raschen und signifikanten Verringerung der Mediatoren-Plasmalevels. Dies ging einher mit einer deutlichen klinischen Stabilisierung des Patienten. Darüber hinaus kam es zu einer signifikanten hämodynamischen Stabilisierung mit deutlich verringertem Bedarf an Noradrenalin sowie einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Kapillarlecksyndroms. Der Patient konnte im weiteren Verlauf erfolgreich von der Beatmung entwöhnt werden. Die Autoren führen die klinische Verbesserung auf die rasche Kontrolle der hyperinflammatorischen Antwort und die Reduktion der Entzündungsmediatoren durch die Kombination von CytoSorb und allen anderen eingesetzten Therapien zurück. Die Behandlung mit CytoSorb war sicher und wurde vom Patienten gut vertragen, wobei keinerlei unerwünschte gerätebezogene Nebenwirkungen beobachtet wurden.

<http://www.hindawi.com/journals/cricc/2016/9852073/>

Intermittent use of cytokine adsorption in combination with CRRT in a patient with necrotising pancreatitis, septic shock and MOF

Emmerich M, Zietlow S, Tiesmeier J
Infection 2015;43(Suppl 1:1-73):Abstract No. 72

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über eine 60-jährige Patientin mit septischem Schock und Multiorganversagen nach Cholezystektomie, welche durch eine massive Aspiration während Notfallgastroskopie und durch eine nekrotisierende Pankreatitis mit Indikation zur Nekrosektomie verkompliziert wurde. Nach Aufnahme auf die ITU befand sich die Patientin bereits im Lungen- als auch im akuten Nierenversagen, mit hohem Bedarf an Vasopressoren und Flüssigkeit. Nach anfänglicher Stabilisierung entwickelte die Patientin am 13. postoperativen Tag eine erneute septische Episode mit Schock nach vorangegangener Kolon-Perforation, was eine Kolektomie und eine weitere Nekrosektomie am Tag 14 erforderlich machte. Im weiteren Verlauf wurden lungenprotektive Beatmung, Kreislaufstabilisierung, Antibiotika-Therapie und CRRT gestartet. Zudem erhielt die Patientin eine erste adjunktive Therapie mit CytoSorb über 48 h am 2. postoperativen Tag und eine zweite Sitzung für 96 h am 13. postoperativen Tag. Während der ersten 48 h Therapie konnten die Noradrenaldosen von 0.13 auf 0.00 µg/kg/min verringert werden. Unter der zweiten CytoSorb Behandlung stiegen die Noradrenaldosen von 0.13 auf ein Maximum von 0.43 µg/kg/min an, konnten jedoch im weiteren Verlauf nach 40 Stunden komplett ausgeschlichen werden. Der allgemeine Zustand des Patienten verbesserte sich zusehends trotz weiterer Operationen aufgrund intra-abdominaler Blutungen, Nekrosen und Wundheilungsstörungen. CRRT konnte 11 Tage nach der zweiten CytoSorb Behandlung beendet werden und der Patient konnte zwei Tage später erfolgreich von der Beatmung entwöhnt werden. Die Autoren schließen aus diesem Fall, dass sie die intermittierende Cytokin-Hämoadsorption erfolgreich einsetzen konnten, um einen Patienten mit rezidivierenden septischen Schock, nekrotisierender Pankreatitis und MOF behandeln zu können. Durch eine Ergänzung der Sepsis-Standardtherapie mit zwei CytoSorb Anwendungen konnte eine schnelle hämodynamische Stabilisierung erreicht werden. CytoSorb war einfach anzuwenden und es wurden keinerlei Nebenwirkungen beobachtet.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-015-0827-1>

CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report

Hinz B, Jauch O, Noky T, Friesecke S, Abel P, Kaiser R

Int J Artif Organs 2015;18;38(8):461-4

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen 72-jährigen männlichen Patienten mit periodisch wiederkehrenden infektiösen Episoden, der mit Verdacht auf Urosepsis ins Krankenhaus eingeliefert wurde. In den folgenden Stunden verschlechterte sich seine hämodynamische Situation deutlich, mit Anzeichen einer metabolischen Azidose, erhöhten Entzündungsmarkern, einer schwer gestörten Blutgerinnung, erhöhten Retentionsparametern, Leberfunktionsstörung und Bakterien und Leukozyten im Urin. Nach Aufnahme auf die Intensivstation im Zustand des septischen Schocks erhielt der Patient eine kontinuierliche Nierenersatztherapie mit zusätzlicher Hämoadsorption unter Verwendung von CytoSorb. Drei CytoSorb-Behandlungen wurden in den folgenden Tagen durchgeführt. Die erste und die darauffolgende zweite

Behandlung resultierte in einer Reduktion von Procalcitonin, C-reaktivem Protein, Bilirubin und einem deutlich reduzierten Vasopressorbedarf bei sich gleichzeitig deutlich verbessernder Hämodynamik (Herzindex, extravaskuläres Lungenwasser). Aufgrund einer wieder aufflammenden "second hit" Entzündung wurde eine weitere CytoSorb Therapiesitzung durchgeführt, welche in einem deutlichen Rückgang der Leukozytose und Leberdysfunktion resultierte. Die schnelle hämodynamische Stabilisierung mit rascher Reduzierung der Vasopressordosen innerhalb von Stunden, die Verringerung des Kapillarlecks sowie eine schnelle Reduktion der Infektionsmarker waren die wesentlichen Schlussfolgerungen, die aus der Nutzung von CytoSorb bei diesem Patienten gezogen werden können. Darüber hinaus erwies sich die Behandlung als sicher und gut verträglich. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der CytoSorb Anwendung in diesem Patienten sind weitere Untersuchungen notwendig, inwieweit diese positiven Wirkungen auf den Adsorber selbst zurückzuführen sind.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26349530>

CytoSorb-friend or foe!!

Pattnaik SK, Panda B

Indian J Crit Care Med 2015;19(5):296

●

Zusammenfassung:

In diesem **Letter to the Editor** beziehen sich die Autoren auf den Fallbericht von Basu et al. (PMID 25538418), schildern ihre Erfahrungen mit einem ähnlichen Patienten und diskutieren interessante Resultate der Behandlung. Ein 79-jähriger männlicher Patient mit schwerem septischen Schock (Urosepsis) und Multiorganversagen sowie einem APACHE II Score von 32, wurde mit CytoSorb Therapie in Kombination mit SLED Dialyse und unter Anwendung der Standard Surviving Sepsis Guidelines behandelt. Innerhalb von 3 Tagen verbesserten sich die hämodynamischen- und beatmungsassoziierten Parameter als auch die Urinausscheidung. Der APACHE II Score von 32 vor Behandlungsbeginn verbesserte sich auf 8 am Tag 3 der Therapie, während die IL-6-Spiegel von 1356.3 pg/ml auf 26.12 pg/ml reduziert werden konnten. Da sich der Patient ab dem 5. Tag trotz anhaltendem Organsupport klinisch verschlechterte, ziehen die Autoren eine immunsuppressive Wirkung in Betracht und äußern ihre Bedenken, dass CytoSorb daran beteiligt sein könnte. Die Autoren konstatieren, dass zur Klärung dieser Vermutung randomisierte, kontrollierte Studien notwendig sind, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hämoabsorption bei schweren septischen Patienten zu prüfen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25983446>

Can cytokine adsorber treatment affect antibiotic concentrations? A case report.

Zoller M, Döbbeler G, Maier B, Vogeser M, Frey L, Zander J

J Antimicrob Chemother 2015;70(7):2169-71

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen Patienten, der mit überschießender Entzündungsreaktion, septischem Schock und Multiorganversagen auf Intensivstation eingeliefert wurde. Eine initiale Laparotomie ergab einen ischämischen Darm mit resultierender Peritonitis, was eine sofortige Jejunum- und Dickdarmteilresektion und Ileotransversostomie notwendig machte. Die antibiotische Behandlung (intravenös, mit kurzen Infusionszeiten von 15-60 min) mit Meropenem erfolgte sofort, die Gabe von Linezolid dann 5 Stunden nach der Aufnahme auf ITS. Aufgrund des anhaltenden Zytokinsturms wurden über die nachfolgenden 96 Stunden insgesamt 4 Behandlungen mit CytoSorb durchgeführt. Die Therapie einschließlich chirurgischer Fokussanierung, Antibiotikagabe und CytoSorb-Hämoadsorption resultierte in einer deutlichen Verbesserung des Patientenzustands einschließlich der Verbesserung von Nieren- und Leberfunktion sowie des kardiopulmonalen Status. Nach 4 Wochen und sieben weiteren Laparotomien verstarb der Patient dennoch an Multiorganversagen. Die Therapie mit CytoSorb bei diesem Patienten erwies sich als effektiv (Senkung von IL-6 von 563.000pg/ml an Tag 1 bis auf 19.400 pg/ml an Tag 4) und sicher (Plasmakonzentrationen von Meropenem und Linezolid deutlich über dem unteren therapeutischen Bereich). Dennoch zeigte sich eine hohe intra-individuelle Variabilität der Antibiotikaspiegel für beide Antibiotika. Dies äußerte sich in signifikant niedrigeren Peak-Plasmakonzentrationen bei Antibiotikagabe während CytoSorb Behandlung, was auf eine potentielle Adsorption hindeutet, wobei die hohe Variabilität auch ein Effekt der schweren Erkrankung selbst sein kann. Dies ist der erste publizierte Fallbericht, der eine pharmakokinetische Überwachung von Linezolid und Meropenem *in vivo* während der Behandlung mit CytoSorb beschreibt. Bei Anwendung des beschriebenen Regimes zur Verabreichung von Linezolid und Meropenem konnten keine negativen Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Antibiotika-Therapie unter CytoSorb nachgewiesen werden. Die Autoren empfehlen, ein therapeutisches Drug-Monitoring wo immer möglich durchzuführen und alternativ hohe Initialdosen oder kürzere Applikationsintervalle zu wählen, um adäquate Antibiotikaspiegel zu erreichen. Dennoch sind weitere Studien erforderlich, um die Effekte der CytoSorb Therapie auf Antibiotika Konzentrationen zu bestimmen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25786479>

First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: A case report

Bruenger F, Kizner L, Weile J, Morshuis M, Gummert JF
Int J Artif Organs 2015;38(2):113-6

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen 39-jährigen Patienten mit fulminantem ARDS und kardiogenem septischen Schock. Nach Implantation eines veno-arteriellen ECMO zur Kreislaufunterstützung entwickelte der Patient ein akutes Nierenversagen, was die Initiierung einer CVVH notwendig machte. Aufgrund eines vollständigen Herzstillstandes in beiden Ventrikeln, wurden trotz manifester septischer Bedingungen ein Linksherzunterstützungssystem (LVAD) in Kombination mit einem rechts-ECMO (rECMO) implantiert. Im postoperativen Verlauf verschlechterte sich sein Zustand drastisch und ein

CytoSorb Adsorber wurde daher in den CVVH Kreislauf installiert. Dies resultierte in einer Abnahme von IL-6, Procalcitonin und C-reaktivem Protein einhergehend mit gleichzeitig deutlich reduziertem Vasopressorenbedarf. Keinerlei gerätebezogene Nebenwirkungen wurden während oder nach den Behandlungen dokumentiert. Dies ist der erste klinische Fallbericht eines hoch septischen Patienten, der mit einem kombinierten Einsatz von LVAD, rECMO, CVVH und CytoSorb behandelt wurde. Die Kombination war technisch praktikabel und hatte einen hohen Wert für den Patienten. Diese Kombination könnte einen aussichtsreichen Ansatz bei der Behandlung von Patienten mit Multiorganversagen darstellen, bei denen der gleichzeitige Einsatz von mehreren organunterstützenden Systemen indiziert ist

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25656010>

Use of a novel hemoadsorption device for cytokine removal as adjuvant therapy in a patient with septic shock with multi-organ dysfunction: A case study

Basu R, Pathak S, Goyal J, Chaudhry R, Goel RB, Barwal A
Indian J Crit Care Med 2014;18:822-4

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über eine 36-jährige Frau im septischen Schock (Urosepsis) mit assoziiertem Multiorganversagen (ARDS, AKI, arterielle Hypotonie) und schlechtem Perfusionstatus. SOFA-Score war 15, MODS Score 10 und APACHE II Score 30. Die Patientin erhielt drei aufeinanderfolgende Behandlungen mit CytoSorb in Kombination mit CRRT über drei Tage. Bereits kurz nach Beginn der Behandlung verbesserte sich die Patientin hämodynamisch. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Verbesserung der Nierenausscheidungs- und Beatmungsparameter. SOFA-Score am Ende der Behandlung war 4, MODS bei 5 und APACHE II Score bei 7. Es gab keine Nebenwirkungen und Laborparameter vor und nach der CytoSorb-Therapie waren im Normbereich. Die Autoren schließen daraus, dass die CytoSorb Therapie bei Patienten im septischen Schock mit Multiorganversagen als Rescue-Therapie fungieren könnte.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538418>

Effects of a novel cytokine haemoabsorption system on inflammatory response in septic shock after cephalic pancreatectomy – a case report

Tomescu D, Dima SO, Tănăsescu S, Tănase CP, Năstase A, Popescu M
Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care 2014;21(2):134-138

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen 50 Jahre alten Mann mit postoperativem septischen Schock nach Pankreasektomie aufgrund eines zystischen Pankreastumors. Zwei aufeinander folgende Behandlungen mit CytoSorb in Kombination mit CVVH wurden über einen Zeitraum von 64 Stunden (24 Stunden) durchgeführt. Die CytoSorb Behandlung ging mit einer Re-Balancierung der Zytokinspiegel einher, was sich klinisch in einer Verbesserung der Hämodynamik, stabilem HZV und einer Normalisierung des systemischen

Gefäßwiderstandsindex mit verringerten Vasopressor-Dosen äußerte. Die Technologiewar einfach anzuwenden, konnte ohne Probleme auf üblichen CVVH Maschinen eingesetzt werden und zeigte keinerlei Nebenwirkungen. Der Zeitpunkt des Einsatzes von Cytosorb, ob früh (nach Beginn des SIRS) oder spät (nach Beginn der Organdysfunktion), muss in weiteren Studien evaluiert werden.

<http://www.jurnalul-anestezie.ro/2014/2/11.pdf>

Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy

Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H

Int J Artif Organs 2014;37(5):422-6

●●●

Zusammenfassung:

In dieser **Fallstudie** wird über eine 60-jährigen Patientin berichtet, die aufgrund einer Unterarmfraktur ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Nach Versorgung der Wunde mit einer Osteosynthese entwickelte die Patientin eine Wundinfektion die in einer nekrotisierenden Fasciitis mit nachgewiesener Streptokokkeninfektion (β -hämolytisch) kulminierte. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin einen septischen Schock mit ausgeprägtem MODS. Die Patientin wurde infolge dessen mit Hilfe der CytoSorb-Therapie über insgesamt 4 Tage behandelt, was in einer signifikanten Reduktion von IL-6 und einer generellen Verbesserung des Gesundheitszustandes resultierte. In dem vorliegenden Fall stellte sich CytoSorb als eine interessante und sichere extrakorporale Therapie heraus, um septische Patienten zu stabilisieren oder um die Zeit bis zu einer bevorstehenden kurativen Operation zu überbrücken.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811308>

Hemoadsorption using Cytosorb beads (Cytosorbents) in a cirrhotic patient with septic multiorgan failure

Gruber A, Firlinger F, Lenz K, Clodi M

Infection 2013;41(Suppl 1::S1–S90); Abstract No. 056

●●

Zusammenfassung:

In diesem **Fallbericht** konnte ein 37-jähriger Patient mit alkoholischer Leberzirrhose im septischen Schock mit Multiorganversagen aufgrund einer bilateralen Pneumonie (*Staphylococcus aureus*) erfolgreich mit CytoSorb behandelt werden. Die Autoren beobachteten in Folge der Behandlung eine sofortige Stabilisierung der Hämodynamik sowie eine signifikante Verbesserung von Lungen- und Nierenfunktion.

Pattern of cytokine removal using an adsorption column CytoSorb during severe *Candida albicans* induced septic shock

Bracht H, Schneider EM, Weiß M, Hohmann H, Georgieff M, Barth E

Infection 2013;41(Suppl 1:S1–S90); Abstract No. 133

●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über eine 46-jährige Frau im hypodynamischen septischen Schock und dokumentierter Candida-Infektion. CRRT wurde in Kombination mit der CytoSorb Therapie initiiert. Bereits nach 24 h CytoSorb Therapie konnten sämtliche Vasopressoren und Inotropika abgesetzt werden. Diverse inflammatorische Mediatoren (u.a. IL-6, 8, 10) konnten im Verlauf der Therapie signifikant gesenkt werden. Zudem fanden die Autoren eine nahezu vollständige Wiederherstellung wichtiger immunologischer Parameter wie HLA-DR.

Improvement of hemodynamic and inflammatory parameters by combined hemoadsorption and hemodiafiltration in septic shock: a case report

Mitzner SR, Gloger M, Henschel J, Koball S

Blood Purif 2013;35(4):314-5

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen 80-jährigen Mann mit Diagnose ‚pneumogener septischer Schock‘. Der Patient wurde mit Nierenersatztherapie (CVVHD) in Kombination mit einem CytoSorb-Adsorber über 24 Stunden therapiert. Plasmakonzentration von IL-6 und anderen Entzündungsmarkern sowie der Bedarf für Vasopressoren konnten im Verlauf der Behandlung drastisch reduziert werden. Die Behandlung war sicher und wurde gut toleriert.

<http://www.karger.com/Article/Abstract/351206>

1.3.2. Kardiochirurgie

ECMO und Zytokinentfernung zur Überbrückung bis zur chirurgischen Revision bei einem Patienten mit ischämischen ventrikulären Septumdefekt - ein Fallbericht

[ECMO and cytokine removal for bridging to surgery in a patient with ischemic ventricular septal defect - a case report]

Marek S, Gamper G, Reining G, Bergmann P, Mayr H, Kliegel A

Int J Artif Organs 2017; epub

●●●

Zusammenfassung:

Nach einem Infarkt auftretende ventrikuläre Septumdefekte (VSD) bleiben eine ernsthafte und oft tödliche Komplikation nach perkutanen koronaren Interventionen. Es bleibt unklar, ob die Operation zur Behebung des Defekts sofort oder verzögert erfolgen sollte, wenn der Patient stabilisiert ist. Dies ist ein Fallbericht über die Verwendung von veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) und extrakorporaler Blutreinigungstherapie (CytoSorb®) bei einem 64-jährigen Patienten mit ischämischen VSD, welcher zu einem ausgedehnten kardiogenen Schock mit hämodynamischer Instabilität führte, und nach einem posterioren Myokardinfarkt hohe Katecholamindosierungen erforderte. Nach wenigen Stunden unter ECMO und CytoSorb begann sich der Patient hämodynamisch zu stabilisieren. Die Katecholamine (Noradrenalin, Dobutamin) und Vasopressin konnten innerhalb der ersten 36 Stunden der Behandlung signifikant reduziert (oder im Falle von Vasopressin gestoppt) werden. Nach 4 Tagen Behandlung mit ECMO und

CytoSorb war der Patient stabil genug um die Reparatur des VSD und die Bypassanlage erfolgreich durchführen zu können. EndFragment

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28574104>

1.3.3. Leber

Use of hemoadsorption in a case of severe hepatic failure and hyperbilirubinemia

Faltlhauser A, Kullmann F

Blood purification 2017;44:98–99

●●●

Zusammenfassung:

Dies ist der Fall eines 59-jährigen männlichen Patienten mit aktiver Hepatitis B, signifikant erhöhten Leberenzymen sowie erhöhten Gesamt-Bilirubinwerten, der aufgrund eines akuten Nierenversagens und ausufernder Hyperbilirubinämie für insgesamt 7 Tage mit einer Kombination aus CVVHD und CytoSorb behandelt wurde. Seine hepatische Enzephalopathie, Bilirubin- als auch Leberenzymwerte verringerten sich täglich und seine Ammoniak Werte kehrten auf ein Normalniveau zurück. Dies ist der erste beschriebene klinische Fall, der die Verwendung von CytoSorb bei hyperbilirubinämischer Leberfunktionsstörung aufgrund einer aktiven Hepatitis-B-Infektion beschreibt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355595>

Application of hemoadsorption in a case of liver cirrhosis and alcohol-related steatohepatitis with pre-existing hepatitis C infection

Büttner S, Patyna S, Koch B, Finkelmeier F, Geiger H, Sarrazin C, Fanik H

Blood Purif 2017;44(1):30–31

●●●

Zusammenfassung:

Dies ist der erste Fallbericht der eine direkte Entfernung von Lebertoxinen wie Ammoniak und Bilirubin durch CytoSorb bestätigt. Es wird über einen 36 jährigen Patienten mit chronischer Hepatitis C und langjährigem Alkoholmissbrauch berichtet, der mit dekompensierter alkoholtoxischer Leberzirrhose auf die Intensivstation aufgenommen wurde. Trotz eines initialen Versuches, den Patienten mittels Albumingaben und multipler Aszitespunktionen zu stabilisieren, entwickelte dieser ein hepatorenales Syndrom mit nachfolgender Dialysepflichtigkeit. Während dieser Zeit erfolgte auch eine Evaluation im Hinblick auf eine Listung zur Lebertransplantation, welche abgelehnt wurde. Als eine ultima ratio Therapie wurde vor dem Hintergrund der systematischen Hyperinflammation und des akut-auf-chronischen Leberversagens mit CytoSorb begonnen, um Inflammationsmediatoren und Lebertoxine (Bilirubin, Gallensäuren, Ammoniak) zu entfernen. Insgesamt wurden 2 CytoSorb Behandlungen über jeweils 6 Stunden durchgeführt, wobei angesichts der mangelnden Evidenz in dieser Indikation zwischen den beiden Behandlungen eine Pause von 5 Tagen lag. Während der zweiten Behandlung wurden prä-/post Adsorber Messungen durchgeführt, die eine effiziente direkte Entfernung von Ammoniak, Gallensäuren und Bilirubin bestätigten. Nach initial rascher und guter Erholung

und bereits geplanter Entlassung nach Hause entwickelte der Patient im weiteren Verlauf eine nosokomiale Pneumonie und verstarb drei Wochen nach der letzten CytoSorb Behandlung im fulminanten septischen Schock. In diesem Fallbericht hat die kombinierte Behandlung mit CRRT und CytoSorb Hämoadsorption extrem gut und effektiv als Leberunterstützung funktioniert. Durch die effiziente Entfernung der Lebertoxine einschließlich Ammoniak kam es zu einer deutlichen Besserung der hepatischen Enzephalopathie.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237980>

First report of cytokine removal using CytoSorb in severe noninfectious inflammatory syndrome after liver transplantation

Tomescu DR, Dima SO, Ungureanu D, Popescu M, Tulbure D, Popescu I
Int J Artif Organs 2016;39(3):136-40

●●●

Zusammenfassung:

In diesem Case Report berichten die Autoren über einen 46-jährigen männlichen Patienten mit primärem Transplantatversagen nach Lebertransplantation, der sich einer Notfall-Retransplantation mit einem ABO inkompatiblen Transplantat unterzog. In der perioperativen Phase der Retransplantation wurde eine schwere systemische Inflammationsreaktion (SIRS) festgestellt. Der Patient wurde erfolgreich mit CytoSorb + CVVH intraoperativ als auch in der frühen post-operativen Phase behandelt. Während und nach der Behandlung kam es zu einem signifikanten und raschen Rückgang der pro- und anti-inflammatorischen Zytokine (IL-6, IL-10 und MCP-1). Die Reduktion der Zytokine war assoziiert mit einer Normalisierung des Herzzeitvolumens, des peripheren Gefäßwiderstandes sowie der Leberfunktion. Die Autoren sehen dies als den ersten Fall, in dem Hämoadsorption in Kombination mit CVVH verwendet wurde, um ein SIRS aufgrund von primärem Transplantatversagen und folgender Notfall-Retransplantation zu behandeln.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27079418>

First description of SPAD combined with cytokine adsorption in fulminant liver failure and hemophagocytic syndrome due to generalized HSV-1 infection

Frimmel S, Schipper J, Henschel J, Yu TT, Mitzner SR, Koball S
Liver Transpl 2014;20(12):1523-4

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über eine immunkompetente 50-jährige Frau, die aufgrund einer akuten Hepatitis mit assoziiertem akuten Leberversagen ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Nach Verlegung auf die Intensivstation entwickelte die Patientin rasch ein Multiorganversagen und wurde sofort für eine Not-Lebertransplantation gelistet. Da bestehende Leberunterstützungsverfahren (MARS-Behandlung) zur Überbrückung während der Wartezeit auf die Lebertransplantation keinen Effekt zeigten, wurde eine Kombination aus SPAD und CytoSorb angewendet, was in einer deutlichen Reduktion von IL-6, Bilirubin sowie einer drastischen Reduktion des Vasopressorbedarfs resultierte. Die Lebertransplantation konnte am 4. Tag erfolgreich durchgeführt

werden. Die CytoSorb Behandlung erwies sich als sicher, gut verträglich und ohne jedwede Nebenwirkungen. CytoSorb bietet somit einen neuen und vielversprechenden Ansatz für Patienten mit Leberversagen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25233991>

1.3.4. Myoglobinämie

Hemoadsorption in Infection-Associated Rhabdomyolysis

Suefke S, Sayk F, Nitschke M

Ther Apher Dial 2016;20(5): 531 - 3

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über eine 55-jährige Patientin mit arterieller Hypertonie, die mit Atemnotbeschwerden und Symptomen einer Infektion der Atemwege eingeliefert wurde. Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin eine manifeste pneumogene fulminante Sepsis und ein ARDS mit Notwendigkeit für eine massive Flüssigkeits- und Katecholamintherapie zur hämodynamischen Stabilisierung. Zusätzlich zur generalisierten Entzündungsreaktion waren die Plasmakonzentrationen von Myoglobin und Creatin-Kinase drastisch erhöht, was auf eine massive Infektions-assoziierte Rhabdomyolyse hindeutete. Zur Behandlung des akuten Nierenversagen Grad III (Crush-Niere) und zur Senkung der Entzündungsmediator- und Myoglobinlevels wurde CytoSorb in Kombination mit Nierenersatztherapie installiert. Während der Behandlung konnten die Plasmakonzentrationen von IL-6, Procalcitonin, Myoglobin und Creatinkinase signifikant verringert werden. Werte für Leukozyten, Thrombozyten, Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase normalisierten sich im Verlauf der vier aufeinander folgenden Behandlungen. Die klinische Situation verbesserte sich deutlich, einschließlich der Verbesserung der Atemsituation und Leberfunktion der Patientin. An Tag 13 konnte die Patientin mit anhaltendem Nierenversagen und weiterer Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie entlassen werden. Bei diesem Patienten führte die Anwendung von CytoSorb zu einer signifikanten Zytokinreduktion (IL-6) und hatte eine wichtige additive Wirkung auf die Myoglobin Entfernung.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26991687>

Cytosorb™ in a patient with legionella-pneumonia associated rhabdomyolysis

Wiegele M, Krenn CG

ASAIO J 2015;61(3):e14-6

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen 44-jährigen Mann, der sich mit anhaltendem Fieber und beeinträchtigtem Allgemeinzustand im Krankenhaus vorstellte. Eine Aggravierung hin zur Ateminsuffizienz führte schließlich zu einer Aufnahme auf Intensivstation mit sofort initiiertem Intubation und Beatmung. Röntgen-Thorax und Computertomographie bestätigten die klinische Diagnose eines ARDS während die mikrobielle Analyse zudem eine Infektion mit *Legionella pneumophila* ergab. Trotz Antibiotikagabe

verschlechterten sich Leber- und Nierenwerte mit Trend zum Multiorganversagen. Aufgrund eines steten Anstiegs der Plasmalevels von Kreatinkinase und Myoglobin einhergehend mit einer stark verringerten Urinausscheidung wurde die Behandlung mit CytoSorb™ (Stand-alone -Modus) am Tag 6 nach der Aufnahme begonnen. Innerhalb von 8 Stunden, verringerten sich die Myoglobinwerte von 18.390 auf 10.020 ng/ml und in einer zweiten Session von 13.400 auf 8359 ng/ml. Der Zustand des Patienten verbesserte sich im weiteren Verlauf zusehends. Die Nierenfunktion erholte sich vollständig. Es wurden keine gerätebezogenen Nebenwirkungen der Therapie in diesem Patienten beobachtet. Dieser Fallbericht ist die erste klinische Bestätigung, dass CytoSorb in der Lage ist, Myoglobin-Plasmalevels effektiv zu senken.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25635933>

1.3.5. Andere Indikationen

Behandlung eines pädiatrischen Patienten mit Dengue Fieber und Multiorgan dysfunktion mittels CytoSorb-Hämoadsorption - ein klinischer Fallbericht

(Pediatric patient with dengue fever and associated multiorgan dysfunction syndrome (MODS) receiving haemoadsorption using CytoSorb - a case report on clinical experience)

Mekala N and Damera S

Nephrol Dial Transplant 2017;32(suppl 3):iii746

●●

Zusammenfassung

Dieser Fallbericht beschreibt die Behandlung eines 10 jährigen Jungen mit hämorrhagischem Dengue-Fieber und Multiorgan-Dysfunktion, einschließlich Thrombozytopenie, Gerinnungsstörung, systemischem Inflammationssyndrom, fulminantem Leberversagen mit Enzephalopathie und Oligurie. Die Behandlung über 18 Stunden mit einer Kombination aus CytoSorb und der Standardbehandlung war erfolgreich und sicher durchführbar. Das Kind überlebte und konnte in gutem Zustand entlassen werden.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfx183.MP851>

Zytokinadsorption als vielversprechende Option zur Behandlung einer hämophagozytotischen Lymphohistiozytose (HLH) (Cytokine adsorption is a promising tool for therapy of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))

Frimmel S, Bogdenow S, Schipper J, Hinz M, Mitzner S, Koball S.

Nephrol Dial Transplant 2017;32(Suppl_3): SP247

●●

Zusammenfassung

In dieser Fallserie wurden 2 Patienten mit insgesamt 3 Episoden von schwerer hämophagozytotischer Lymphohistiozytose (HLH) mit CytoSorb behandelt. Im ersten Fall einer 50 jährigen Frau mit akuter nekrotisierender Hepatitis, verursacht durch eine Herpes simplex Infektion und HLH, wurde CytoSorb zur Bridging Therapie bis zur Lebertransplantation eingesetzt. Im zweiten Fall

wurde ein 42-jähriger männlicher Patient mit respiratorischem und Kreislaufversagen, septischem Schock und akutem Nierenversagen mit 2 CytoSorb Adsorbent über 48 Stunden behandelt. Aufgrund einer erneuten Verschlechterung wurde er wieder mit CytoSorb behandelt und erholte sich schließlich vollständig. In beiden Fällen waren ein deutlicher Rückgang der IL-6 Spiegel und des Vasopressorbedarfs die wesentlichen Ergebnisse. Bei beiden Patienten erwies sich die CytoSorb-Behandlung als sicher und gut verträglich, unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfx144.SP247>

Venlafaxin-Intoxikation mit Entwicklung einer Takotsubo-Kardiomyopathie: Erfolgreicher Einsatz von extrakorporaler Kreislaufunterstützung, intravenöser Lipidemulsion und CytoSorb

[Venlafaxine intoxication with development of takotsubo cardiomyopathy: successful use of extracorporeal life support, intravenous lipid emulsion and CytoSorb]

Schroeder I, Zoller M, Angstwurm M, Kur F, Frey L
Int J Artif Organs 2017;40(7):358-60

Zusammenfassung:

Dieser Fallbericht beschreibt eine 19-jährige Frau, die 18g Venlafaxin (ein Medikament für affektive Störungen) einnahm – was 240-mal der täglichen therapeutischen Dosis entspricht – und in der Folge eine schwere Takotsubo-Kardiomyopathie sowie ein schweres Multiorgan-Dysfunktionssyndrom entwickelte. Da nur eine minimale Clearance des Arzneimittels mittels Hämodialyse erreicht werden kann und kein spezifisches Antidot verfügbar ist, wurde sie mit intravenöser Lipidemulsion (ILE) und CytoSorb behandelt, um die Entgiftung des Medikaments zu beschleunigen, und eine extrakorporale Kreislaufunterstützung (ECLS) wurde angewandt, um ihr Herzversagen zu behandeln. Trotz der relativ kurzen Anwendung von CytoSorb (9 Stunden) wurde eine deutliche Reduktion von Venlafaxin und seinen Metaboliten unter der kombinierten Therapie mit ILE beobachtet. Im Laufe der Zeit konnten andere Therapien einschließlich der ECLS, Beatmung und Dialyse zurückgefahren werden und die Patientin erholte sich vollständig.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28574114>

Removal of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) factor suPAR using CytoSorb

Schenk H, Müller-Deile J, Schmitt R, Hinrich Bräsen J, Haller H, Schiffer M
Journal of Clinical Apheresis 2017; epub

●●●

Zusammenfassung:

Die Behandlung der primären fokalen segmentalen Glomerulosklerose (FSGS) als auch deren Rezidive nach Nierentransplantation, welche ein schnelles Versagen der transplantierten Niere verursachen können, stellt weiterhin eine Herausforderung dar. FSGS ist eine der häufigsten Erkrankungen die vielfach zu einem terminalen Nierenversagen führen. Das Vorhandensein von zirkulierenden Faktoren wird als die Hauptursache für

FSGS angesehen, wobei suPAR und CLCF-1 als die wahrscheinlichsten ursächlichen Faktoren identifiziert wurden. Dieser Fall beschreibt die potenzielle therapeutische Wirkung der suPAR-Elimination bei einer 32-jährigen Frau, die ein schweres post-partum-nephrotisches Syndrom 2 Monate nach der Geburt ihres Kindes entwickelte. Im Laufe der Zeit entwickelte sie ebenfalls ein FSGS. Nach drei Behandlungen mit vollständigem Plasmaaustausch (TPE - die normale Methode zur Entfernung von suPAR) wurde CytoSorb als letzte Therapieoption initiiert, um die Dialyse-freie Zeit zu verlängern. Die Effizienz des gesamten Plasmaaustauschs wurde anschließend mit CytoSorb verglichen. Während der 8-stündigen Behandlung führte die Hämoadsorption mit CytoSorb während einer einzigen Behandlung zu einer Verringerung des suPAR-Spiegels um 27,33%, während TPE im Rahmen der drei aufeinanderfolgenden Sitzungen eine Reduktion von 25,12% ($p < 0,01$) bewirkte. Die Autoren folgern, dass die Hämoadsorption mit CytoSorb im Gegensatz zu TPE, Plasmapherese und Immunadsorption eine wirksame neuartige Behandlungsalternative für die Entfernung von zirkulierenden Faktoren bei Patienten mit idiopathischer FSGS oder bei Patienten mit einem Rezidiv der primären FSGS in der transplantierten Niere darstellt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28370393>

Rescue of cytokine storm due to HLH by hemoadsorption in a CTLA4-deficient patient

Greil C, Roether F, La Rosée P, Grimbacher B, Duerschmied D, Warnatz K
Journal of Clinical Immunology 2017;37(3):273-6

••

Zusammenfassung:

In diesem Letter to the Editor beschreiben die Autoren die Anwendung von CytoSorb bei einem Patienten mit sekundärem hämophagozytotischem Syndrom (HLH), verursacht durch einen CTLA-4-Mangel. Ein CTLA-4-Mangel wird durch eine heterozygote Keimbahnmutation des zytotoxischen T-lymphatischen Antigen-4 (CTLA-4) Gens verursacht, was in der weiteren Folge zu einem Syndrom mit deutlichen Kennzeichen einer Immundysregulation führt. HLH ist gekennzeichnet durch Fieber, Splenomegalie, Bilytopenie, stark erhöhte Serumspiegel von Ferritin und löslichem Interleukin-2-Rezeptor (sIL2-R), verminderte natürliche Killerzell-Aktivität, Hypertriglyceridämie und dem Nachweis einer Hämophagozytose im Knochenmark oder in anderen Geweben. Bis heute wurde HLH nie bei einem Patienten mit CTLA-4-Mangel beschrieben. In dem hier beschriebenen Fall wurde ein 50 Jahre alter Patient mit SIRS und Multiorganversagen auf die Intensivstation eingeliefert. Trotz sofortiger Maßnahmen verschlechterte sich sein klinischer Zustand schnell, weswegen ein CytoSorb Adsorber zusätzlich in den Hämodiafiltrations-Kreislauf installiert wurde. Insgesamt wurden vier Adsorber verwendet, wobei diese alle 24 Stunden gewechselt wurden. Die Zytokinadsorption resultierte in einer sofortigen Abnahme der Entzündungsparameter und der klinische Zustand des Patienten verbesserte sich zeitgleich. Dies deutet darauf hin, dass CytoSorb die entscheidende therapeutische Wendung in diesem Fall brachte. Der Patient wurde neun Tage nach dem Beginn der CytoSorb-Behandlung auf die Normalstation entlassen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28265964>

Einsatz des CytoSorb-Adsorbers bei einem Patienten mit septischem Schock und Multiorganversagen nach einer Verbrennung (The Use of a Cytokine Adsorber (CytoSorb) in a Patient with Septic Shock and Multi-Organ Dysfunction (MODS) after a Severe Burn Injury)

Houschyar KS, Nietzschmann I, Siemers F

Handchir Mikrochir Plast Chir 2017;49(2):123-6

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallbeschreibung berichtet über einen 21-jährigen Patienten, der nach einer Explosion im häuslichen Umfeld mit 2b-3-gradigen Verbrennungen von insgesamt 60 % der Körperoberfläche direkt vom Unfallort ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Am Aufnahmetag erfolgte ein Aufnahmebad bei dem hämodynamisch stabilen Patienten sowie eine chirurgische Wundreinigung der verbrannten Areale. Bei ausgedehnten Befunden erfolgten mehrfache Operationen und im weiteren Verlauf auch Meek-Transplantationen 1:6 im Bereich des unteren Abdomens, der Oberarme beidseits, des oberen ventralen Thorax und Unterarmen beidseits. Die weitere Therapie bestand in epifaszialen Debridements, Keratinozytenauflagen und Rotorestlagerung mit dorso-ventraler Wechsellagerung. Bei anhaltend erhöhten Entzündungsparametern (Leukozyten, C-reaktives Protein und Procalcitonin) und Nierenretentionswerten, positiven Blutkulturen und Wundabstrichen auf *Acinetobacter baumannii* wurde der Entschluss gefasst eine Hämofiltrationstherapie mit zusätzlichem CytoSorb-Adsorber zu starten, um eine Reduzierung der Parameter zu induzieren. Der CytoSorb-Adsorber war vom 9.–17. Behandlungstag und vom 32.–52. Tag im Einsatz. Unter der Behandlung zeigten sich die Interleukine IL-6 und IL-10 signifikant reduziert, der Katecholaminbedarf konnte signifikant reduziert und eine Kreislaufstabilisierung erzielt werden. Bei kardiopulmonaler Insuffizienz und im Rahmen eines Multiorganversagens verstarb der Patient am 52. postoperativen Tag.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931049>

A clinical experience of using extracorporeal cytokine adsorption device (CytoSorb) in a case of Dengue fever

Khan ZA

J Evid. Based Med Healthc 2016;3(87):4779-81

●●●

Zusammenfassung:

Diese **Fallstudie** berichtet über einen Patienten mit Dengue-Fieber, septischem Schock und multiplen Organversagen (MOF). Dengue ist eine von Moskitos übertragene Viruserkrankung, bei der angenommen wird, dass erhöhte Zytokine (TNF- α , Interleukine und IFN- γ) die Endothelzellen der Kapillaren schädigen, was in der Folge zu Flüssigkeitsverlusten führt. Im vorliegenden Fall wurde ein 32-jähriger Patient auf die Intensivstation aufgenommen und aufgrund mehrfacher Organversagen mechanisch beatmet und mit Nierenersatztherapie versorgt. CytoSorb wurde als adjuvante

unterstützende Therapie an den Tagen 2, 4 und 6 nach Aufnahme auf Intensivstation angewendet. Der Patient erhielt zudem mehrfache Transfusionen, um seine Thrombozytopenie und Koagulopathie zu therapieren. Der Patient zeigte eine allmähliche Verbesserung mit einer Normalisierung des Zentralnervensystems, verbessertem Oxygenierungsstatus, adäquater Nierenfunktion und normaler Thrombozytenzahl (APACHE-Score 27 vor und 12 am Ende der CytoSorb-Behandlung). Auch die Leberfunktion verbesserte sich signifikant. Seine Serum-GOT (AST) fiel von 15.690 U/l auf 156 U/L und die Serum-GPT (ALT) fiel von 3910 U/L auf 84 U/L im Verlauf der CytoSorb Behandlungen. Der Patient konnte die Intensivstation am 13. Tag verlassen und wurde anschließend aus dem Krankenhaus entlassen. Die Autoren konstatieren, dass CytoSorb® eine nützliche und sichere extrakorporale Therapieoption darstellt, um Patienten mit Dengue-Fieber-assoziiertem Schock und MOF zu stabilisieren und ihnen bei der Genesung zu helfen.

http://www.jebmh.com/abstract.php?at_id=95229

Case report of 1 Patient with multiorgan failure due to severe SIRS in cardiac failure treated additional with Cytosorbents haemadsorption as adjunctive therapy

Kogelmann K, Drüner M, Jarczak D

Infection 2015;43(Suppl 1:1-73):Abstract No. 126

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen Patienten mit schwerem SIRS und Multiorganversagen im kardiogenen Schock aufgrund refraktärer Herzrhythmusstörungen, mit einhergehender diffuser Hypokinesie und einer Ejektionsfraktion von ~45% bei einer Herzfrequenz von 36. Nach 24 Stunden konventioneller Behandlung wurde die Therapie mit CRRT in Verbindung mit CytoSorb aufgrund eines gleichbleibend hohen Katecholaminbedarfs bei anhaltendem Nierenversagen initiiert. Während der CytoSorb Therapie kam es zu einer merklichen Verringerung des Katecholaminbedarfs um mehr als 95%. 72 Stunden nach Behandlungsende war der Patient frei von Katecholaminen. Es kam zu keiner Änderung im SOFA Score, jedoch verringerte sich der SAPS II-Score auf 50% des Ausgangswertes. Serumkonzentrationen von Laktat, Kreatinin und Leberenzymen konnten deutlich verringert werden und normalisierten sich in den folgenden 2 Wochen. Laut Autoren zeigte die Behandlung mit CytoSorb in diesem Patient große Wirkung, war sicher und ohne Nebenwirkungen. Die Autoren konstatieren, dass die CytoSorb Therapie hilfreich war, vor allem auch bei einem Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und damit einhergehendem schweren SIRS.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-015-0827-1>

2. Präklinische Daten

2.1. Tiermodelle

NEU; Hämoadsorption reduziert die Entzündungsreaktion und verbessert den Blutfluss während der Ex-vivo-Nierenperfusion in einem experimentellen Modell (Haemoadsorption reduces the inflammatory response and improves

blood flow during ex vivo renal perfusion in an experimental model)

Hosgood SA, Moore T, Kleverlaan T, Adams T, Nicholson ML

J Transl Med 2017; 15(1): 216

●●●

Zusammenfassung

Normotherme ex vivo Perfusionsstrategien sind ein vielversprechendes neues Instrument im Bereich der Organtransplantation, und während sie dazu konzipiert sind protektiv zu wirken, kann die künstliche Umgebung eine lokale Entzündungsreaktion hervorrufen. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer Integration eines Cytosorb-Adsorbers in ein isoliertes Nierenperfusionssystem zu untersuchen. Schweinenieren wurden für 22 Stunden einer kalten Ischämie ausgesetzt und dann für 6 Stunden in einem ex vivo Reperfusionskreislauf reperfundiert. Die Nierenpaare wurden randomisiert in die Kontrollgruppe (n = 5) oder die Reperfuionsgruppe (n=5) mit einem Cytosorb-Adsorber, der in den Kreislauf integriert wurde. Die Ausgangskonzentrationen von Zytokinen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Spiegel von IL-6 und IL-8 im Perfusat erhöhten sich während der Reperfusion signifikant in der Kontrollgruppe, jedoch nicht in der Cytosorb-Gruppe. Die Werte der anderen Zytokine waren in der Cytosorb-Gruppe niedriger. Der mittlere renale Blutfluss (RBF) war in der Cytosorb-Gruppe signifikant höher. Die Perfusatspiegel von Prostaglandin E2 und Thromboxan waren in der Cytosorb-Gruppe signifikant niedriger. Während in diesem Modell kein Effekt auf die Kreatinin-Clearance oder die Nierenfunktion gezeigt werden konnte, kann Hämoadsorption die Entzündungsreaktion reduzieren und die Nierendurchblutung während der Perfusion verbessern.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29070045>

Die Cytokinfiltration moduliert den pulmonalen Metabolismus und die Ödembildung während der Ex-viv Lungenperfusion (Cytokine filtration modulates pulmonary metabolism and edema formation during ex vivo lung perfusion)

Iskender I, Cosgun T, Arni S, Trinkwitz M, Fehlings S, Yamada Y, Cesarovic N, Yu K, Frauenfelder T, Jungraithmayr W, Weder W, Inci I

J Heart Lung Transplant 2017; epub

●●●

Zusammenfassung:

Die Studie testete die Sicherheit und Wirksamkeit von Zytokin-Adsorption während ex-vivo Lungenperfusion (EVLP) in einem Tiermodell. Spender-Lungen von Schweinen wurden über 24 Stunden bei 4°C konserviert, bevor eine zufällige Einteilung in zwei Gruppen, die Filter und die Kontroll-Gruppe (n=5 jeweils), für die 12-stündige EVLP-Phase erfolgte. In der Filter-Gruppe lief das Perfusat über einen veno-venösen Shunt vom Reservoir aus kontinuierlich durch CytoSorb, während in der Kontroll-Gruppe keine zusätzliche Filterung erfolgte. Die Zytokin-Entfernung verbesserte signifikant den Atemwegsdruck und die dynamische Compliance während der Perfusionsphase. Die Elektrolyt-Imbalance, der Glukose-Verbrauch und die Laktatproduktion waren in der Kontrollgruppe deutlich schlechter, während das Profil der Zytokin-Expressions, die Gewebe-Myeloperoxidase-Aktivität und die mikroskopisch sichtbare Lungenschädigung in der CytoSorb-Gruppe signifikant reduziert waren. Kontinuierliche Perfusion des CytoSorb Adsorbers zeigte sich während verlängerter EVLP als sicheres und effektives Verfahren

und die Zytokin-Entfernung verminderte die Entwicklung eines Lungenödems und veränderte den pulmonalen Metabolismus durch Unterdrückung der anaeroben Glykolyse und Neutrophilen-Aktivierung.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28587802>

Effects of Blood Purification on Serum Levels of Inflammatory Cytokines and Cardiac Function in a Rat Model of Sepsis

Lin CM, Chen CR, Wu XQ, Ren JH, Chen SZ, Luo XF, Mei XQ, Shen LY, Guo MX, Ma XD, Yang T

Blood Purif 2017;44(1):40-50

●●●

Zusammenfassung:

Diese Studie in einem septischen Rattenmodell untersuchte die Effekte einer Blutreinigung (unter Anwendung eines modifizierten CytoSorb Adsorbers) auf die Serumspiegel von inflammatorischen Zytokinen (IL-6, TNF, IL-10) und die Herzfunktion. Die Sepsis wurde durch eine zökale Ligatur und Darpunktion (CLP) initiiert. Die Ratten wurden in folgende Gruppen eingeteilt: Kontrolle (n = 8), Scheinoperation (n = 32), Modell (n = 32), Scheinbehandlung (n = 32) und CytoSorb-Behandlung (n = 32). In jeder Gruppe wurden anschließend die Herzfunktion, inflammatorische Zytokine, myokardiale Enzyme, der pathologische Score des Herzmuskelgewebes sowie die myokardiale Apoptose verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die septischen Ratten höhere Serumspiegel von inflammatorischen Zytokinen und eine schlechtere Herzfunktion hatten als Ratten aus der Kontroll- und Scheinoperationsgruppe. Zu bemerken ist, dass die mit CytoSorb behandelte Gruppe eine verbesserte Herzfunktion, verringerte inflammatorische Zytokine und myokardiale Enzyme, einen niedrigeren pathologischen Score, weniger myokardiale Apoptose und eine viel geringere Sterblichkeit im Vergleich zur Modell- und Scheinbehandlungsgruppe aufwies. Die Autoren schließen daraus, dass die Blutreinigung unter Anwendung von CytoSorb zu einer Reduktion der Serumspiegel von inflammatorischen Zytokinen und zur Verbesserung der Herzfunktion bei septischen Ratten beiträgt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241128>

Evaluation of the CytoSorb hemoadsorbptive column in a pig model of severe smoke and burn injury

Linden K, Scaravilli V, Kreyer SF, Belenkiy SM, Stewart IJ, Chung KK, Cancio LC, Batchinsky AI

Shock. 2015; 44(5):487-95

●●

Zusammenfassung:

Diese *in vivo* Studie in einem Schweinmodell mitkombinierter schwerer Rauchvergiftung und Brandverletzung hatte zum Ziel, die Umsetzbarkeit sowie die technische Sicherheit und Wirksamkeit einer Zytokin- und Myoglobin-entfernung durch den frühen Einsatz der CytoSorb Technologie zu untersuchen.

Weiblich Yorkshire Schweine (n = 15) wurden hierfür durch Rauchvergiftung und großflächige Verbrennungen (40% Körperoberfläche) verletzt und 72

Stunden bzw. bis zum Eintritt des Todes beobachtet. Die Tiere wurden randomisiert in die Gruppen CytoSorb (n = 9) oder Scheinbehandlung (n = 6) eingeteilt und insgesamt 3 Sessions mit der Dauer von jeweils 6 Stunden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen unterzogen. Serum Cytokinlevels (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha) und Myoglobin-Werte wurden systemisch, lokal in der bronchoalveolären Lavage sowie im zirkulierenden Blut vor und nach dem CytoSorb Adsorber gemessen. Vor allem im ersten Durchlauf wurde eine signifikante Entfernung der gemessenen Cytokine IL-1b, IL-6 und IL-10 sowie von Myoglobin über das Gerät registriert, während systemische Cytokin- und Myoglobin-Serumkonzentration sich nicht änderten. Die Autoren folgern, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die Effizienz der Mediator Elimination zu optimieren, um sowohl die systemischen Spiegel zu beeinflussen als auch klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26368927>

Modulation of chemokine gradients by apheresis redirects leukocyte trafficking to different compartments during sepsis, studies in a rat model

Peng ZY, Bishop JV, Wen XY, Elder MM, Zhou F, Chuasuwan A, Carter MJ, Devlin JE, Kaynar AM, Singbartl K, Pike F, Parker RS, Clermont G, Federspiel WJ, Kellum JA

Crit Care 2014;18(4):R141

●●●

Zusammenfassung:

In dieser *in vivo*-Studie in einem Rattenmodell mit polymikrobieller abdominaler Sepsis gehen die Autoren der Frage nach, inwieweit durch die Entfernung von Chemokinen aus dem Plasma die Chemokin-Gradienten verändert werden und ob dadurch die Leukozyten-Lokalisierung in das infizierte Kompartiment und weg von gesundem Gewebe erhöht wird. Die Ergebnisse der Studie demonstrieren sehr schön die Fähigkeit von CytoSorb das Leukozyten-Trafficking durch die Etablierung von Chemokin-Gradienten **wirksam** zu beeinflussen und dadurch die Leukozyten-Infiltration in gesunde, periphere Organen zu reduzieren.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24992991>

Role of cytokine hemoadsorption in cardiopulmonary bypass-induced ventricular dysfunction in a porcine model

Vocelka CR, Jones KM, Mikhova KM, Ebisu RM, Shar A, Kellum JA, Verrier ED, Rabkin DG

J Extra Corpor Technol 2013;45(4):220-7

●●

Zusammenfassung:

Diese *in vivo* Studie untersucht den Effekt von Hämoadsorption (mittels CytoSorb) auf die ventrikuläre Funktion, Zytokinlevels (TNF, IL-6), Hämodynamik und auf die Funktion anderer Organsysteme an Schweinen, die an einen kardiopulmonalen Bypass angeschlossen sind.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649569>

Effect of cytokine hemoadsorption on brain death-induced ventricular dysfunction in a porcine model

Mikhova KM, Don CW, Laflamme M, Kellum JA, Mulligan MS, Verrier ED, Rabkin DG
J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145(1):215-24

●●●

Zusammenfassung:

Die Studie untersucht *in vivo* an hirntoten Schweinen den Effekt von Hemoadsorption (mittels CytoSorb) auf die Zytokinlevels (TNF, IL-6), die Zellschädigung (v.a. Leber und Niere) sowie die Herzfunktion (HZV, ventrikuläre Funktion).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127374>

Hemoadsorption Reprograms Inflammation in Experimental Gram-Negative Septic Peritonitis: Insights from In Vivo and In Silico Studies.

Namas RA, Namas R, Lagoa C, Barclay D, Mi Q, Zamora R, Peng Z, Wen X, Fedorchak MV, Valenti IE, Federspiel WJ, Kellum JA, Vodovotz Y
Mol Med 2012;18:1366-74

●●●

Zusammenfassung:

Diese *in vivo* Studie an einem Rattenmodell mit bakteriell-induzierter Peritonitis untersucht, ob Hemoadsorption (mittels CytoSorb) die Entzündungsantwort (gemessen anhand von 14 verschiedenen Zytokinen, Bakterienzahl in der peritonealen Flüssigkeit) eindämmen bzw. sogar reprogrammieren kann. Die Untersuchung dieser Fragestellungen wird zusätzlich mit bioinformatischen Verfahren modelliert und im Zusammenhang mit den *in vivo* erfassten Ergebnissen diskutiert und interpretiert.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751621>

Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis

Peng ZY, Wang HZ, Carter MJ, Dileo MV, Bishop JV, Zhou FH, Wen XY, Rimmelé T, Singbartl K, Federspiel WJ, Clermont G, Kellum JA
Kidney Int. 2012;81(4):363-9

●●●

Zusammenfassung:

Diese *in vivo-Studie* in einer subakuten Rattenmodell der intraabdominellen Sepsis (Caecumligatur und Punktion) untersucht den Effekt von Hemoadsorption (mit CytoSorb®), wobei die Therapie ihre positive Wirkung nicht durch eine direkte Reduzierung des Zytokin-Plasmakonzentrationen ausübt. Die Zytokinpiegel in diesem Modell sind gering, was in einer verminderten Reduktion der ohnehin niedrigen Zytokinlevels durch CytoSorb® resultiert (konzentrationsabhängige Technologie). Dennoch ist das 7-Tage Überleben in der Behandlungsgruppe signifikant verbessert, einhergehend mit einer weniger ausgeprägten latenten Organschädigungen. Analysiert werden die Zytokin Entfernung (TNF, IL-1 β , IL-6 und IL-10), Organschäden / Dysfunktionen (HMGB1, ALT und Kreatinin), Neubildung von Zytokinen (über NF κ B-Bindung in Neutrophilen) und das 7-Tage-Überleben. Zudem wird der Effekt einer Transfusion (Blutaustausch zwischen CytoSorb-behandelten

Ratten und „scheinbehandelten“-Ratte) direkt nach der CytoSorb Behandlung auf die IL-6 Levels und das 7-Tage Überleben untersucht.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918497>

Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats

Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA

Crit Care Med 2008;36(5):1573-7

●●●

Zusammenfassung:

Die Studie untersucht *in vivo* in einem Rattenmodell mit intraabdomineller „echter“ Sepsis (Caecumligatur und Punktion) den Effekt von Hemoadsorption (mittels CytoSorb) auf die Zytokin-Adsorption von TNF α , IL-1 β , IL-6 und IL-10, den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und das Kurzzeit-Überleben.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18434884>

Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor- κ B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia

Kellum JA, Song M, Venkataraman R

Crit Care Med 2004;32(3):801-5

●●●

Zusammenfassung:

Diese *in vivo* Studie in einem letalen Endotoxinämie Rattenmodell (im „septischen“ Schock) untersucht den Effekt von Hemoadsorption (mittels CytoSorb) auf die Zytokin-Adsorption, die Inflammation und das Kurzzeit-Überleben.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15090965>

Cytokine removal with a novel adsorbent polymer

Song M, Winchester J, Albright RL, Capponi VJ, Choquette MD, Kellum JA

Blood Purif. 2004;22(5):428-34

●●

Zusammenfassung:

Diese Studie charakterisiert das CytoSorb-Polymer hinsichtlich seiner Fähigkeit zur Zytokinentfernung aus dem Plasma von 50 mit LPS stimulierten Ratten durch Messung der Adsorptionskinetiken von TNF alpha, Interleukin-10 und Interleukin-6 unter einer Vielzahl von Bedingungen. Die Autoren können zeigen, dass alle drei Zytokine rasch aus dem Blut entfernt werden und nach einer Stunde Behandlung weniger als 50% der anfänglichen Konzentrationen im Plasma verbleiben, was die hohe Effizienz des Verfahrens unterstreicht. Außerdem kann gezeigt werden, dass die Bindung der Substanzen durch eine Vielzahl von physikalischen Bedingungen relativ unbeeinflusst bleibt.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15316198>

2.2. In vitro Daten

NEU; Removal of bile acids by extracorporeal therapies: an in vitro study

Hartmann J and Harm S

Int J Artif Organs 2017; epub

•••

Zusammenfassung

Gallensäuren (GS), die im Blut von Patienten mit Leberversagen akkumulieren, werden als verantwortliche Substanzen bei der Entstehung eines Pruritus angesehen, was die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigt. Hydrophobe GS sind aufgrund ihrer Fähigkeit Zellmembranen zu destabilisieren und Zelltod auszulösen, besonders zytotoxisch weshalb ihre Entfernung als wichtig angesehen wird. Ziel dieser Studie war die in vitro Charakterisierung verschiedener GS hinsichtlich ihrer Entfernbarkeit mit High-Flux Dialyse sowie mit verschiedenen Adsorbermaterialien. Im Vergleich zu klinisch etablierten Adsorbermaterialien, die speziell für die Leberunterstützung zugelassen sind, erwies sich CytoSorb als ebenso wirksam im Hinblick auf die Entfernung von hydrophoben GS wie das beste untersuchte Adsorptionsmittel (diaMARS® AC250). Die Autoren konstatieren, dass CytoSorb als Vollblut-Adsorptionssystem ohne die Notwendigkeit einer vorherigen Plasmaseparation besonders vielversprechend für die Entfernung von Albumin-gebundenen GS ist.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28885663>

Hemoadsorption corrects hyperresistinemia and restores anti-bacterial neutrophil function

Bonavia A, Miller L, Kellum JA, Singbartl K

Intensive Care Med 2017;5(1):36

•••

Zusammenfassung

Resistin ist ein inflammatorisches Zytokin und Urämie-Toxin. Erhöhte Resistinspiegel (Hyperresistinämie) bei septischen Patienten sind mit einer höheren Krankheitsschwere und einem schlechteren Outcome assoziiert. Eine septische Hyperresistinämie beeinträchtigt die Neutrophilen-Migration, ein entscheidender First-Line-Schutzmechanismus in der Verteidigung des Körpers gegen bakterielle Infektionen. In dieser experimentellen Studie wurden die Effekte der Hyperresistinämie auf andere neutrophile Abwehrmechanismen, sowie die Effekte der Hemoadsorption mit CytoSorb (und einem zweiten, klinisch nicht zugelassenen, Adsorptionsmaterial) auf eine Hyperresistinämie und Neutrophilen-Dysfunktion untersucht. Dreizehn Patienten mit septischem Schock und sechs Kontrollpatienten wurden auf ihre Serum-Resistin-Spiegel und die Wirkung auf die Neutrophilen-Migration analysiert. Patienten mit septischem Schock hatten höhere Serum-Resistin-Spiegel als die Kontrollpatienten. In vitro zeigten Neutrophile, die einer Hyperresistinämie ausgesetzt waren, eine um die Hälfte verringerte bakterielle Clearance-Rate durch die Zellen im Vergleich zu den Kontrollen. Die Hemoadsorption mit CytoSorb (und dem zweiten Adsorptionsmaterial) reduzierte die Resistinspiegel und stellte damit wieder eine normale intrazelluläre bakterielle Clearance her. Cytosorb könnte daher eine therapeutische Option zur Verbesserung der Neutrophilenfunktion während einer

septischen Hyperresistinämie darstellen und letztlich die Immunsuppression bei diesem Krankheitszustand abschwächen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779451>

Ticagrelor Removal From Human Blood

Angheloiu GO, Gugiu GB, Ruse C, Pandey R, Dasari RR, Whatling C
JACC: Basic to Translational Science 2017; 2(2):135–145

●●●

Zusammenfassung:

Zusammenfassung: Die Autoren entwickelten eine Methode zur Ticagrelorentfernung (Thrombozyten-Aggregationshemmer) aus Blut mit Cytosorb-Hämoadsorption in 2 verschiedenen in vitro-Experimenten. Das erste war ein "First-Pass"-Experiment unter Verwendung von Rinderserumalbumin (BSA) -Lösung, die mit Ticagrelor vorinkubiert wurde, während die zweite Variante, die in einem Rezirkulations-Setup durchgeführt wurde, mit Ticagrelor vermisches Humanblut verwendete. In dem Rezirkulationsversuch erreichte die Ticagrelor Entfernung aus der BSA-Lösung und aus Humanblut bereits nach 3 - 4 Stunden Werte von 90% und mehr. CytoSorb-Hämoadsorption erwies sich als effektive Methode, um Ticagrelor sowohl aus BSA-Lösung als auch aus menschlichen Blutproben zu entfernen

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X17300451>

Polystyrene-Divinylbenzene-Based Adsorbents Reduce Endothelial Activation and Monocyte Adhesion Under Septic Conditions in a Pore Size-Dependent Manner

Eichhorn T, Rauscher S, Hammer C, Groger M, Fischer MB
Inflammation 2016;39(5):2737-46

●●●

Zusammenfassung:

Endotheliale Aktivierung (Endothelium - Gewebe, das zwischen dem Blutstrom und den umgebenden Geweben als Sperre fungiert) mit exzessiver Rekrutierung und Adhäsion von Immunzellen spielt eine zentrale Rolle bei der Progression der Sepsis. In dieser Studie untersuchten die Autoren die endotheliale Aktivierung induziert durch Plasma von hoch septischen Patienten und konnten zeigen, dass Polystyrol-Divinylbenzol-basierte Adsorbermaterialien (Cytosorb und Amberchrom) die Fähigkeit haben, die Endothelaktivierung in Abhängigkeit von der Porengröße zu reduzieren. Bei septischen Patienten wurde Blut bei Aufnahme auf Intensivstation, 1 Stunde sowie 24 Stunden später entnommen. Primäre Monozyten wurden isoliert und ihre Reinheit und Lebensfähigkeit bestimmt. Venöses Blut wurde ebenfalls von gesunden Freiwilligen entnommen. Blut aus beiden Patientengruppen (gesund und septisch) wurde dann verdünnt und durch die Adsorber geleitet. Im Anschluss daran wurde das Blut über eine Endothelschicht geleitet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung von stimulierten Vollblut mit Polystyrol-Divinylbenzol-basierten Zytokin-Adsorbermaterialien (mittlere Porengrößen 15 oder 30 nm) vor der Passage über die endotheliale Schicht in einer deutlichen Reduzierung der endothelialen Zytokin- und Chemokinfreisetzung, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Sekretion, verminderter Adhäsionsmolekülexpression und einer verminderten Monozytenadhäsion resultierte.

Die Forscher fanden zudem heraus, dass sich Plasmaproben von Sepsispatienten im Gegensatz zu Gesunden wesentlich in ihrem Potential zur endothelialen Aktivierung und Adhäsion von Monozyten unterschieden und dies trotz ihrer nahezu identischen Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Spiegel. Eine Vorinkubation der Plasmaproben mit einem Polystyrol-Divinylbenzol-basierten Adsorbermaterial (durchschnittliche Porengröße 30 nm) reduzierte die Expression des *Endothelial intercellular adhesion molecule-1* auf Ausgangsniveau, was zu einer deutlich verminderten Adhäsion von Monozyten führte. Diese Daten unterstützen das Potential von porösen Polystyrol-Divinylbenzol-basierten Adsorbermaterialien, einschließlich CytoSorb, die endotheliale Aktivierung unter septischen Bedingungen durch Depletion einer breiten Palette von Entzündungsmediatoren zu reduzieren. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27503310>

In vitro adsorption of a broad spectrum of inflammatory mediators with CytoSorb® hemoadsorbent polymer beads

Gruda M

Critical Care 2016;20(Suppl 2):P194

●●●

Zusammenfassung:

In dieser *in vitro* Studie (1-Kompartiment Rezirkulationssystem) wurde untersucht, inwieweit das CytoSorb Polymer in der Lage ist, eine breite Palette von Inflammations-relevanten Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPS), Zellschaden-assoziierten molekularen Mustern (DAMPS) sowie diverser Zytokine aus Vollblut zu entfernen.

Die Hämoperfusion von Vollblut durch das CytoSorb Polymer über einen Zeitraum von 5 Stunden resultierte in einer substantziellen Reduktion eines breiten Spektrums von DAMPS, PAMPS und Zytokinen (S100A8, Komplement C5a, Procalcitonin, HMGB-1, MIP1- α , IL-6, IFN- γ , TNF- α , Staph enterotoxin TSST-1 und Aflatoxin B1). In der Kontrolle wurden über 5 Stunden Behandlung weniger als 20% der Inflammations-assoziierten Proteine entfernt. Diese Studie demonstriert, dass das CytoSorb Polymer in der Lage ist, ein breites Spektrum an Inflammations-relevanten Substanzen wie DAMPS und PAMPS aus Vollblut zu entfernen und damit Hand in Hand mit der Entfernung von Zytokinen die unkontrollierte inflammatorische Reaktion im Rahmen eines SIRS mit (Multi)Organsversagen und Tod kritisch kranker Patienten zu verhindern vermag. Jedoch sind weitere Studien nötig, um den tatsächlichen klinisch Nutzen dieser Ergebnisse zu evaluieren.

<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1208-6>

Removal of bilirubin with a new adsorbent system: in vitro kinetics

Faenza S, Ricci D, Mancini E, Gemelli C, Cuoghi A, Magnani S, Atti M

Critical Care 2016; 20(Suppl 2):P192

●●●

Zusammenfassung:

In dieser *in vitro* Studie mit Fokus auf Bilirubin-Entfernung wurde die Adsorptionskapazität von CytoSorb sowie die Fähigkeit zur Entfernung von proteingebundenen Substanzen untersucht.

Die Studie zeigt, dass CytoSorb in der Lage ist, Bilirubin bei gleichzeitig vernachlässigbarem Albuminverlust effektiv zu entfernen, CytoSorb ist außerdem in der Lage, den Albumin-Bilirubin Komplex aufzubrechen und Bilirubin irreversibel zu binden. Cytosorb könnte eine einfache und valide Methode bei Organdysfunktionen darstellen, ohne die Notwendigkeit für eine Plasmaseparation. In vivo Studien sind im Gange um diese in vitro Daten zu bestätigen.

<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1208-6>

Leukocyte capture and modulation of cell-mediated immunity during human sepsis: an *ex vivo* study

Rimmele T, Kaynar AM, McLaughlin JN, Bishop J, Fedorchak M, Chuasuwan A, Peng Z, Singbartl K, Frederick DR, Zhu L, Carter M, Federspiel WJ, Zeevi A, Kellum JA

Crit Care 2013;17(2):R59

●●●

Zusammenfassung:

In dieser *ex vivo* Studie an humanem Vollblut wird die Hypothese getestet, ob die Adsorption von Leukozyten zu einer Modulation inflammatorischer Zytokine und der Immunzellfunktion führt. Dafür wurden eigens vier miniaturisierte extrakorporale Blutreinigungs-Vorrichtungen (einschließlich zwei Mini-CytoSorb Kartuschen mit Beads in zwei verschiedenen Größen) konzipiert, die nicht nur Entzündungsmediatoren, sondern auch aktivierte Leukozyten (vorwiegend neutrophile Granulozyten und Monozyten) adsorbieren können, und die Auswirkungen dieser Therapie auf die Entzündung und auf Funktionen des Immunsystems untersucht.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23531333>

Modeling competitive cytokine adsorption dynamics within hemoadsorption beads used to treat sepsis

Kimmel JD, Harbert EM, Parker RS, Federspiel WJ

J Chromatogr A 2011;1218(44):8013-20

●●

Zusammenfassung:

In dieser *in vitro* durchgeführten Studie untersuchen die Autoren, ob eine kompetitive Adsorption von Serum Proteinen die Entfernungskinetik von Zytokinen (repräsentativ IL-6) in den CytoSorb Beads beeinflusst. Die Autoren können zeigen, dass es bei physiologischen Zytokinkonzentrationen (<1 ng/ml) zu einer vernachlässigbaren Beeinflussung kommt.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21962329>

Characterizing accelerated capture of deoligomerized TNF within hemoadsorption beads used to treat sepsis

Kimmel JD, Lacko CS, Delude RL, Federspiel WJ

J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2011;98(1):47-53

●●

Zusammenfassung:

In dieser Arbeit wird *in vitro* untersucht, wie sich die Entfernungsdynamik von TNF durch eine Aufspaltung seiner oligomeren Struktur verändert. Die Autoren können zeigen, dass eine Dissoziation von TNF in seine monomeren Untereinheiten signifikant verbesserte Entfernungsraten bewirkt und schlagen daher die Strategie einer lokalen, oberflächennahen De-Oligomerisierung vor.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504054>

Selective improvement of tumor necrosis factor capture in a cytokine hemoadsorption device using immobilized anti-tumor necrosis factor

DiLeo MV, Fisher JD, Burton BM, Federspiel WJ

J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2011;96(1):127-33

••

Zusammenfassung:

In dieser *in vitro* Studie testen die Autoren diverse Möglichkeiten, die TNF-Entfernungsraten durch eine zusätzliche Ausstattung der CytoSorb Beads mit Antikörpern gegen TNF, zu verbessern.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21086427>

IL-6 adsorption dynamics in hemoadsorption beads studied using confocal laser scanning microscopy

Kimmel JD, Gibson GA, Watkins SC, Kellum JA, Federspiel WJ

J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2010;92(2):390-6

••

Zusammenfassung:

In dieser rein *in vitro* durchgeführten Studie wird mittels Laser-Scanning Mikroskopie untersucht, an welchen Stellen und mit welcher Adsorptions-Dynamik IL-6 an die CytoSorb-Polymer-Beads bindet.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19904819>

Characterization of a Novel Sorbent Polymer for the Treatment Of Sepsis

Isabella Elfriede Valenti

Master Thesis, 2010

•••

Zusammenfassung:

Ziel der vorliegenden rein experimentellen *in vitro* Studie ist es im Wesentlichen, dass CytoSorb Polymer hinsichtlich seiner Adsorptionseigenschaften von Zytokinen in verschiedenen Medien mit aufsteigender Komplexität bis hin zu Vollblut (Puffer, Serum, Vollblut) zu charakterisieren.

http://d-scholarship.pitt.edu/8528/1/Valenti_MS_2010.pdf

Experimental validation of a theoretical model of cytokine capture using a hemoadsorption device

DiLeo MV, Fisher JD, Federspiel WJ

Ann Biomed Eng 2009;37(11):2310-6

••

Zusammenfassung:

Diese *in vitro* Studie untersucht, ob ein mathematisches Modell experimentell die Entfernungskinetik von Zytokinen durch CytoSorb auch nach Änderung von spezifischen Parametern wie initiale Zytokinkonzentration, Perfusionsrate, Größe der Kartusche und Beads, verlässlich vorhersagen kann.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680812>

A simple mathematical model of cytokine capture using a hemoadsorption device.

DiLeo MV, Kellum JA, Federspiel WJ

Ann Biomed Eng 2009;37(1):222-9

••

Zusammenfassung:

In dieser Arbeit wird ein bio-mathematisches Modell (*in silico*) vorgestellt, mit dem man die Adsorptions/Entfernungs-Dynamiken verschiedener Zytokine (TNF, IL-6, IL-10) durch die CytoSorb-Kartusche berechnen kann. Die Entfernung eines Zytokins aus dem Blut hängt laut Autoren nur von einem Zytokine-Polymer-spezifischen Parameter (Γ_i) ab. Die für jedes Zytokin theoretisch berechneten Entfernungsdynamiken korrelierten dabei sehr gut mit experimentell erhobenen Daten einer *in vivo* durchgeführten Referenzstudie (Ratten mit Endotoxinämie).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949559>

In-Vitro Myoglobin Clearance by a Novel Sorbent System

Kuntsevich VI, Feinfeld DA, Audia PF, Young W, Capponi V, Markella M and Winchester JF

Artificial Cells, Blood Substitutes and Biotechnology 2009;37:45-47

•••

Zusammenfassung:

Rhabdomyolyse (Zerfall von Muskelgewebe aufgrund diverser Ursachen wie Quetschung, Infektion, Medikamente usw.) kann ein akutes Nierenversagen verursachen, indem große Mengen des muskulären Proteins Myoglobin freigesetzt werden, das seinerseits in den Nierentubuli akkumulieren und diese verstopfen kann.

Ziel dieser *in vitro* Studie ist die Aufklärung der Frage, ob Hämoadsorption (mittels CytoSorb) das Potenzial zur effektiven Senkung des Myoglobinspiegels hat (Myoglobin gelöst in 1. normaler Kochsalzlösung sowie 2. im Serum von drei Spendern).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19132637>

Hemoadsorption to improve organ recovery from brain-dead organ donors: a novel therapy for a novel indication?

Venkataraman R, Song M, Lynas R, Kellum JA

Blood Purif 2004;22(1):143-9

•••

Zusammenfassung:

Diese Arbeit diskutiert in einer Art Übersichtsartikel den Nutzen von Hämoadsorption (mittels CytoSorb) zum Erhalt der Funktion von Spenderorganen (Leber, Niere, Herz) bei hirntoten Patienten. In einem ‚Proof-of-concept‘ *in vitro* Versuch wird getestet, ob es zu einer Spiegelsenkung des durch geschädigte Hirnzellen sezernierten Proteins S100B (Zytokin-ähnliche Eigenschaften) kommt.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14732823>

Sorbents in acute renal failure and end-stage renal disease: middle molecule and cytokine removal

Winchester JF, Silberzweig J, Ronco C, Kuntsevich V, Levine D, Parker T, Kellum JA, Salsberg JA, Quartararo P, Levin NW
Blood Purif 2004;22(1):73-7

●●

Zusammenfassung:

Diese Arbeit diskutiert in einer Art Übersichtsartikel, jedoch inkl. experimenteller Daten s.u., den Einsatz von Hämoadsorption bei akutem Nierenversagen und terminaler Niereninsuffizienz (beide haben inflammatorische Komponente) zur Senkung von Zytokin- und Mittelmolekülspiegeln. Auf CytoSorb wird ausführlich eingegangen. Es werden Daten vorgestellt, die den Einsatz von CytoSorb bzw. CytoSorb + konventionelle High-flux Dialyse bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen. Dabei zeigt sich, dass die Entfernung von β_2 -Microglobulin, Angiogenin, Leptin, IL-18 mit einer kombinierten Therapie (CytoSorb + konventionelle High-flux Dialyse) wesentlich effektiver ist. Levels von Leukozyten, Plättchen und Albumin waren kaum beeinflusst
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14732814>

Sorbents in acute renal failure and the systemic inflammatory response syndrome

Winchester JF, Kellum JA, Ronco C, Brady JA, Quartararo PJ, Salsberg JA, Levin NW
Blood Purif 2003;21(1):79-84

●●

Zusammenfassung:

Diese Arbeit diskutiert in einer Art Übersichtsartikel, jedoch inkl. experimenteller Daten s.u., den Einsatz von Hämoadsorption bei akutem Nierenversagen und systemischen Inflammationszuständen zur Senkung von Zytokin- und Mittelmolekülspiegeln. Auf CytoSorb wird ausführlich im Rahmen von Versuchen mit septischen Ratten (Endotoxinmodell, CLP-Modell, „Kellum-Versuche“) eingegangen und die bekannten Vorteile (Senkung Zytokinspiegel, Verbesserung Hämodynamik, Verbesserung Überlebenszeit etc.) aufgeführt.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12566666>

***In vitro* removal of therapeutic drugs with a novel adsorbent system**

Reiter K, Bordoni V, Dall'Olio G, Ricatti MG, Soli M, Ruperti S, Soffiati G, Galloni E, D'Intini V, Bellomo R, Ronco C

Blood Purif 2002;20(4):380-8

●●●

Zusammenfassung:

Diese *in vitro* durchgeführte Studie untersucht die Fähigkeit von CytoSorb, auch therapeutisch eingesetzte Medikamente (vor allem aus intensivmedizinischem Bereich) mittleren Molekulargewichts aus urämischem Vollblut zu entfernen. Des Weiteren wird auf die sehr gute Biokompatibilität von CytoSorb eingegangen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169849>

3. Hintergrund & Übersichtsartikel

Extrakorporale Adsorptionstechnologien: Grundkonzepte und klinische Anwendung

[Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application]

Clark WR, Ferrari F, La Manna G, Ronco C

Contrib Nephrol 2017;190: 43-57

●●●

Zusammenfassung:

Kurzzusammenfassung In diesem Übersichtsartikel werden die für Adsorptionsmaterialien geltenden Grundprinzipien diskutiert, einschließlich Zusammensetzung, Struktur, fundamentale Mechanismen der Entfernung gelöster Stoffe und die Bedeutung der Biokompatibilität. Auch die klinische Anwendung von Adsorptionsmaterialien wird diskutiert. Neue klinische Adsorptions-basierte Ansätze für akute Zustände werden vorgestellt, darunter ein Kapitel über die CytoSorb-Technologie, welche beschrieben und seine Verwendung in kurzer Form zusammengefasst wird.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586767>

Kontinuierliche Hämodiafiltration mit einem Zytokin-Adsorber bei Sepsis – ein Literaturüberblick

[Continuous Hemodiafiltration with a Cytokine-Adsorber During Sepsis - a Review of the Literature]

Houschyar K, Pyles M, Rein S, Nietzsche I, Duscher D, Maan Z, Weissenberg K, Phillips H, Strauss C, Reichelt B, Siemers F

International Journal of Artificial Organs 2017; 40(5): 205 - 11

●●●

Zusammenfassung:

Sepsis stellt ein weithin anerkanntes und weltweites Problem in der Gesundheitsversorgung dar, welches letztlich zu einer signifikanten Mortalität, Morbidität und Ressourcenbindung führt. In seiner schwersten Form verursacht die Sepsis Multiorgan-Dysfunktionen. Sepsis induziert die Aktivierung des Komplementsystems und die Freisetzung von entzündlichen Zytokinen wie etwa Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin-1beta (IL-1 β), was zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen kann.

Mehrere klinische und experimentelle Studien konnten zeigen, dass die

Behandlung mit der Adsorption von Zytokinen bei Endotoxämie und Sepsis einen Vorteil brachte. Dieser Übersichtsartikel analysiert die Wirksamkeit von CytoSorb bei der Reduktion der Entzündungsreaktion während der Sepsis. Der CytoSorb-Adsorber zeigt ausgezeichnete Adsorptionsraten für Entzündungs-assoziierte Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 und TNF- α . Studien belegen, dass die Behandlung mit Zytokin-adsorbierenden Säulen positive Auswirkungen auf die Überlebensrate und entzündliche Reaktionen in Tiermodellen der Sepsis hat. Es wurden mehrere Fälle berichtet, bei denen die Behandlung mit Zytokin-adsorbierenden Säulen im Sinne einer Stabilisierung von Organversagen und der Hämodynamik bei kritisch kranken Patienten äußerst wirksam war. Daher könnte in naher Zukunft die Behandlung mit Zytokin-adsorbierenden Säulen eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Sepsis spielen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28525674>

Extracorporeal renal replacement therapies in the treatment of sepsis: where are we?

Forni LG, Ricci Z, Ronco C

Semin Nephrol 2015;35(1):55-63

●●●

Zusammenfassung:

Dieser Review gibt einen Überblick über die Verwendung von extrakorporalen Therapien bei der Behandlung von Sepsis und im Rahmen des Sepsis-assoziierten akuten Nierenversagens. Einbezogen werden die klassischen Aspekte der extrakorporalen Nierenersatztherapie einschließlich Indikationen, Timing und Behandlungsregime, aber auch die verschiedenen Techniken, die derzeit verwendet werden, um eine Immun-Homöostase zu erzielen. Die Autoren diskutieren die bisherige Evidenz und schlagen Möglichkeiten für die zukünftige Behandlung dieser Art von Patienten vor. In diesem Zusammenhang wird die CytoSorb Therapie als eine der vielversprechendsten Ansätze benannt. Zum einen aufgrund der verbesserten Biokompatibilität und der damit verbundenen Möglichkeit zur Vollblut-Perfusion, des Weiteren aufgrund der Effizienz bei der Entfernung von Entzündungsmediatoren, was sowohl in Tierstudien als auch in klinischen Fallberichten gezeigt werden konnte sowie aufgrund der positiven Effekte auf Chemokin-Gradienten, welche zu einer gezielten Neuausrichtung von Leukozyten in Richtung infiziertes Gewebe und weg von gesunden Organen führen kann.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795499>

Blood Purification and Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis of Randomized Trials

Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA

Crit Care Med 2013;41(9):2209-20

●●●

Zusammenfassung:

Dieser systematische Review untersucht den Zusammenhang zwischen verschiedenen Blutreinigungstechniken einschließlich Hämofiltration, Hämo-perfusion, Plasma-Austausch sowie Hämodialyse und der Mortalität bei

Patienten mit Sepsis. Ein wesentliches Ergebnis der Studie ist, dass die Anwendung der o.g. Techniken mit einer geringeren Mortalität bei septischen Patienten assoziiert war. Diese Ergebnisse wurden maßgeblich durch die Modi Hämo-perfusion und Plasma-Austausch verursacht. Bemerkenswert war, dass Studien aus Japan unter Anwendung der Hämo-perfusion mit Polymyxin B den größten Einfluss auf die Studienergebnisse hatten.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23860248>

Newly Designed CRRT Membranes for Sepsis and SIRS-A Pragmatic Approach for Bedside Intensivists Summarizing the More Recent Advances: A Systematic Structured Review

Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, van Gorp V, Boer W, Verfaillie L, Spapen HD
ASAIO J 2013;59(2):99-106

●●●

Zusammenfassung:

Aufgrund der Vielzahl an negativen Studienergebnissen bezüglich kontinuierlicher Nierenersatzverfahren (CRRT) zur Behandlung von Sepsis und dem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS), findet mehr und mehr ein Umdenken Richtung neuer Membranen und Adsorber-Technologien statt, die ihrerseits eine verbesserte Elimination von Mediatoren, ein breiteres Spektrum sowie eine höhere Effizienz aufweisen.

Diese Übersichtsarbeit fasst den Einsatz und die Evidenz der folgenden neuen Technologien zusammen: high cut off CRRT Membranen, high non-selective adsorptive CRRT Membranen, high selective adsorptive CRRT Membranen und Zytokin-adsorbierende Säulen / Kartuschen. Die Autoren konstatieren, dass "CytoSorb die vielversprechendste Technologie sei, obwohl ein nennenswerter Nachteil in der Nicht-Adsorption von Endotoxin liegt".

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23438770>

Moving from a Cytotoxic to a Cytokinic Approach in the Blood Purification Labyrinth: Have We Finally Found Ariadne's Thread?

Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Boer W, De Waele E, Van Gorp V, De Regt J, Spapen HD
Mol Med 2012;18:1363-5

●●●

Zusammenfassung:

In diesem Artikel wird das von *Namas et al.* vorgestellte „zytokinetische“ Modell zur Erklärung des Wirkprinzips von Hämoadsorption unter Verwendung von CytoSorb mit dem bisher anerkannten „zytotoxischen“ Modell verglichen und diskutiert.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052299>

New membranes for extracorporeal blood purification in septic conditions.

Bello G, Di Muzio F, Maviglia R, Antonelli M
Minerva Anesthesiol 2012;78(11):1265-81

●●●

Zusammenfassung:

Diese Übersichtsarbeit diskutiert den Einsatz verfügbarer Verfahren zur extrakorporalen Blutreinigung (Hämoadsorption, gekoppelte Plasma Filtration Adsorption, High-Cutoff- und Hämofiltrations-Membranen) im Rahmen von Sepsis. Dabei wird ausführlich auf die bestehende Studienlage zu jeder der erwähnten Technologien, speziell auch auf CytoSorb, eingegangen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22772857>

Clinical review: blood purification for sepsis

Rimmelé T, Kellum JA

Crit Care 2011;15(1):205

●●●

Zusammenfassung:

Die Arbeit informiert über die neuesten Fortschritte im Bereich Blutreinigung bei Sepsis. Dargestellt werden die zugrunde liegenden Wirkprinzipien der einzelnen Technologien (High-volume Hämofiltration, Kaskaden-Hämofiltration, Hämoadsorption, gekoppelte Plasma Filtration Adsorption, High-Adsorption Hämofiltration und High-Cutoff Hämofiltration/Hämodialyse) sowie die aktuelle klinisch/wissenschaftliche Evidenz zu deren Einsatz am Patienten. Obwohl alle Technologien biokompatibel und effektiv sind (Senkung von Zytokinen und z.T. bakteriellen Toxinen, Verbesserung physiologischer Parameter wie Hämodynamik und Oxygenierung), werden dringend bestätigende klinische Studien mit harten Outcome-Parametern benötigt. Bezüglich CytoSorb-Technologie wird neben der Bead-Beschaffenheit und der effektiven Spiegelsenkung von diversen Zytokinen hauptsächlich auf die 2 *in vivo* Kellum-Arbeiten in Ratten (Endotoxin und CLP-Modell) eingegangen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371356>

Extracorporeal Therapies in Sepsis

Panagiotou A, Gaião S, Cruz DN

J Intensive Care Med 2013;28(5):281-95

●●

Zusammenfassung:

Der Artikel gibt einen Überblick über am Markt verfügbare extrakorporale Systeme zur Beeinflussung der Plasmaspiegel von Mediatoren, die am inflammatorischen Geschehen beteiligt sind (Hämofiltrations-, Adsorptions- und Zell-basierte Verfahren). Außerdem werden neue und vielversprechende Techniken zur Behandlung der Sepsis vorgestellt.

Die CytoSorb-Technologie wird kurz angerissen, wobei hauptsächlich auf die effektive Spiegelsenkung von diversen Zytokinen sowie auf die Kellum-Arbeit im CLP Rattenmodell eingegangen wird.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027760>

Blood purification in sepsis: a new paradigm

Peng Z, Singbartl K, Simon P, Rimmelé T, Bishop J, Clermont G, Kellum JA

Contrib Nephrol 2010;165:322-8

●●

Zusammenfassung:

Die Arbeit gibt einen sehr guten Überblick über die Auswirkungen von Blut-Reinigungsverfahren vor allem auf immunologischer und zellulärer Ebene. Des Weiteren wird diskutiert, inwieweit Verfahren wie High-Volume Hämofiltration, Hämoadsorption, gekoppelte Plasmafiltration-Adsorption und High-Cutoff Membranen zwischenzeitlich verbessert und auf das „Setting“ Sepsis angepasst wurden.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427984

Clinical review: extracorporeal blood purification in severe sepsis

Venkataraman R, Subramanian S, Kellum JA

Crit Care 2003;7(2):139-45

••

Zusammenfassung:

Der Review diskutiert die verschiedenen Arten der extrakorporalen Blutreinigung, bisher vorhandene Erkenntnisse und Zukunftsperspektiven der Verfahren. Bezüglich CytoSorb wird kurz auf die bekannten Vorteile (Senkung Zytokinspiegel, Verbesserung Hämodynamik, Verbesserung Überlebenszeit etc.) eingegangen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720560>