

CytoSorb Therapie: Evidenz im septischen und vasoplegischen Schock

1. Ausgabe



- Studien
- Fallserien
- Ausgewählte Fallberichte

STUDIEN

| Jahr | Erstautor | Titel | Seite |
|------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2019 | Hawchar | Extrakorporale Zytokinadsorption beim septischen Schock: Eine Proof-of-Concept, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie | 4 |
| 2017 | Schädler | Einfluss einer neuartigen extrakorporalen Zytokin-Hämoabsorptionstechnik auf die IL-6-Elimination bei septischen Patienten: Eine randomisierte kontrollierte Studie | 6 |
| 2017 | Friesecke | Extrakorporale Zytokin-Eliminierung als Rettungstherapie beim refraktären septischen Schock - eine prospektive Single-Center-Studie | 8 |
| 2017 | Friesecke | Internationales Register über die Verwendung des CytoSorb® Adsorbers bei Intensivpatienten: Studienprotokoll und vorläufige Ergebnisse | 10 |

FALLSERIEN

| Jahr | Erstautor | Titel | Seite |
|------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2019 | Kogelmann | Anwendung von Hämoabsorption bei Sepsis-assoziiertem ARDS mit ECMO - Therapie: Eine Fallserie | 14 |
| 2019 | Calabrò | Blutreinigung mit CytoSorb bei kritisch kranken Patienten: Vorläufige Erfahrungen eines einzelnen Zentrums | 16 |
| 2018 | Leonardis | Einfluss von Hämoabsorption zur Zytokinentfernung bei Pneumokokken- und Meningokokkensepsis | 18 |
| 2017 | Kogelmann | Hämoabsorption mit CytoSorb bei septischen Patienten – Eine Fallserie | 20 |

FALLBERICHTE

| Jahr | Erstautor | Titel | Seite |
|------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 2019 | Saparov | Erste erfolgreiche Hämoabsorptionsbehandlung mit CytoSorb bei einem septischen pädiatrischen Patienten in Kasachstan: Ein Fallbericht | 22 |
| 2018 | Eid | Erfolgreiche Behandlung einer nekrotisierenden Faszitis mit ECLS in Kombination mit Hämoabsorption und kontinuierlicher Nierenersatztherapie | 24 |
| 2017 | Berkes | Einsatz von Hämoabsorption bei einem pädiatrischen Fall eines toxischen Schocksyndroms | 26 |
| 2017 | David | Effekt von extrakorporaler Zytokinentfernung auf die vaskuläre Barrierefunktion bei einem Patienten mit septischem Schock | 28 |
| 2017 | Greil | Rettung vor einem Zytokinsturm aufgrund von HLH durch Hämoabsorption bei einem CTLA4-defizienten Patienten | 30 |
| 2016 | Lees | 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 | 32 |
| 2015 | Zoller | Beeinflusst die Zytokinadsorber-Behandlung die Antibiotikakonzentration bei einem kritisch kranken Patienten? – Ein Fallbericht | 34 |

Extrakorporale Zytokinadsorption beim septischen Schock: Eine Proof-of-Concept, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie [Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study]

Hawchar F¹, László I¹, Öveges N¹, Trásy D¹, Ondrik Z², Molnar Z¹
¹Universität Szeged, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Szeged, Ungarn
²Universität Szeged, Abteilung für Nephrologie, Szeged, Ungarn
J Crit Care. 2019;49:172-178.

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Proof-of-Concept, prospektiven, randomisierten Pilotstudie war es, die Wirkung der extrakorporalen Zytokinrentfernung mit CytoSorb, angewandt als eigenständige Behandlung im Hämoerfusionsmodus, bei 20 Patienten mit frühem septischen Schock (<24 Stunden) zu untersuchen. Die Einschlusskriterien beinhalteten zudem: maschinelle Beatmung; Noradrenalin >10 µg/min; Procalcitonin (PCT) >3 ng/ml; keine Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (RRT). Die Patienten wurden randomisiert und in die Gruppe mit CytoSorb-Behandlung (n=10) für 24 Stunden oder in die Kontrollgruppe (n=10) eingeteilt. Klinische Daten und Labordaten wurden zu Beginn sowie nach 12, 24 und 48 Stunden aufgezeichnet. Es gab keinen Unterschied in den Gesamt-SOFA-Werten zwischen den beiden Gruppen, jedoch waren in der CytoSorb-Gruppe der Noradrenalinbedarf sowie die PCT- und Big-Endothelin-1-Konzentrationen signifikant reduziert. Alle Patienten in der CytoSorb-Gruppe überlebten bis zum Zeitpunkt 48 Stunden, wohingegen im Kontrollarm innerhalb von 48 Stunden 2 Patienten verstarben. Die Autoren stellten fest, dass die Noradrenalin-Dosis in der CytoSorb-Gruppe zu Studienbeginn nahezu doppelt so hoch war wie die der Kontrollen. Es gab keine mit der CytoSorb-Therapie verbundenen unerwünschten Ereignisse. Dies ist die erste Studie, welche die Effekte einer frühzeitigen extrakorporalen Zytokinadsorptionstherapie ohne gleichzeitigen Einsatz einer Nierenersatztherapie bei Patienten im septischen Schock untersucht. CytoSorb erwies sich als sicher und zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikanten Effekt auf den Noradrenalin-Bedarf, die PCT- und die Big-Endothelin-1-Konzentrationen.

Studiendesign & Patientenkollektiv

- Proof-of-Concept, prospektive, randomisierte Pilotstudie zur Untersuchung von Sicherheit und potenziellen klinischen Behandlungseffekten bei 20 Patienten mit frühem septischen Schock (<24 Stunden), die mit CytoSorb, angewandt als eigenständige Behandlung, therapiert wurden
- Einschlusskriterien: Intubierte, mechanisch beatmete Patienten mit Verdacht auf septischen Schock internistischen Ursprungs, Noradrenalin >10 µg/min, erhöhte Laktatkonzentration >2,0 mmol/l und Procalcitonin (PCT, >3 ng/ml) und ohne Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (RRT). Patienteneinschluss nach wenigstens 6 Stunden einer entsprechenden Flüssigkeits- und Antibiotikatherapie und wenn es zu keiner Verbesserung, angezeigt durch einen gleichbleibenden oder steigenden Noradrenalinbedarf, kam. Behandlungsbeginn innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation oder der Diagnose des septischen Schocks
- Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in eine CytoSorb- und eine Kontrollgruppe randomisiert (10 vs. 10)
- Diagnosen in der CytoSorb-Gruppe: Pneumonie (7),

- Pankreatitis (1), toxisches Schocksyndrom (1), Urosepsis (1)
- Diagnosen in der Kontrollgruppe: Pneumonie (6), Meningokokken-Sepsis (2), Cholangiosepsis (1), Dermatomyositis (1)
- Patienten in beiden Gruppen erhielten eine Standardbehandlung gemäß der hauseigenen Richtlinien zur Umsetzung der Surviving Sepsis Guidelines
- Alle Patienten erhielten ein erweitertes hämodynamisches PiCCO Monitoring

Behandlung

- Den Patienten in der CytoSorb-Gruppe wurde ein zentraler Venenkatheter zur Hämodialyse gelegt (je nach Bedarf in die V. femoralis, V. subclavia oder V. jugularis interna)
- CytoSorb wurde in den Blutkreislauf einer konventionellen Maschine zur Nierenersatztherapie eingebaut (MultiFiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland)
- Blutfluss: 250–400 mL/min
- Antikoagulation: Heparin

Messungen

- Patientencharakteristika
- Messungen wurden direkt nach Einschluss (Kontrollgruppe) oder nach Beginn der CytoSorb-Therapie (T₀) durchgeführt, dann 12, 24 und 48 Stunden später (T₁₂, T₂₄, T₄₈). Zu diesen Zeitpunkten wurden Blutproben entnommen, hämodynamische Messungen, arterielle und zentralvenöse Blutgasanalysen sowie die Bestimmung der Konzentrationen von Entzündungsmarkern durchgeführt.
- Hämodynamische Parameter: mittlerer arterieller Druck (MAD), Herzfrequenz (HR), Herzindex (CI) und Pulsdruck-Variation (PPV), extravaskulärer Lungenwasserindex (ELWI), systemischer vaskulärer Widerstandsindex (SVRI)
- Noradrenalinbedarf
- Volumenstatus: kumulative gesamt i.v. verabreichte Flüssigkeitsmenge und Volumenbilanz
- Blutgasanalyse: Laktat, ScvO₂, PaO₂/FiO₂
- Inflammation: C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), big Endothelin-1
- Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Scores
- Intensivaufenthaltsdauer
- Sicherheit, Nebenwirkungen

Ergebnisse

- Kein signifikanter Unterschied zwischen CytoSorb- und Kontrollgruppe in Bezug auf Alter, Body-Mass-Index, Tage auf Intensivstation und bei den APACHE II Scores

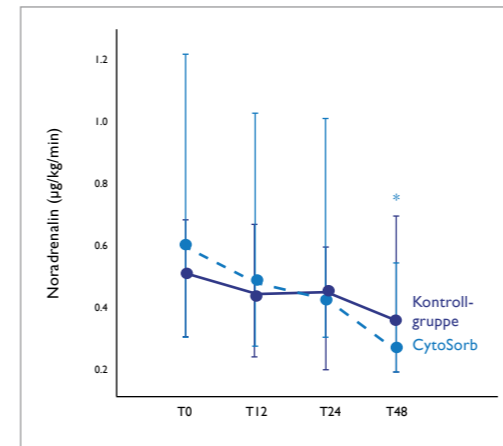


Abb. 1: Kinetik des Noradrenalinbedarfs in der CytoSorb- und Kontrollgruppe. Die Daten sind als Median- und Interquartilsabstand dargestellt. * $p < .05$ vs. T₀.

- Hämodynamik
 - Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für MAD, HR, CI und PPV
 - ELWI war in der CytoSorb-Gruppe höher und zeigte in beiden Gruppen abnehmende Tendenz
 - Der SVRI stieg während der Behandlung in der CytoSorb-Gruppe tendenziell an, während er in der Kontrollgruppe bis T24 schrittweise sank
- Noradrenalinbedarf
 - Die Noradrenalin Dosen zu Studienbeginn in der CytoSorb-Gruppe waren fast doppelt so hoch wie die der Kontrollgruppe
 - Signifikante Abnahme in der CytoSorb-Gruppe (um fast 70 % im Vergleich zum Ausgangswert), was in der Kontrollgruppe nicht beobachtet werden konnte
- Volumenstatus
 - Die Patienten erhielten während des Untersuchungszeitraums vergleichbare Mengen an Volumenersatz
- Blutgasanalyse
 - Die Laktatkonzentrationen waren initial erhöht und sanken gleichermaßen in beiden Gruppen
 - In beiden Gruppen lagen vergleichbare ScvO₂-Werte vor
 - PaO₂/FiO₂ war in der CytoSorb-Gruppe niedriger und zeigte eine Verbesserung zum Zeitpunkt T48, während der PaO₂/FiO₂ Quotient in der Kontrollgruppe unverändert blieb

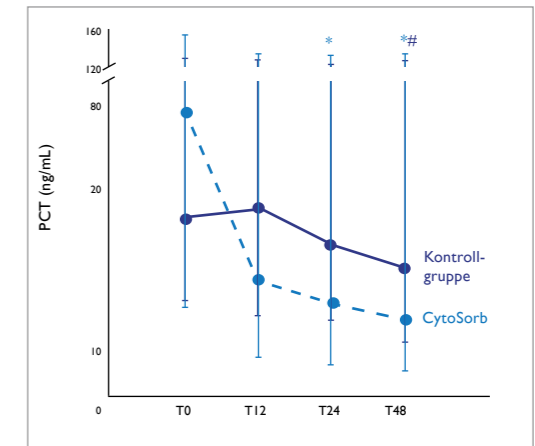


Abb. 2: Kinetik von Procalcitonin in der CytoSorb- und Kontrollgruppe. Daten sind dargestellt als Median und Interquartilsabstand. * $p < .05$ vs. T₀ Kontrolle, # $p < .05$ vs. T₀ CytoSorb.

- Zentralvenös-arterielle CO₂-Differenz (pCO₂-Gap) nahm bei CytoSorb Patienten ab und stieg in der Kontrollgruppe an
- Inflammatorische Parameter
 - Die CRP-Konzentrationen unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht und zeigten eine Abnahme zum Zeitpunkt T48
 - Signifikanter Rückgang von PCT in beiden Gruppen, jedoch mit einer schnelleren und stärkeren Abnahme in der CytoSorb-Gruppe
 - Signifikante Reduktion von BigET-1 in der CytoSorb-Gruppe zu den Zeitpunkten T12 und T24 im Vergleich zum Ausgangswert, mit nahezu unveränderten Werten in der Kontrollgruppe
- Es gab keinen signifikanten Unterschied in den SOFA-Scores zwischen den Gruppen
- Alle Patienten der CytoSorb-Gruppe überlebten den Untersuchungszeitraum von 48 Stunden, wohingegen 2 Patienten in der Kontrollgruppe innerhalb von 48 Stunden verstarben. Ansonsten war die Mortalität auf Intensivstation vergleichbar
- Sicherheit, Nebenwirkungen
 - Es wurden keine gerätebezogenen Nebenwirkungen aufgrund der extrakorporalen Zytokinadsorptionstherapie beobachtet

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Dies ist die erste randomisierte kontrollierte Studie, in der die extrakorporale Zytokin-Adsorptionsbehandlung mit CytoSorb nur im Hämoerfusionsmodus untersucht wurde
- CytoSorb erwies sich als sicher und hatte signifikante positive Effekte auf den Noradrenalinbedarf sowie die PCT- und die Big-Endothelin-1-Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe
- Das Fehlen eines signifikanten Unterschieds bei den SOFA-Werten kann zumindest teilweise durch die kurze Beobachtungszeit (48 Stunden) erklärt werden. Der Nachweis eines Einflusses auf den SOFA-Score könnte mehr Behandlungen und einen längeren Beobachtungszeitraum erfordern
- Die Studie unterstreicht ferner die Notwendigkeit eines frühen Beginns der CytoSorb-Therapie, da die positive Wirkung der CytoSorb-Behandlung jeweils bei Patienten erzielt wurde, die frühzeitig innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn des septischen Schocks behandelt wurden
- Diese Veröffentlichung unterstützt erneut das hohe Sicherheitslevel der CytoSorb-Therapie im Allgemeinen, diesmal jedoch auch als eigenständige Behandlung, ohne den gleichzeitigen Einsatz einer Nierenersatztherapie
- Die Ergebnisse könnten eine wichtige Unterstützung und Anleitung für das Design zukünftiger Protokolle darstellen und dazu beitragen, geeignete Studienendpunkte sowie Fallzahlberechnungen klinischer Studien zu definieren

Einfluss einer neuartigen extrakorporalen Zytokin-Hämoabsorptionstechnik auf die IL-6-Elimination bei septischen Patienten: Eine randomisierte kontrollierte Studie

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

Schädler D¹, Pausch C², Heise D³, Meier-Hellmann A⁴, Brederlau J⁵, Weiler N¹, Marx G⁶, Putensen C⁷, Spies C⁸, Jörres A⁹, Quintel M³, Engel C², Kellum JA¹⁰, Kuhlmann MK¹¹

¹Abteilung für Anästhesie & Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Deutschland

²⁻¹⁰Abteilungen aus Platzgründen nicht aufgeführt

¹¹Abteilung für Nephrologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Deutschland

PLoS One. 2017 Oct 30;12(10):e0187015

Zusammenfassung

Diese randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Studie, die zwischen 2008 und 2011 durchgeführt wurde, 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. Die Studie wurde geplant und darauf ausgerichtet, die Sicherheit und Wirksamkeit hinsichtlich der Entfernung von Zytokinen zu zeigen. Die Studie konnte keine Unterschiede in den systemischen Plasma-Interleukin (IL)-6-Spiegeln am Tag 7 zwischen den beiden Gruppen (n = 75; p = 0,15) nachweisen, obwohl eine signifikante IL-6-Eliminierung mit durchschnittlich 5 bis 18 % pro Blutdurchlauf während der Behandlung zu beobachten war. 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 wesentlich höher (31,9 %) als in der Kontrollgruppe (16,3 %), was auf eine höhere Krankheitsschwere bei Patienten in der Behandlungsgruppe hindeutet.

Studiendesign & Patientenkollektiv

- Randomisierte, kontrollierte, Open-Label-Multicenter-Studie, die von 2008 bis 2011 an 10 deutschen Studienstandorten durchgeführt wurde
- Eingeschlossen wurden mechanisch beatmete Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock mit Entwicklung eines akuten Lungenschadens (ALI) oder akuten Lungenversagens (ARDS) innerhalb der letzten 72 Stunden
- Die Patienten wurden randomisiert und entweder mit Standardtherapie plus CytoSorb-Hämoperfusion für 6 Stunden pro Tag, bis zu sieben aufeinander folgende Tagen (Behandlungsgruppe), oder nur mit Standardtherapie (Kontrollgruppe) behandelt
- Die manuelle Randomisierung (Zeitraum von 11 Monaten zur Randomisierung von n = 32 Patienten) wurde auf Empfehlung der unabhängigen Datenüberwachungs- und Sicherheits-Kommission auf ein elektronisches System umgestellt

Behandlung

- In der Behandlungsgruppe wurde der CytoSorb-Adsorber entweder allein im Hämoperfusionsmodus verwendet oder, wenn eine Nierenersatztherapie klinisch indiziert war, prä-Hämofilter in einen konventionellen venös-venösen Hämofiltrationskreislauf (CVVH) oder kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltrationskreislauf (CVVHDF) eingebaut
- Ziel Blutflussraten: 200–250 mL/min
- Antikoagulation: entweder regionale Citratantikoagulation gemäß Krankenhausprotokoll (Ziel-ionisiertes Calcium post-Filter <0,4 mmol/l) oder systemische Heparin-Antikoagulation mit einer angestrebten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von 60–80s bzw. einer aktivierten Gerinnungszeit (ACT) von 180–210s
- Es wurde die Gabe von Antibiotika erst nach der CytoSorb-Behandlung, soweit möglich, empfohlen
- Die Hämoperfusion wurde frühzeitig beendet, wenn die Patienten erfolgreich von der mechanischen Beatmung entwöhnt werden konnten

Messungen

- Primärer Endpunkt: Reduktion der IL-6-Serumkonzentrationen bis Tag 7, wobei am 2. Studientag während der Hämoperfusion für die Analyse der IL-6-Eliminationskinetik fünf zusätzliche Blutproben vor und nach Adsorber entnommen wurden (T0, Behandlungsbeginn; T15, 15 Minuten nach Behandlungsbeginn; T60, 60 Minuten nach Behandlungsbeginn; T180: 180 Minuten nach Behandlungsbeginn; T360: 360 Minuten nach Behandlungsbeginn)
- Sekundäre Endpunkte: Beatmungszeit, 28-Tage-Mortalität, Oxygenierungsindex, P/F-Verhältnis, Multi-Organ-Dysfunktions-Score (MODS), Konzentrationen von Chemokininligand 2 (CCL2), CCL3, Interferon- γ (IFN- γ), IL-1 β , IL-1ra, IL-4, IL-8, IL-10, Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), vaskulärer Endothelwachstumsfaktor (VEGF), CD4 +, T-Zellaktivierung

Ergebnisse

- Insgesamt wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen und davon 97 Patienten analysiert

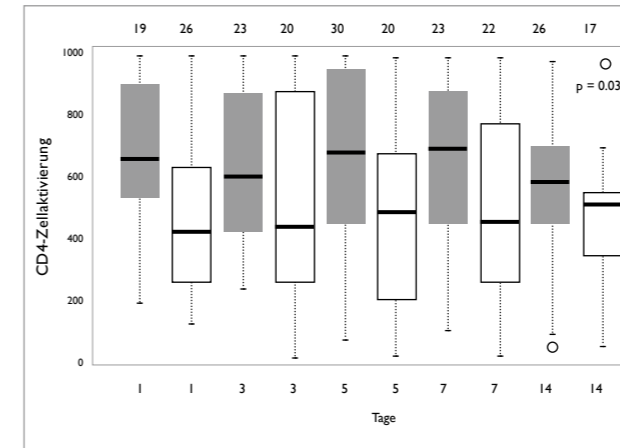


Abb. 1: CD4-Zellaktivierung an verschiedenen Studientagen bei der Kontrollgruppe (graue Kästchen) und Behandlungsgruppe (weiße Kästchen). Werte > 1000 werden mit 1000 bewertet, Werte < 1 als 1. Die Anzahl der verfügbaren Patienten wird in der Kopfzeile jedes Felds ausgewiesen

- Die Mehrzahl der Patienten, die an der Studie teilnahmen, hatten die Diagnose septischer Schock (96 % Kontrolle, 91,5 % Behandlungsgruppe) und ARDS (64 % Kontrolle, 70,2 % Behandlungsgruppe)
- Signifikante IL-6-Eliminierung, durchschnittlich 5 bis 18 % pro Blutpassage gemessen am „Kinetik“-Tag (Tag 2). Die Studie konnte jedoch keine Unterschiede in den systemischen Plasma-IL-6-Spiegeln am Tag 7 zwischen den beiden Gruppen feststellen (n = 75; p = 0,15)
- Es gab ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied in den sekundären Endpunkten wie Multi-Organ-Dysfunktions-Score, der Beatmungszeit und dem Zeitverlauf der Oxygenierung
- Der Anteil der Patienten, der zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Nierenersatztherapie benötigte, war in der Behandlungsgruppe (31,9 %) im Vergleich zur Kontroll-

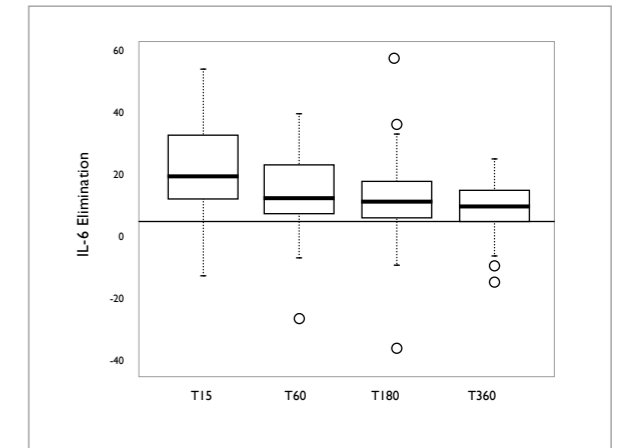


Abb. 2: Eliminierung von Interleukin-6 (berechnet als Differenz zwischen arteriellen und venösen Interleukin-6-Werten) in der Behandlungsgruppe, gemessen am „Kinetik“-Tag (Tag 2), an dem die Interleukin-6-Messungen vor Beginn des Studienintervalls (T0), 15 Minuten (T15), 60 Minuten (T60), 180 Minuten (T180) und 360 Minuten (T360) nach Beginn der Hämoperfusion durchgeführt wurden

- gruppe (16,3 %) wesentlich höher, was auf einen schwereren Krankheitszustand der Patienten in der Behandlungsgruppe hinweist
- Während des Behandlungszeitraums starben sechs Patienten (12,8 %) in der Behandlungsgruppe und fünf (10,0 %) in der Kontrollgruppe (Studie war nicht auf den Endpunkt Sterblichkeit gepowert)
- Nach Adjustierung der Patientenmortalität und Ungleichgewichte in den Patienten-Basismerkmalen konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Hämoperfusion und Mortalität festgestellt werden
- Es wurden keine Unterbrechungen während des Behandlungszeitraums aufgrund eines technischen Versagens des Adsorbers registriert (z. B. kein Clotting)

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Dies ist die erste multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, die den Effekt von CytoSorb in einem Kollektiv von Patienten primär mit septischem Schock, ARDS und Multiorganversagen untersucht
- Das Hauptziel der Studie bestand darin, die Sicherheit und Wirksamkeit des CytoSorb-Adsorbers zu zeigen, wobei beide Studienziele erreicht wurden. Dabei erwies sich CytoSorb als sicher (keine Unterbrechung der Therapie aufgrund technischer Probleme, keine Gerinnungsproblematik, keine signifikanten Auswirkungen auf Albumin, Thrombozyten und Mortalität) und die Anwendung führte zu einer deutlichen Entfernung von IL-6 in einer schwerkranken Patientenpopulation
- Zu erwähnen ist, dass alle Unterschiede im Outcome vor dem Hintergrund der inhomogenen Verteilung der Patienten zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe interpretiert werden müssen, wobei die Patienten in der CytoSorb-Gruppe deutlich kränker waren und bereits beim Einschluss in die Studie ein erhöhtes Risiko des Versterbens aufwiesen (nahezu doppelt so häufiges Vorliegen eines dialysepflichtigen Nierenversagens)
- Zukünftige Studien sollten die Sicherheit des Adsorbers untersuchen und auf die Untersuchung klinischer Endpunkte wie Mortalität gepowert werden

Extrakorporale Zytokin-Eliminierung als Rettungstherapie beim refraktären septischen Schock - eine prospektive Single-Center-Studie

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

Friesecke S¹, Stecher SS¹, Gross S², Felix SB², Nierhaus A³.

¹Abteilung für Innere Medizin B (Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Internistische Intensivmedizin), Universitätsklinikum Greifswald, Ferdinand Sauerbruch Straße, 17475, Greifswald

²DZHK-Deutsches Zentrum für kardiovaskuläre Forschung, Partner-Institut Greifswald, Greifswald, Deutschland

³Abteilung für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

J Artif Organs. 2017 Sep;20(3):252-259.

Zusammenfassung

Zwanzig konsekutive Patienten mit refraktärem septischem Schock (die nicht auf Standardbehandlung ansprachen) wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Die CytoSorb-Behandlung wurde nach $7,8 \pm 3,7$ Stunden Schocktherapie begonnen. Nach der Initiierung der Adsorptionstherapie konnte die Noradrenalin-Dosis nach 6 ($p = 0,03$) und 12 Stunden ($p = 0,001$) signifikant reduziert werden. Eine Schockumkehr wurde bei 13 (65 %) Patienten erreicht; das 28-Tage-Überleben betrug 45 % (vorhergesagte Mortalität mittels SOFA-Score lag bei 80 %). Die Verwendung der CytoSorb-Adsorptionstherapie führte zu einer Schockumkehr in zwei Dritteln dieser besonders schwer zu behandelnden Patienten.

Studiendesign und Patientenkollektiv

- Sepsis ist die häufigste Todesursache auf internistischen Intensivstationen (ITS). Wenn sich die Sepsis zu einem refraktären septischen Schock entwickelt, kann die Mortalität trotz optimaler Therapie 90 - 100 % erreichen
- In dieser Studie wurde die extrakorporale CytoSorb-Adsorption zusätzlich zur Standardtherapie prospektiv bei 20 Patienten mit refraktärem septischem Schock untersucht
- Noradrenalin wurde verabreicht, um einen mittleren arteriellen Druck (MAD) ≥ 65 mmHg zu erreichen. Dobutamin wurde gegeben, wenn der Herzindex (HI) $\leq 3,0$ l/min/m² betrug und Schockzeichen bestanden. Hydrocortison wurde nach Ermessen des behandelnden Arztes verabreicht
- Nierenersatztherapie (Multifiltrate, Fresenius Medical Care, Deutschland) bei akutem Nierenversagen wurde entweder als kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) oder als kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) nach Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt

Behandlung

- Mit der CytoSorb-Therapie wurde nach der Diagnose des refraktären Schocks begonnen
- Durchflussraten wurden mit dem Ziel einer Dialysedosis von 25 ml/kg/h gewählt
- Die Antikoagulation wurde entweder mit Heparin oder Citrat entsprechend dem lokalen Standardverfahren durchgeführt

- Der Adsorber wurde in prä-Filterposition angeschlossen
- Der erste Wechsel wurde innerhalb von 24 Stunden ohne Therapieunterbrechung durchgeführt. Weitere Adsorber-Wechsel lagen im Ermessen der Studienärzte

Messungen

- Noradrenalin Dosen 6 und 12 Stunden nach dem Start von CytoSorb
- Laktat Clearance
- Sequential Organ Function Assessment (SOFA) Scores

Ergebnisse

- Die CytoSorb-Behandlung wurde $7,8 \pm 3,7$ Stunden nach Beginn der Schocktherapie begonnen
- Bei 12 Patienten konnte die Noradrenalin-Dosis während der ersten 6 Stunden der CytoSorb-Behandlung reduziert werden. Ein Patient verstarb innerhalb der ersten 6 Stunden. Bei 5 Patienten begann die Abnahme der Noradrenalin-Dosis 6-12 Stunden nach Beginn der CytoSorb-Adsorption und bei zwei Patienten musste die Noradrenalin-Dosis erhöht werden
- Insgesamt konnte die mittlere Noradrenalin-Dosis nach 6 ($-0,4 \mu\text{g/kg/min}$, $p=0,03$) und 12 Stunden ($-0,6 \mu\text{g/kg/min}$, $p=0,001$) signifikant reduziert werden
- Die Laktat Clearance verbesserte sich deutlich. Die anfänglich hohen IL-6-Konzentrationen konnten ebenfalls reduziert werden. SOFA-Scores am Tag 0, 1 und 2 blieben unverändert
- Antibiotika-Dosen wurden so angepasst, dass zu Beginn der CytoSorb Behandlung und bei jedem Adsorber-Wechsel eine zusätzliche Dosis des verschriebenen Betalactams verabreicht wurde. Für Patienten mit Vancomycin wurde zusätzlich 1 Gramm bei CytoSorb-Beginn gegeben. Nachfolgende Dosen wurden entsprechend der Medikamentenspiegel gesteuert
- Im Mittel wurden $3,0 \pm 1,5$ Adsorber pro Patient verwendet. Zwei Patienten wurden aufgrund des frühen Versterbens mit nur einem Adsorber behandelt

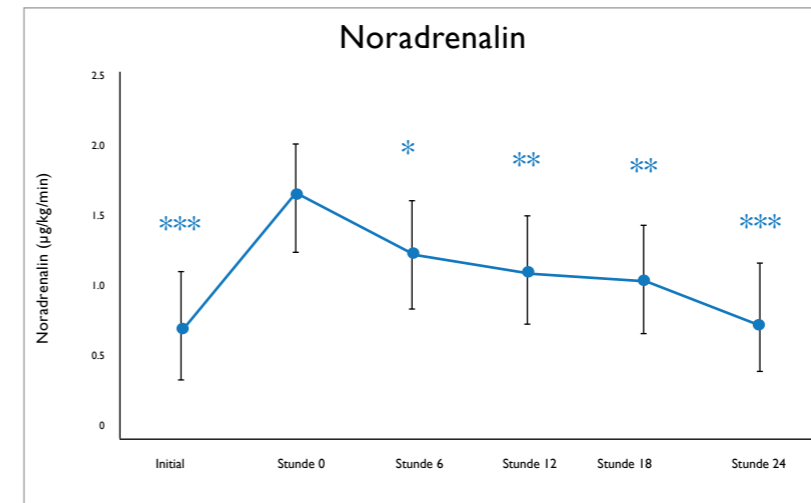


Abb. 1: Noradrenalin dosierungen vor und während der Behandlung mit CytoSorb. Dargestellt sind Mittelwerte mit 95 % CI. Unterschied vs. „Stunde 0“ (CytoSorb-Start): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Initial und bei Beginn $n=20$, Stunde 6, 12 und 18 $n=19$, Stunde 24 $n=18$

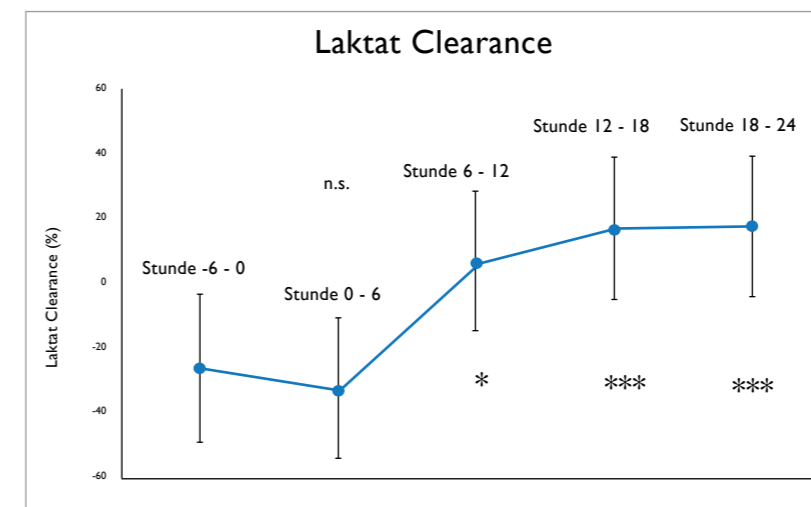


Abb. 2: Laktat Clearance vor und während der Behandlung mit CytoSorb. Dargestellt sind Mittelwerte mit 95 % CI. Unterschied vs. „Stunde -6 -0“ (6 Stunden vor CytoSorb-Start): * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

Patienten Follow-Up

- Eine Schockumkehr wurde bei 13 Patienten (65 %) erreicht, gezeigt durch eine Reduktion der Noradrenalin Dosen und Erhöhung der Laktat Clearance
- Sieben Patienten starben im refraktären Schock. Vier der Schocküberlebenden starben nach Schockumkehr aus anderen Ursachen

- Trotz der sehr hohen vorhergesagten Mortalität der eingeschlossenen Patienten (>80 % gemäß der SOFA-Punktzahl), überlebten 9 Patienten (45 %) die ersten 28 Tage
- Die Zeit bis zur Schockumkehr betrug 167 ± 84 Stunden

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Dies ist die erste prospektive Studie, die den Vorteil der Rettungstherapie mit CytoSorb in einer Gruppe von Patienten mit schwerem septischen Schock, welche nicht mehr auf Standardbehandlung reagieren und in der Regel eine Sterblichkeit von bis zu 100 % aufweisen, zeigt
- Bisher gab es für diese Patienten keine evidenzbasierten therapeutischen Optionen
- Die Verwendung der CytoSorb-Adsorptionstherapie führte zu einer Schockumkehr in zwei Dritteln dieser besonders schwer zu behandelnden Patienten
- Die Laktat Clearance verbesserte sich deutlich
- Die Mortalität war geringer als die vorhergesagte Sterblichkeit (das 28-Tage-Überleben betrug 45 % gegenüber einer vorhergesagten Mortalität gemäß SOFA-Score von >80 %)

Internationales Register über die Verwendung des CytoSorb® Adsorbers bei Intensivpatienten: Studienprotokoll und vorläufige Ergebnisse

[International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients : Study protocol and preliminary results]

Friesecke S¹, Träger K², Schittek GA³, Molnar Z⁴, Bach F⁵, Kogelmann K⁶, Bogdanski R⁷, Weyland A⁸, Nierhaus A⁹, Nestler F¹⁰, Olboeter D¹¹, Tomescu D¹², Jacob D¹³, Haake H¹⁴, Grigoryev E¹⁵, Nitsch M¹⁶, Baumann A¹⁷, Quintel M¹⁸, Schott M¹⁹, Kielstein JT²⁰, Meier-Hellmann A²¹, Born F²², Schumacher U²³, Singer M²⁴, Kellum J²⁵, Brunkhorst FM^{26,27,28}

¹Abteilung und Poliklinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

²⁻²⁷Abteilungen aus Platzgründen nicht aufgeführt

²⁸Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Jena, Deutschland

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® Adsorber Behandlungen. Sepsis war die häufigste Indikation für die Behandlung mit CytoSorb® (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 (IL-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.

Ziel, Design & Patientenkollektiv

- Ziel dieses Registers ist es, die Verwendung von CytoSorb unter realen Bedingungen auf breiter Basis zu erfassen. Dies bedeutet, dass alle CytoSorb-Anwendungen in verschiedenen klinischen Settings und bei allen mit der Technologie behandelten Patienten dokumentiert werden können
- Das Register ist eine nicht-interventionelle Beobachtungsdatenerfassung und dokumentiert relevante Informationen im Zuge der Produktnutzung wie z. B. Diagnose, Begleiterkrankungen, klinischer Verlauf, Behandlung, Begleitmedikation sowie klinische Laborparameter

- Aufgrund der Heterogenität der Patientengruppe kann das Register Subgruppen identifizieren, ihr Risiko-Nutzen-Verhältnis bewerten und das Sicherheitsprofil überprüfen
- Die gesammelten Informationen werden verwendet, um das Wissen über die klinische Effizienz der Technologie zu erweitern, die Qualität der therapeutischen Anwendung zu optimieren und mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit der Verwendung von CytoSorb zu erkennen und umgehend zu handhaben
- Einschlusskriterien: Verwendung von CytoSorb, Alter ≥ 18 Jahre, unterzeichnete Einwilligungserklärung, es gibt keine Ausschlusskriterien
- Patienten werden in folgende Gruppen eingeteilt:
 1. Patienten mit Sepsis und septischem Schock
 2. Patienten, die sich einer Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass unterziehen (präventive und postoperative Anwendung)
 3. Sonstige Indikationen (Leberversagen, akute Pankreatitis, schweres Trauma, starke Verbrennungen, akutes Lungenversagen usw.)
- Die Daten werden von den beauftragten Mitarbeitern der teilnehmenden Zentren erfasst und wenn möglich werden die Daten von jedem Patienten bis zu seiner Entlassung aus dem Krankenhaus aufgezeichnet

Messungen

- Die Datenerhebung erfolgt zu vier Zeitpunkten während des Krankenhausaufenthalts wie folgt:
 - Ausgangswerte, z.B. bei Aufnahme
 - Behandlungsphase mit 2 Untersuchungen - vor und nach CytoSorb Anwendung
 - Abschließende Beurteilung/ Follow-up bei Entlassung aus dem Krankenhaus
- Primärer Endpunkt
 - Unterschied zwischen der durch Scores (APACHE II/ SAPS II, EuroSCORE II) vorhergesagten Sterblichkeit und der tatsächlichen Sterblichkeit innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention
- Sekundäre Endpunkte
 - Organdysfunktion (SOFA Score Unterschiede)

- Konzentration der Biomarker IL-6, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Myoglobin, freies Hämoglobin
- Krankenhaus- und Intensivaufenthalt (Tage)
- Dauer der mechanischen Beatmung (Tage)
- Dauer der Nierenersatztherapie (Tage)
- Dauer der Vasopressortherapie (Tage)

- Zusätzlich wird eine zusammenfassende Beschreibung behandlungsbedingter Komplikationen (Häufigkeit pro Organ/System) und eine Bewertung des Behandlungserfolgs (deskriptiv, Häufigkeitsanalyse) zur Beurteilung der Sicherheit der CytoSorb-Anwendung erstellt
- In der dritten Interimsanalyse wurden die Daten vom Beginn des Registers am 18. Mai 2015 bis zum 24. November 2016 ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt nahmen 122 Zentren aus 22 Ländern am Register teil, von denen 20 Zentren aus vier Ländern Daten von insgesamt 198 Patienten zur Verfügung stellten. Ausgangsdaten lagen bei 191 Patienten vor, Daten von der Behandlungsphase bei 195 Patienten und Follow-up-Daten bei 193 Patienten

Ergebnisse der dritten Interimsanalyse

- Patientencharakteristika
 - 135 (68.2 %) Patienten waren männlich
 - Das Durchschnittsalter betrug 60,3 ± 15,1 Jahre. Patienten mit präventivem CytoSorb-Einsatz in der Herzchirurgie und anderen Indikationen waren etwas jünger (58,6 ± 13,6 bzw. 53,2 ± 7,8) als Patienten mit Sepsis (61,5 ± 14,1), wohingegen Patienten mit postoperativer Anwendung bei Herzoperation etwas älter waren (67,2 ± 12,2)
 - Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen den Indikationsgruppen in Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße
 - Die Mehrheit der Patienten wurde aus nicht-chirurgischen Notfallsituationen (91 [46,0 %]) eingeliefert, 70 Patienten waren chirurgische Notfälle (35,4 %) und 37 (18,7 %) Patienten waren elektiv zur Operation geplant
- Behandlungskennzahlen
 - Die Mehrzahl der Patienten (192 Patienten, 97,0 %) hatte 1 bis fünf CytoSorb-Adsorberanwendungen, mit bis zu 32 verwendeten Adsorbern pro Patient
 - Die mittlere Behandlungsdauer betrug 55,5 ± 83,2 Stunden in der Sepsis-Gruppe (N=134), 8,3 ± 13,8 Stunden bei Patienten mit präventivem Einsatz bei Herzoperationen (N=8), 45,3 ± 23,3 Stunden bei Patienten mit postoperativem Einsatz nach Herzoperationen (N=16) und 60,8 ± 49,8 h bei Patienten mit anderen Indikationen (N=37)
 - Der einzelne Adsorber wurde für 22,2 ± 15,3 h verwendet; die Anwendungsdauer eines einzelnen Adsorbers im System lag zwischen 15 min und 105 h
- Outcome
 - Sepsisgruppe
 - Patienten mit Sepsis waren überwiegend internistische Patienten (71/135) und wiesen ein sehr hohes Mortalitätsrisiko auf, als die CytoSorb-Behandlung begonnen wurde (mittlerer APACHE-II-Score bei 107/135 Patienten: 33,1 ± 8,4)
 - Das mittels APACHE II und SAPS II vorhergesagte Mortalitätsrisiko in der CytoSorb-Gruppe betrug 78 % bzw. 81 %, während die beobachtete Mortalität 65 % betrug

- Die mittleren SOFA-Score Werte waren ebenfalls deutlich erhöht (17,3 ± 3,99) und es gab keine signifikanten Abnahmen der SOFA-Werte nach der Behandlung (17,2 ± 4,8)
- IL-6-Spiegel waren nach der Behandlung deutlich reduziert (Median 5000 pg/ml vor der Behandlung und 289 pg/ml nach der Behandlung)
- Die behandelnden Ärzte bewerteten den Zustand in 45 % als sehr stark/stark verbessert, in 18 % als minimal verbessert und in 29 % als unverändert. Die Entwicklung des Zustands nach CytoSorb wurde bei zwei Patienten (1,5 %) als viel schlechter oder sehr viel schlechter eingestuft
- Herzchirurgie mit kardiopulmonalem Bypass, postoperativ
 - Patienten hatten einen mittleren APACHE II-Score von 22,1 ± 7,3 (16/17 Patienten), mit einer vorhergesagten Mortalität von 31 % und einer beobachteten Mortalität von 29 %
 - Die behandelnden Ärzte bewerteten den Zustand in 53 % als sehr stark/stark verbessert, in 29 % als minimal und in 12 % als nicht verbessert
- Sonstige Indikationen
 - Patienten, die in anderen Indikationen behandelt wurden, wiesen einen mittleren APACHE II-Score von 25,5 ± 8,9 (26/38 Patienten) mit einer prognostizierten Mortalität von 54 % und einer beobachteten Mortalität von 32 % auf
 - Die behandelnden Ärzte bewerteten den Zustand in 58 % als sehr stark/stark verbessert, in 13 % als minimal, in 10 % unverändert und in 3 % als minimal schlechter

Fortsetzung: Internationales Register über die Verwendung des CytoSorb® Adsorbers bei Intensivpatienten: Studienprotokoll und vorläufige Ergebnisse

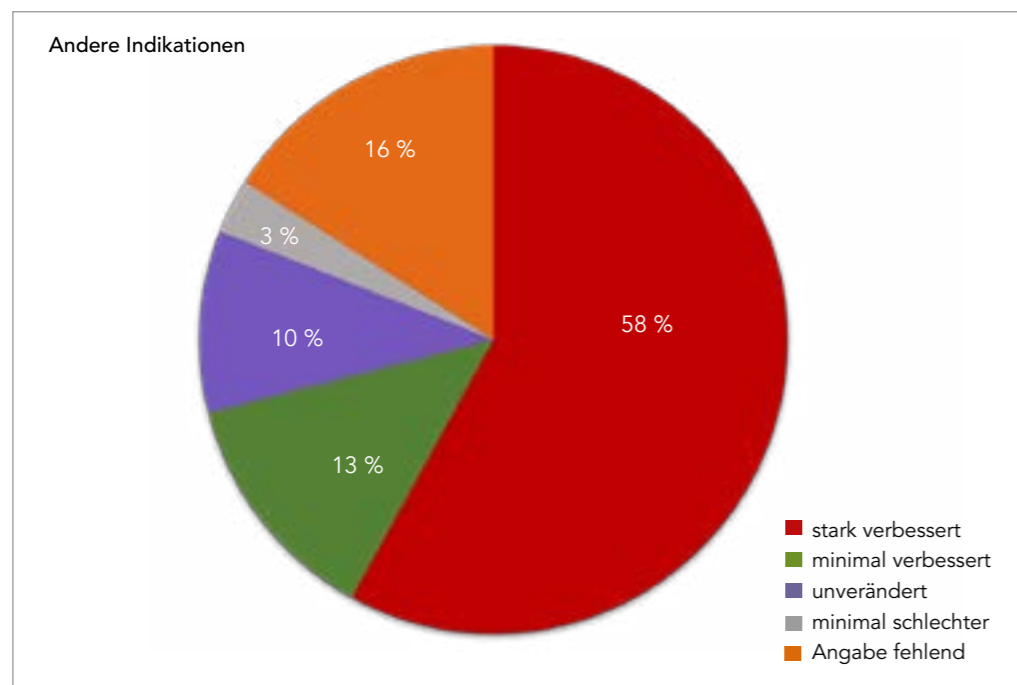
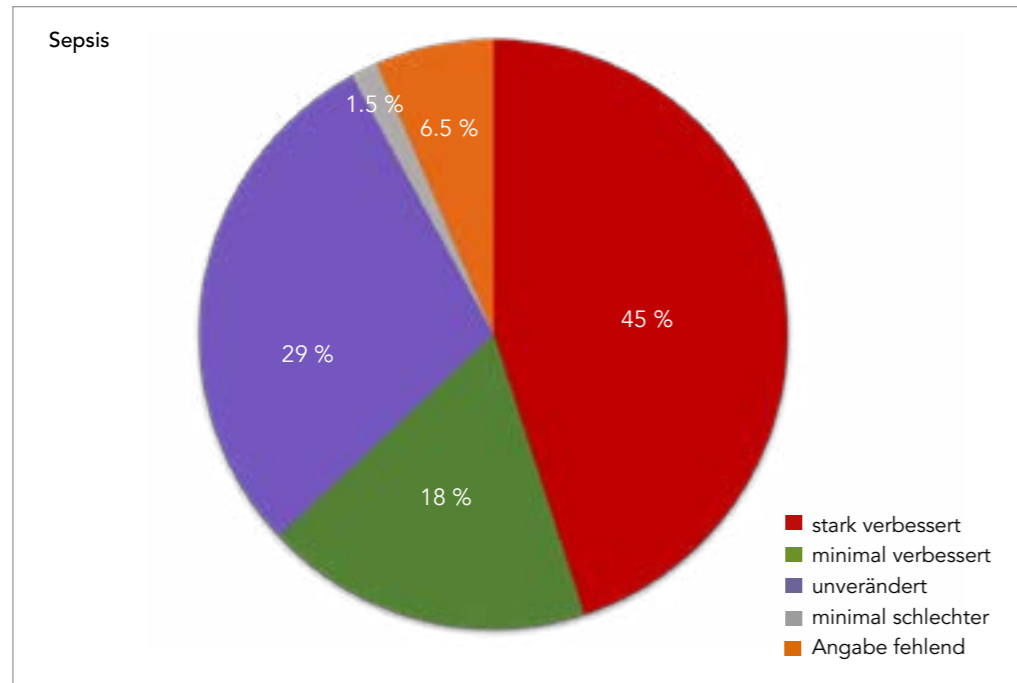


Abb. 1: Subjektive, semiquantitative Bewertung des Behandlungsergebnisses nach Einsatz von CytoSorb

| Parameter | Sepsis / Septischer Schock | | Herzchirurgie präventiv | | Herzchirurgie postoperativ | | Andere Indikationen | |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|---------|-------------------------|-------|----------------------------|--------|-----------------------|--------|
| | Mittel ± Std [Spanne] | N (135) | Mittel ± Std [Spanne] | N (8) | Mittel ± Std [Spanne] | N (17) | Mittel ± Std [Spanne] | N (38) |
| Alter [Jahre] | 61,5 ± 14,1 [22–92] | 135 | 58,6 ± 13,6 [37–77] | 8 | 67,2 ± 1,2 [44–84] | 17 | 53,2 ± 17,8 [21–84] | 38 |
| APACHE II score | 33,1 ± 8,4 [15–52] | 107 | n.a. | – | 22,1 ± 7,3 [2–33] | 16 | 25,5 ± 8,9 [9–51] | 26 |
| APACHE II vorhergesagte Mortalität [%] | 77,6 % ± 20,7 [23–99] | 107 | n.a. | – | 31,4 ± 18,2 [2–72] | 16 | 54,1 ± 29,0 [8–98] | 26 |
| SAPS II score | 74,3 ± 16,8 [29–107] | 74 | n.a. | – | 50,1 ± 13,2 [27–75] | 14 | 61,9 ± 17,7 [30–97] | 20 |
| SAPS II vorhergesagte Mortalität [%] | 81,0 ± 20,3 [10–99] | 74 | n.a. | – | 46,3 ± 23,8 [8–89] | 14 | 65,0 ± 28,0 [11–98] | 20 |
| Anzahl Verstorbene (%) ^b (tatsächliche Mortalität) | 88 (65,2 %) | 135 | 1 (12,5 %) | 8 | 5 (29,4 %) | 17 | 12 (31,6 %) | 38 |

Tabelle 1: Patientencharakteristika sortiert nach Indikation sowie vorhergesagte und tatsächliche Mortalität

^b Patienten mit unbekanntem Outcome bei Studiendatenbankschluss wurden als (noch) lebend gewertet

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Dieser dritte Zwischenbericht unterstreicht die Durchführbarkeit des Registers mit hervorragender Datenqualität und Vollständigkeit aus zwanzig Studienzentren
- Die Ergebnisse müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da die Fallzahlen noch klein sind. Der Schweregrad der Erkrankung ist bemerkenswert hoch und deutet darauf hin, dass die Adsorberbehandlung als eine Ultima ratio Behandlung in lebensbedrohlichen Situationen eingesetzt werden kann
- Die beobachtete Sterblichkeit ist niedriger als vorhergesagt, aber die Zahlen sind zu gering, um daraus Schlussfolgerungen ableiten zu können
- Die Dauer der Behandlung mit einem einzelnen Adsorber war relativ lang und die Blutflussrate war niedrig. Dies sind Faktoren, die möglicherweise verbessert werden können, um die klinische Wirksamkeit des Adsorbers zu erhöhen
- Es gab keine gerätebedingten Nebenwirkungen

Anwendung von Hämoabsorption bei Sepsis-assoziiertem ARDS mit ECMO - Therapie: Eine Fallserie

[Use of hemoabsorption in sepsis-associated ECMO-dependent severe ARDS: A case series]

Kogelmann K¹, Scheller M¹, Drüner M¹, Jarczak D²

¹Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Emden, Deutschland

²Abteilung für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg, Deutschland

Journal of Intensive Care Society 2019; epub

Zusammenfassung

Diese Fallserie beinhaltete sieben aufeinander folgende Patienten, die auf der Intensivstation mit septischem Schock und akutem Lungenversagen (ARDS) aufgenommen wurden und mit einer Kombinationstherapie aus CytoSorb, kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) und veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt wurden. Bei Aufnahme auf die Intensivstation hatten die Patienten einen APACHE II Score von 39 (vorhergesagte Mortalität von 90,8 %). Alle Patienten erhielten mindestens 3 CytoSorb-Behandlungen (im Median 24 Stunden pro Adsorber), die abhängig von ihrem klinischen Ansprechen in den CRRT Kreislauf integriert wurden. Die kombinierte Behandlung dieser Patienten war mit einer signifikanten Stabilisierung der Hämodynamik und einer deutlichen Reduktion der Hyperlaktatämie verbunden. Die Patienten zeigten auch eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der Invasivität der Beatmung. Darüber hinaus nahmen die Erkrankungsschwere sowie die Organdysfunktionen im Verlauf der kombinierten Behandlung deutlich ab, während die beobachtete Mortalität nur halb so hoch war wie über den APACHE II Score vorhergesagt. Die Autoren schlussfolgern, dass CytoSorb eine potenziell vielversprechende Therapieoption für Patienten mit refraktärem ARDS mit ECMO-Therapie im Kontext eines septischen Schocks darstellen könnte. Es gab keine mit der Anwendung von CytoSorb in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse oder Probleme beim Einsatz des Adsorbers in Verbindung mit den beiden zusätzlichen extrakorporalen Therapien.

Patientenkollektiv

- Diese Fallserie beinhaltete sieben aufeinander folgende Patienten, die auf der Intensivstation mit septischem Schock und akutem Lungenversagen (ARDS) aufgenommen wurden
- Einschlusskriterien: bekannte oder vermutete Infektion und Erfüllung folgender Kriterien innerhalb von 24 Stunden: 3 oder mehr Anzeichen einer systemischen Inflammation und eine Sepsis-assoziierte Dysfunktion von mindestens zwei Organen oder Organsystemen. Die Anfangstherapie erfolgte gemäß der Surviving-Sepsis-Guidelines
- Es mussten die Kriterien für ein schweres ARDS gemäß Berlin Definition erfüllt sein. Die anfängliche Beatmung wurde lungenprotektiv durchgeführt, einschließlich Bauchlagerung für mindestens 16 Stunden. Wenn mit den initialen Beatmungseinstellungen der Horowitz-Index nach 24 Stunden nicht über 150 mmHg erhöht werden konnte, wurde eine VV-ECMO indiziert und eingebaut
- Eines der Organversagen musste zwingend ein akutes Nierenversagen mit Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie sein
- Diese Kriterien mussten trotz maximal ausgeschöpfter Standardtherapie einschließlich adäquater Volumentherapie

(gemäß KDIGO-Richtlinien), differenzierter Katecholamintherapie, Antibiotikatherapie höchstens 1 Stunde nach Diagnose septischer Schock und lungenprotektiver Beatmung erfüllt sein

- Wenn der Noradrenalinbedarf auch nach einer zusätzlichen Kortikoidbehandlung nicht sank und der Patient die AKI-Kriterien Stadium II erfüllte (Serumkreatinin das 2,0–2,9-fache des Ausgangswertes, Diurese <0,5 ml/kg/h für ≥ 12 Stunden), wurde mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CRRT) in Kombination mit CytoSorb begonnen

Behandlung

- Die Patienten erhielten mindestens drei Behandlungen mit CytoSorb und zusätzliche Behandlungen je nach Einschätzung des behandelnden Intensivmediziners. Die Adsorber wurden alle 24 Stunden oder aber alle 12 Stunden gewechselt, wenn die Behandlung keinen oder nur einen geringfügigen Effekt zeigte (Verringerung des Katecholaminbedarfs auf <20 % innerhalb der ersten 24 Stunden der CytoSorb-Anwendung)
- CytoSorb wurde nicht direkt in den VV-ECMO-Kreislauf eingebaut, sondern nur in Verbindung mit einem separaten CRRT-Kreislauf eingesetzt, der im CVVHD-Modus betrieben wurde (Multifiltrate CiCa, AV1000 Fresenius Medical Care)
- Die Anzahl der CytoSorb-Behandlungen betrug im Median 3 (Bereich 3-7), die Behandlungsdauer pro Adsorber im Median 24 Stunden
- Blutfluss: 100-150 ml/min
- Antikoagulation: Citrat
- CytoSorb Adsorber Position: prä-Hämofilter

Messungen

- SAPS-2-Score, SOFA-Score, Noradrenalinbedarf zur Erzielung eines bestimmten mittleren arteriellen Drucks (MAD), Laktatwerte und Beatmungsparameter (PEEP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, P_{max}) vor und nach Abschluss der CytoSorb-Behandlung
- Katecholamin-freie Tage (im Verhältnis zu den Intensivtagen)
- Dauer der extrakorporalen Organunterstützungsverfahren (mechanische Beatmung, CRRT und VV-ECMO-Tage)
- Als Outcome-Parameter wurden die Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer, das 28-Tage-Überleben sowie die Überlebensrate in der Klinik erfasst
- Sicherheit, Nebenwirkungen, technische Umsetzbarkeit

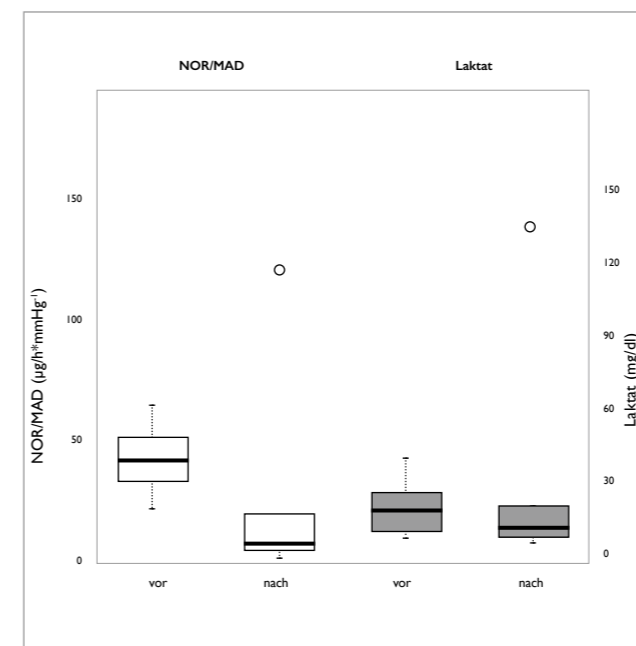
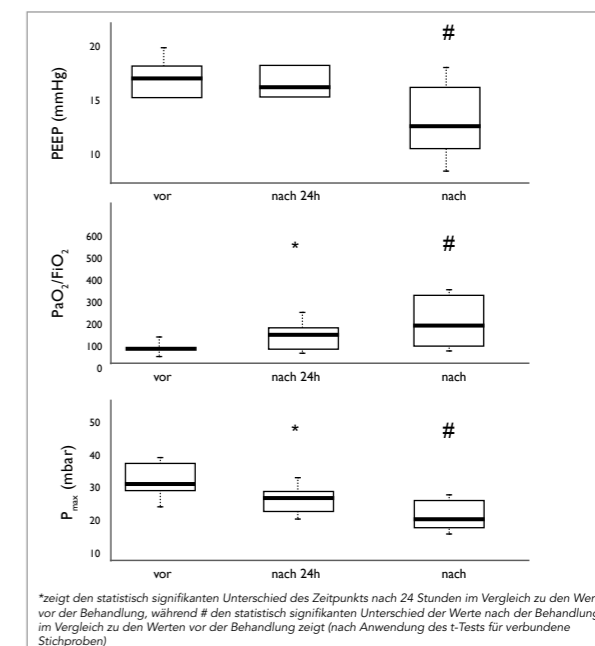


Abb. 1: Einfluss der CytoSorb-Hämoabsorption auf die Hämodynamik und die Blutlaktatspiegel. Noradrenalinbedarf zur Erzielung eines bestimmten MAD ($\text{mg/h} \cdot \text{mmHg}^{-1}$) vor und nach sowie Blutlaktat (mg/dl) vor und nach Behandlung.



*Zeigt den statistisch signifikanten Unterschied des Zeitpunkts nach 24 Stunden im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung, während # den statistisch signifikanten Unterschied der Werte nach der Behandlung im Vergleich zu den Werten vor der Behandlung zeigt (nach Anwendung des t-Tests für verbundene Stichproben)

Abb. 2: Einfluss der CytoSorb-Hämoabsorption auf Beatmungs- und Lungenfunktionsparameter. Verlauf der Beatmungs- und Lungenfunktionsparameter (PEEP, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, P_{max}) vor, während (24 h) und nach der Behandlung. Punkte repräsentieren Ausreißer.

Ergebnisse

- Ausgewertet wurden die Daten von sieben konsekutiven Patienten mit Sepsis internistischer Ätiologie (hauptsächlich Pneumonie), die mit einer Kombinationstherapie aus CytoSorb, CRRT und ECMO behandelt wurden und die Einschlusskriterien erfüllten
- Bei Aufnahme auf die Intensivstation betrug der mittlere APACHE II Score 39, was einer vorhergesagten Mortalität von 90,8 % entsprach. Beim Vergleich der Werte vor und nach Behandlung zeigte sich ein Rückgang des SAPS II (12,2 %) und des SOFA-Scores (14,3 %)
- Deutliche Stabilisierung der Hämodynamik, wie durch einen deutlichen Rückgang des Katecholaminbedarfs von einem Median von 41,6 vor der Behandlung auf 8 $\text{mg/h} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ nach Behandlung (81 % Reduktion) gezeigt werden konnte
- Senkung der Blutlaktatspiegel um 36 % im Vergleich der Medianwerte vor (22 mg/dl) und nach (14 mg/dl) Behandlung
- Reduzierung des PEEP um 30 % beim Vergleich der vor- und nach-Behandlungswerte (von einem Median von 17 auf

12 $\text{cm H}_2\text{O}$). Erhöhung des Horowitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) um 117 % (prä 89 mmHg auf post 194 mmHg). P_{max} wurde von einem Median von 32 auf 22 mbar (32 %) reduziert

- Die beobachtete Mortalität (42,85 %, 3 von 7 Patienten) war etwa halb so hoch wie über den APACHE II Score (90,8 %) vorhergesagt
- Keine CytoSorb-assoziierten unerwünschten Ereignisse oder Probleme beim Betrieb des Adsorbers in Verbindung mit den beiden zusätzlichen extrakorporalen Kreisläufen

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Dies ist die erste Fallserie zur Anwendung der CytoSorb-Therapie bei kritisch kranken Patienten mit septischem Schock, ARDS sowie Notwendigkeit zur VV-ECMO- und Nierenersatztherapie
- Die kombinierte Behandlung war mit einer signifikanten Stabilisierung der Hämodynamik, einer deutlichen Reduktion der Hyperlaktämie und einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion sowie der Invasivität der Beatmung verbunden
- Der Schweregrad der Erkrankung und die Anzahl an Organdysfunktionen nahmen im Verlauf der kombinierten Behandlung deutlich ab, während die beobachtete Mortalität nur halb so hoch war wie mittels APACHE II vorhergesagt
- CytoSorb könnte daher eine potenziell vielversprechende Therapieoption für Patienten mit refraktärem ARDS mit ECMO-Therapie im Kontext eines septischen Schocks darstellen, was jedoch in gut konzipierten zukünftigen Studien validiert werden muss

Blutreinigung mit CytoSorb bei kritisch kranken Patienten: Vorläufige Erfahrungen eines einzelnen Zentrums

[Blood Purification With CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience]

Calabrò MG¹, Febres D¹, Recca G¹, Lembo R¹, Fominskiy E¹, Scandroglio AM¹, Zangrillo A^{1,2}, Pappalardo F^{1,2}
¹Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, IRCCS San Raffaele wissenschaftliches Institut, Mailand, Italien
²Vita-Salute San Raffaele Universität Mailand, Mailand, Italien
Artif Organs 2019; 43(2): 189 - 194

Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Fallserie an 40 herzchirurgischen Patienten mit Multiorganversagen wurde die Anwendung der CytoSorb-Therapie, die entweder in den Kreislauf einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) (19 Pat) oder im reinen Hämoperfusionsmodus (21 Pat) eingesetzt wurde, hinsichtlich klinischer Outcomes untersucht. Die Fallserie umfasste Patienten mit kardiogenem Schock (28 Pat), septischem Schock (2 Pat), akutem Lungenversagen (ARDS - 9 Pat) und Leberversagen (1 Pat). 19 Patienten wurden mit einer ECMO behandelt, 11 hatten eine intra-aortale Ballonpumpe (IABP), 9 eine Impella, 6 hatten ein ventrikuläres Unterstützungssystem. Die Patienten erhielten mindestens eine CytoSorb-Behandlung (im Median wurden 2 Adsorber verwendet). Nach der CytoSorb-Behandlung nahmen Gesamt-Bilirubin, Laktat, Kreatinin-Phosphokinase (CPK) und Laktat-Dehydrogenase (LDH) signifikant ab, ebenso wie der vasoaktiv-inotrope Score. Die 30-Tage-Mortalität betrug 55 % und die Intensivsterblichkeit betrug 52,5 %, verglichen mit einer vorhergesagten Intensivsterblichkeit von 80 % gemäß SOFA-Score. Diese Fallserie zeigt, dass die CytoSorb-Behandlung bei kritisch kranken herzchirurgischen Patienten, von denen die meisten einen kardiogenen Schock hatten, effektiv zu einer Senkung von Bilirubin, Laktat, CPK und LDH beiträgt. Es wurden keine gerätebezogenen unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Patientenkollektiv

- Retrospektive Fallserie bei 40 konsekutiven kritisch kranken herzchirurgischen Patienten mit Multiorganversagen (MOF), die mit CytoSorb behandelt wurden
- Die Behandlung wurde nach entsprechender klinischer Beurteilung des behandelnden Arztes unter Einbeziehung des MOF Schweregrades, des Inflammationstatus, des sequential organ failure assessment Scores (SOFA) und des vasoaktiv-inotropen Scores begonnen
- Die Fallserie umfasste Patienten einer kardiochirurgischen Intensivstation mit kardiogenem Schock (28 Pat), septischem Schock (2 Pat), ARDS (9 Pat) und Leberversagen (1 Pat)
- Neunzehn dieser Patienten hatten eine ECMO, 11 eine intra-aortale Ballonpumpe, 9 eine Impella und 6 Patienten hatten ein ventrikuläres Assist-Device, 18 Patienten unterzogen sich einer kontinuierlichen veno-venösen Hämofiltration (CVVH)
- Der SOFA-Score und die erwartete Sterblichkeit zu Studienbeginn betragen 15 bzw. 80 %

Behandlung

- Die CytoSorb-Therapie wurde entweder in Kombi-

nation mit einer ECMO (19 Pat) oder eigenständig im Hämoperfusionsmodus (21 Pat) durchgeführt

- Die Installation in den ECMO-Kreislauf erfolgte über eine Luer-Lock-Verbindung zwischen Oxygenator-Auslass und der venösen Drainage
- Bei Patienten ohne ECMO (Standalone-Hämoperfusion) wurde eine eigene Hämoperfusionspumpe in Kombination mit einem venösen Doppellumen 11 Fr. Katheter verwendet, der in einer zentralen Vene platziert war
- Alle Patienten erhielten mindestens eine CytoSorb-Behandlung, die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 3 Tage und die Anzahl der verwendeten Adsorber betrug im Median 2
- Blutfluss: 150–200 ml/min (bei Standalone-Hämoperfusion)
- CytoSorb Adsorber Wechsel: alle 24 Stunden

Messungen

- Vasoaktiv-inotroper Score (nach 48 h Behandlung vs. Ausgangswert)
- Labordaten (Gesamtbilirubin, Laktat, Creatinphosphokinase (CPK), Laktatdehydrogenase (LDH)) wurden täglich während des Aufenthalts auf Intensivstation erhoben und die Spitzenwerte mit den zum Ende der CytoSorb-Behandlung gemessenen Werten verglichen
- Krankenhaus- und Intensivaufenthalt
- 30-Tage Mortalität, Intensivsterblichkeit
- Sicherheit, Nebenwirkungen, technische Machbarkeit

Ergebnisse

- Signifikante Reduktion des vasoaktiv-inotropen Scores nach 48 Stunden Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert (20 vs. 10)
- Die Werte für Gesamtbilirubin, Laktat, CPK und LDH waren nach der CytoSorb-Behandlung signifikant niedriger. Bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin <10 mg/dl kam es zu keiner Abnahme der Bilirubinwerte, während bei Patienten mit Gesamtbilirubinspiegeln von ≥10 mg/dl die Werte des gesamten, direkten als auch indirekten Bilirubins signifikant gesenkt werden konnten
- Der Krankenhausaufenthalt betrug 37 ± 36 Tage und der Aufenthalt auf Intensivstation 18 ± 16 Tage
- Insgesamt verstarben acht Patienten während der CytoSorb-Behandlung, was einer 30-Tage Mortalität von 55 % und einer Intensivsterblichkeit von 52,5 % entspricht (im Vergleich zur erwarteten Sterblichkeit von 80 %)
- Es wurden keine gerätebezogenen Nebenwirkungen beobachtet

| Werte | Ausgangswert | Ende der Behandlung | p-Wert |
|------------------------------|--------------|---------------------|--------|
| Gesamtbilirubin (mg/dl) | 17,1 ± 5,0 | 10,8 ± 5,3 | 0,002 |
| Direktes Bilirubin (mg/dl) | 14,1 ± 4,7 | 8,9 ± 4,2 | 0,003 |
| Indirektes Bilirubin (mg/dl) | 3,0 ± 1,8 | 1,8 ± 1,2 | 0,040 |

Tabelle 1: Laborwerte von 16 Patienten mit einem Gesamtbilirubin ≥ 10 mg/dl

| Werte | Ausgangswert | Ende der Behandlung | p-Wert |
|-------------------------|-----------------|---------------------|--------|
| Gesamtbilirubin (mg/dl) | 11,6 ± 9,2 | 6,8 ± 5,1 | 0,005 |
| Laktat (mmol/L) | 12,1 ± 8,7 | 2,9 ± 2,5 | <0,001 |
| CPK (U/L) | 2416 (670–8615) | 281 (44–2769) | <0,001 |
| LDH (U/L) | 1230 (860–3157) | 787 (536–1148) | <0,001 |

Tabelle 2: Spitzenwerte und Werte zu Behandlungsende - CPK, Kreatinphosphokinase; LDH, Laktatdehydrogenase

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Bei dieser Publikation handelt es sich um die bisher größte Fallserie von kritisch kranken Patienten mit MOF (SOFA-Score 15), die mehrere extrakorporale Organunterstützungsverfahren einschließlich CytoSorb erhielten
- Die Ergebnisse legen nahe, dass die Behandlung mit CytoSorb zu einer effektiven Reduktion von Bilirubin, Laktat, CPK und LDH bei kritisch kranken herzchirurgischen Patienten führte, von denen die meisten einen kardiogenen Schock hatten
- Der Wert der CytoSorb-Hämoabsorptionstherapie wird zudem durch in dieser Studie beobachtete klinisch relevante Endpunkte weiter unterstützt, wie etwa der Rückgang des vasoaktiv-inotropen Scores und die niedriger als erwartete Mortalität
- Es besteht dennoch Bedarf an randomisierten kontrollierten Studien, um die potenziellen Vorteile einer Blutreinigung mit CytoSorb bei kritisch kranken Patienten genauer beurteilen zu können

Einfluss von Hämoadsorption zur Zytokinrentfernung bei Pneumokokken- und Meningokokkensepsis

[Effect of hemoadsorption for cytokine removal in pneumococcal and meningococcal sepsis]

Leonardi F¹, De Angelis V¹, Frisardi F¹, Pietrafitta C¹, Riva I², Valetti TM², Broletti V², Marchesi G², Menato L³, Nani R³, Marson F³, Fabbris M³, Cabrini L⁴, Colombo S⁴, Zangrillo A⁴, Coniglio C⁵, Gordini G⁵, Stalteri L⁶, Giuliani G⁶, Dalmastrì V⁶, La Manna G⁶

¹Intensivstation, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Rom, Italien

²Intensivstation 3, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italien

³Intensivstation, Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana, Presidio Ospedaliero di Treviso, Treviso, Italien

⁴Anästhesie und Intensivstation, IRCSS San Raffaele, Mailand, Italien

⁵Reanimation und lokale Notaufnahme, Maggiore Hospital, Bologna, Italien

⁶Nephrologie, Dialyse und Transplantation, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna, Bologna, Italien

Case Reports in Critical Care 2018; 120561

Zusammenfassung

In dieser Fallserie wurden fünf Patienten mit Pneumokokken- (n=2) oder Meningokokkensepsis (n=3) mit einem CytoSorb-Adsorber zur Zytokinrentfernung behandelt. Bei diesen Patienten gelangen Bakterien in den Blutstrom, proliferieren dort und rufen eine Immun- und Entzündungsreaktion hervor, die sehr schnell zu einem fulminanten septischen Schock führen kann. Diese Bakterien können auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und eine bakterielle Meningitis verursachen. Aufgrund der Schwere des Krankheitsprozesses einschließlich Gerinnungsstörungen, ist ein schlechter Verlauf mit typischerweise notwendigen umfassenden Amputationen von Extremitäten und einer hohen Sterblichkeitsrate bei diesen Patienten nicht ungewöhnlich. Alle Patienten zeigten eine progrediente Stabilisierung der Hämodynamik sowie eine schnelle und deutliche Reduktion der Katecholamindosierungen, eine Stabilisierung der Stoffwechselstörungen und einen geringeren Verlust von Extremitäten als erwartet. Keiner der Patienten verstarb innerhalb der ersten 28 Tage. Bei diesen Patienten schien die Anwendung von CytoSorb zur Zytokinrentfernung eine wirksame und sichere Therapie zur Behandlung ihrer Meningokokken- bzw. Pneumokokken-Erkrankung zu sein und könnte zur Stabilisierung der Patienten und zur Vorbeugung schwerer Folgeerscheinungen beitragen.

Patientenkollektiv

- Bericht über fünf Patienten mit Pneumokokken- (n=2) oder Meningokokken-Sepsis (n=3)
- Alle Patienten wurden empirisch mit Breitbandantibiotika und Steroiden behandelt, ohne dass die Dosierungen angepasst wurden
- Die CytoSorb-Behandlung wurde frühzeitig zwischen 8 und 24 Stunden nach Erstdiagnose begonnen
- Die Therapie wurde fortgesetzt bis der Katecholaminbedarf deutlich abnahm oder ganz sistierte und bis eine klare Abnahme der Laktatspiegel beobachtet wurde

Behandlung

- Die einzelnen Hämoadsorptionsbehandlungen wurden jeweils über eine Dauer von 24 Stunden durchgeführt, mit Ausnahme von zwei Fällen, bei denen das System aufgrund von schweren Gerinnungsstörungen nach 12 Stunden neu aufgebaut werden musste

- Alle CytoSorb-Behandlungen wurden in Kombination mit einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CRRT) durchgeführt
- Blutfluss: 100-180 ml/min
- Dialysatfluss: 30 und 35 ml/kg/h
- Antikoagulation: Citrat

Messungen

- Hämodynamik und Katecholaminbedarf (Adrenalin, Noradrenalin)
- Inflammatorische Mediatoren (Procalcitonin PCT, Interleukin (IL)-6)
- Metabolik (Laktat)
- Verlust von Extremitäten
- 28-Tage Überleben
- Sicherheit, Nebenwirkungen

Ergebnisse

- Alle Patienten zeigten eine zunehmende Stabilisierung der Hämodynamik sowie eine schnelle und deutliche Reduktion der Katecholamindosierungen
- Eindrucksvolle Reduktion von PCT und IL-6 (IL-6 wurde nur bei einem Patienten gemessen)
- Stabilisierung der Metabolik angezeigt durch eine konsistente Abnahme der Laktatwerte
- Auch zeigten alle Patienten eine Stabilisierung der Gerinnungsparameter, was eine Abschwächung des embolisch-septischen Status nahelegt
- Geringerer Extremitätenverlust als erwartet
- Kein Patient verstarb innerhalb der ersten 28 Tage
- Die kombinierte Behandlung mit CRRT und CytoSorb wurde von allen Patienten gut vertragen

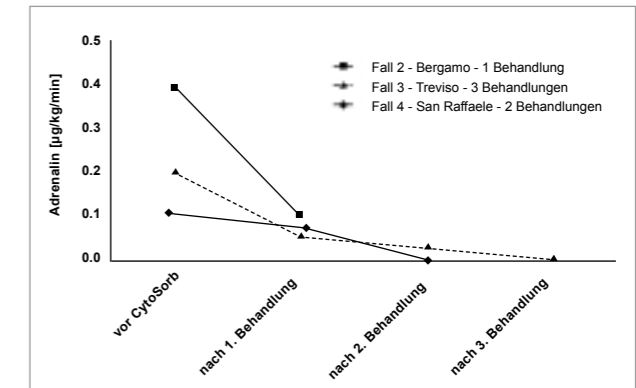
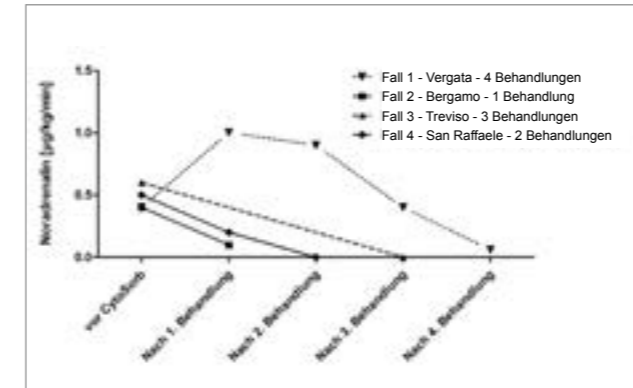


Abb. 1: Verlauf des Noradrenalin- und Adrenalin-Bedarfs während der CytoSorb-Behandlung bei allen behandelten Patienten. Die Werte sind zu Beginn und nach jeder Behandlung bis zur Beendigung der Therapie dargestellt

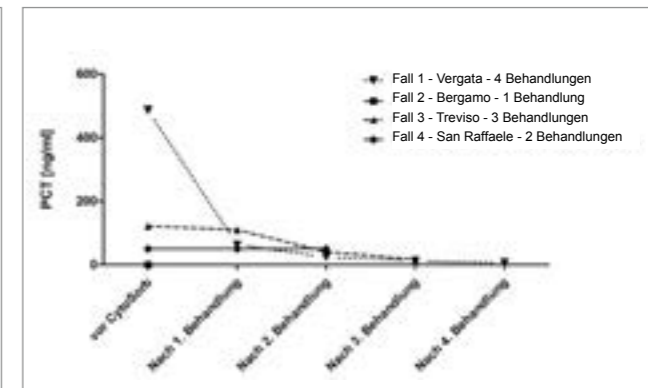
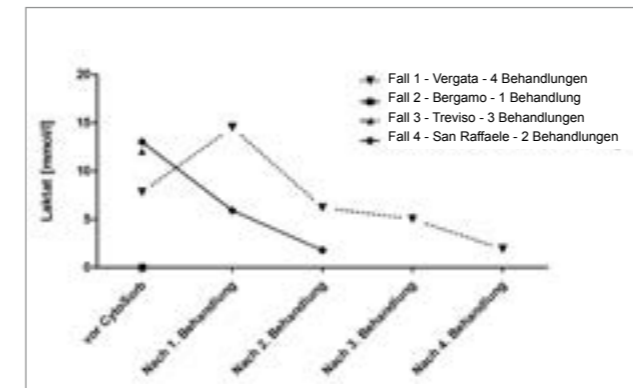


Abbildung 2: Verlauf von Laktat und PCT von allen behandelten Patienten während der CytoSorb-Behandlung. Für Patient 5 werden keine Werte für PCT gezeigt, da diese hier nicht routinemäßig gemessen wurden. Werte werden dargestellt zu Beginn der Behandlung sowie jeweils nach jeder Behandlung bis zum Ende der CytoSorb-Behandlung

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Dies ist der erste Bericht über die erfolgreiche Anwendung einer Hämoadsorptionstherapie zur Zytokin-Entfernung bei einer Gruppe von Patienten mit Meningokokken- und Pneumokokken-Sepsis
- Die Anwendung von CytoSorb schien eine gute und sichere Therapieoption bei der Behandlung von Meningokokken- und Pneumokokkenerkrankungen darzustellen und könnte zu einer Patientenstabilisierung und zur Vorbeugung schwerer Folgeschäden beitragen
- Trotz der häufig auftretenden Gerinnungsstörungen, die oft zu extensiven Amputationen führen, stellten die Autoren fest, dass bei drei Patienten nur ein geringer Verlust von Extremitäten (einige Phalangen und ein Zeh) und bei einem Patienten sogar überhaupt keine Notwendigkeit für eine Amputation bestand
- Nach diesen ersten vielversprechenden Daten ist für die Implementierung in größerem Maßstab zunächst ein solider Effizienznachweis erforderlich

Hämoadsorption mit CytoSorb bei septischen Patienten – Eine Fallserie

[Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients – a case series]

Kogelmann K¹, Jarczak D², Scheller¹, M, Drüner M¹

¹Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Emden, Deutschland

²Abteilung für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg, Deutschland

Crit Care. 2017 Mar 27;21(1):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.

Patientenkollektiv

- Patienten-Einschlusskriterien waren eine nachgewiesene oder vermutete Infektion sowie die Erfüllung der folgenden Kriterien innerhalb von 24 Stunden: Erfüllung von 3 oder mehr SIRS-Kriterien und Sepsis-induzierte Dysfunktion von mindestens zwei Organen oder Organsystemen
- Die initiale Therapie folgte den Surviving-Sepsis-Guidelines. Eines der Organversagen musste ein akutes Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sein
- Diese Kriterien mussten erfüllt sein trotz maximaler Standardtherapie einschließlich einer adäquaten Flüssigkeitstherapie (nach KDIGO-Richtlinien), einer differenzierten Katecholamintherapie einschließlich der Gabe von Noradrenalin zur Erzielung eines mittleren arteriellen Drucks (MAD) > 60 mmHg, Antibiotika höchstens 1 Stunde nach der Diagnose des septischen Schocks und lungenprotektiver Beatmung
- Wenn auch nach einer zusätzlichen Kortikoid-Therapie keine Abnahme der Noradrenalinosis zu verzeichnen war und wenn der Patient ein akutes Nierenversagen mindestens 2. Grades zeigte (Serum-Kreatinin 2,0-2,9-fache Baseline, Urinausscheidung <0,5 ml/kg/h für ≥ 12 Stunden), wurde mit einer Kombination aus kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) und CytoSorb-Therapie begonnen

Behandlung

- Die Patienten erhielten mindestens eine Behandlung mit CytoSorb. Die Adsorber wurden alle 24 Stunden oder alle 12 Stunden gewechselt, wenn die Therapie über einen gewissen Zeitraum keine oder nur eine marginale Wirkung zeigte (definiert als <20 % Abnahme der Katecholaminosis innerhalb von 24 Stunden)

- Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis die Katecholamine ausgeschlichen werden konnten oder es zu einer Umkehr der Schocksituation kam (definiert als ein Rückgang der Katecholaminosis auf 10 % der Anfangsdosis vor Beginn der Behandlung)
- CytoSorb wurde im CVVHD-Modus (Multifiltrate CiCa, AV1000 Fresenius Medical Care) verwendet
- Blutfluss: 100 - 150 ml/min
- Antikoagulation: Citrat
- CytoSorb Adsorber Position: prä-Hämofilter

Messungen

- SAPS-2 Score, SOFA Score, APACHE II Score, Noradrenalinosis um einen gewissen MAD zu erzielen, Laktatspiegel vor und nach jeder CytoSorb Behandlung
- Katecholaminfreie Tage (in Bezug auf den Intensiv-aufenthalt)
- Insgesamt 3 Zeitfenster wurden festgelegt (Zeitverzögerung von der Sepsisdiagnose bis zum Start der CytoSorb-Therapie ≤24 Stunden, zwischen 24 – 48 Stunden oder mehr als 48 Stunden)

Ergebnisse

- 26 konsekutive Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (post-chirurgische; 13, Pneumonie; 13). Patienten hatten einen APACHE II Score von im Median 35 mit einer vorhergesagten Mortalität von 89,9 %. Die tatsächlichen 28-Tage-, Intensiv-, und Krankenhaussterblichkeiten waren jedoch 61,54 %, 73,08 % bzw. 80,77 %
- Anzahl der CytoSorb Behandlungen war im Median 3 (Bereich zwischen 1 – 5)
- Vasopressordosen konnten im Rahmen der Behandlungen um 67 % reduziert werden. Der Prozentsatz katecholaminfreier Tage bei Patienten die ihren Intensiv-aufenthalt überlebten war 68,29 %, Nicht-Überlebende waren lediglich 7,5 % ihres Intensiv-aufenthaltes katecholaminfrei
- Blutlaktatwerte sanken im Vergleich vor und nach Behandlung um 26,4 %
- Sowohl die Vasopressor- als auch die Laktatspiegel zeigten nach der letzten CytoSorb-Behandlung eine anhaltende Reduktion auch über 72 Stunden nach Beendigung der CytoSorb-Therapie hinaus
- SAPS II verringerte sich um 18,1 % und der SOFA Score sank um 4,1 % beim Vergleich der Scores vor und nach der CytoSorb Behandlung (Anzahl der CytoSorb-Behandlungen zwischen 1 und 5)
- Bei 10 Patienten (38,5 %) konnte eine Umkehr des septischen Schockzustandes erreicht werden. Alle Patienten, die bis zum Tag 28 überlebten, zeigten eine Abnahme des Katecholaminbedarfs auf 0 - 29,2 % des

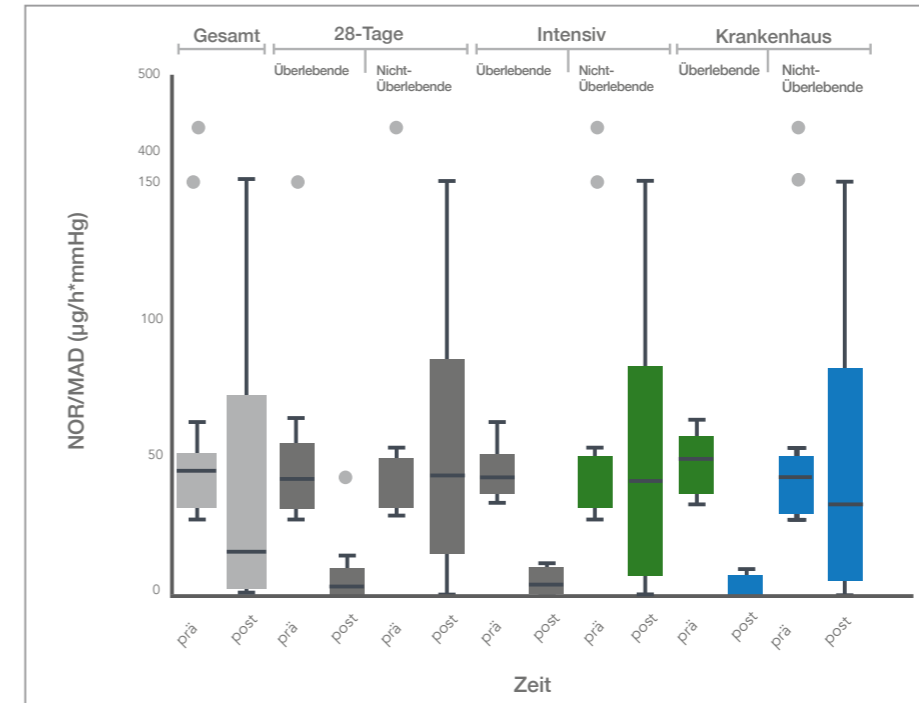


Abbildung 1. Einfluss der CytoSorb Hämoadsorption auf die Hämodynamik im Bezug auf das Überleben.

Die Noradrenalinosis zur Erzielung eines bestimmten MAD ($\mu\text{g}/\text{h} \cdot \text{mmHg}^{-1}$) vor (prä) und nach (post) CytoSorb-Behandlung in der Gesamtpatientenpopulation sowie in 28-Tage-, Intensiv- und Krankenhausüberlebenden. Dargestellt sind Tukey-Boxplots mit gleichen Whisker-Längen von 1,5 IQR für beide Whisker. Punkte repräsentieren Ausreißer.

Niveaus vor Behandlungsbeginn, unabhängig vom Anfangsniveau der Katecholaminosis. Auch das Krankenhausüberleben war in dieser Gruppe höher. Nicht-Überlebende zeigten keine Verringerung der Vasopressordosierungen, auch wenn ihre anfängliche Katecholaminosis niedriger war

Patienten verließen das Krankenhaus lebend, während keiner der Patienten mit einer Verzögerung > 48 Stunden dies tat

- Die Krankenhaussterblichkeit bei post-chirurgischen Patienten die früh behandelt wurden, war 75 % (vorhergesagte Sterblichkeit 93,25 %), während internistische Patienten (mit Pneumonie) mit einem frühen Therapie-start eine Krankenhaussterblichkeit von 60 % aufwiesen (vorhergesagte Sterblichkeit 87 %)

Patienten Follow-Up

- Nicht-Überlebende zeigten eine längere Verzögerung bis zum Beginn der CytoSorb-Therapie (> 48 Stunden), waren älter und zeigten eine schlechtere Antwort auf die Therapie im Bezug auf die Verringerung der Katecholaminosis. Der Beginn der CytoSorb-Therapie bei Krankenhaus-Nicht-Überlebenden war viel später als bei den Überlebenden (36 Stunden vs. 24 Stunden). Alle Intensivstations-Überlebenden bei den früh behandelten

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Dies ist die erste Fallserie, die über den Einsatz der CytoSorb-Therapie bei schwerstkranken Patienten mit septischem Schock bei zwei verschiedenen Sepsisquellen berichtet
- Die Behandlung dieser Patienten mit einer Kombination aus CytoSorb und CVVHD war mit einer deutlichen Stabilisierung der Hämodynamik und einer gleichzeitigen Abnahme der Vasopressordosen assoziiert
- Die tatsächliche Sterblichkeit war niedriger als die über den APACHE II Score vorhergesagte Mortalität. Diese positiven Effekte scheinen bei Patienten, bei denen die Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Diagnose des septischen Schocks begonnen wurde, stärker ausgeprägt zu sein. Die Patienten hatten einen APACHE-II-Score von im Median 35 mit einer prognostizierten Sterblichkeitsrate von 89,9 %. Demgegenüber betrug die tatsächliche 28-Tage-, Intensiv- und Krankenhaus-Mortalität 61,54 %, 73,08 % bzw. 80,77 %
- Daher scheint ein frühzeitiger Beginn der Therapie (vorzugsweise innerhalb von weniger als 24 Stunden nach Beginn des septischen Schocks) mögliche Vorteile in Bezug auf das Überleben zu haben
- Die Behandlung mit CytoSorb war sicher sowie gut verträglich und zeigte keinerlei gerätebezogene Nebenwirkungen während oder nach den Behandlungen

Erste erfolgreiche Hämoadsorptionsbehandlung mit CytoSorb® bei einem septischen pädiatrischen Patienten in Kasachstan: Ein Fallbericht

First successful hemoadsorption using CytoSorb® in a septic pediatric patient in Kazakhstan: A case report

Saparov A¹, Sazonov V^{1,2}, Tobylbaeva Z¹, Isakov S¹, Bekpan A¹, Autilipov D¹, Muratbekova B¹, Manaybekova Z¹, Anikin V¹.

¹Nationales Forschungszentrum für die Gesundheit von Mutter und Kind, Astana, Kasachstan

²Medizinische Fakultät der Universität Nazarbayev, Astana, Kasachstan
Int J Artif Organs 2019; epub

Zusammenfassung

Dies ist die erste CytoSorb-Behandlung in Kasachstan, bei der CytoSorb bei einem 8 Monate alten Patienten mit einem Körpergewicht von 5600 g angewendet wurde. Der in der 34. Schwangerschaftswoche geborene Patient, der aufgrund einer Pneumonie und einer Zytomegalievirus-Infektion bereits im Vorfeld mehrfach stationär aufgenommen worden war, wurde mit erworbener schwerer Larynxstenose, chronischer Trachealkanülierung und Proteinmangelernährung eingeliefert. Er unterzog sich einer Ballondilatation des Kehlkopfes, entwickelte in der Folge jedoch eine Pneumonie mit Lungenversagen sowie bakterielle und fungale Infektionen. Nach einem achttägigen Aufenthalt auf der pädiatrischen Intensivstation mit ausbleibender Besserung des anhaltenden Multiorganversagens, wurde für 36 Stunden eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) zusammen mit CytoSorb gestartet. CytoSorb führte zu einer Verringerung der Entzündungsmarker Interleukin (IL)-6, S100, Procalcitonin und des C-reaktiven Proteins. Gleichzeitig normalisierten sich die Plasmaspiegel von Transaminasen, Kreatinkinase und Troponin. Zum Ende der Behandlung war der Patient hämodynamisch stabil, es waren keine Vasopressoren mehr erforderlich, der Säure-Base-Haushalt stabilisierte sich und der Patient konnte von der mechanischen Beatmung entwöhnt und auf Spontanatmung umgestellt werden. Danach konnte der Patient auf die Normalstation und anschließend nach Hause entlassen werden. Die Autoren schlussfolgern, dass die Behandlung mit CytoSorb bei diesem sehr kleinen pädiatrischen Patienten sicher und gut verträglich war, sich als einfach in der Anwendung gemeinsam mit der CVVHD erwies und seinen praktischen Nutzen als adjuvante Therapie bei Sepsis in derartigen Populationen unter Beweis gestellt hat. Wenngleich der Einsatz von CytoSorb in der pädiatrischen Population derzeit „off label“ ist, dokumentiert der vorliegende Fall den bisher kleinsten in der Peer-Review-Literatur beschriebenen Patienten (5.600 g).

Fallbeschreibung

- Ein 8 Monate alter Patient mit einem Körpergewicht von 5.600 Gramm wurde mit erworbener schwerer Larynxstenose, chronischer Trachealkanülierung und Proteinmangelernährung eingeliefert
- Die Anamnese ergab, dass der Patient in der 34. Schwangerschaftswoche mit einem Gewicht von 2200 g geboren wurde und er aufgrund einer Pneumonie und einer Zytomegalievirus-Infektion in den vergangenen 6 Monaten insgesamt 4-mal in anderen Krankenhäusern stationär aufgenommen worden war
- Am zweiten Tag nach der Aufnahme unterzog er sich einer Ballondilatation des Kehlkopfes unter direkter Laryngoskopie in Suspension gefolgt von der Verabreichung von Cefazolin (75 mg/kg pro Tag) gemäß klinischem Protokoll

- Am folgenden Tag verschlechterte sich der Zustand des Patienten mit Fieber und Atemnot
- Die weitere Untersuchung bestätigte eine bilaterale Pneumonie, Lungenversagen sowie bakterielle und fungale Infektionen (*Burkholderia cepacia* + *Staphylococcus aureus* MRSA + *Candida albicans*), woraufhin eine antibakterielle sowie antimykotische Therapie (Ceftriaxon 100 mg/kg pro Tag, Azithromycin 10 mg/kg pro Tag und Fluconazol intravenös 5 mg/kg) begonnen wurde. Später wurde die bestehende Antibiotikatherapie auf Ciprofloxacin (30 mg/kg pro Tag) und Vancomycin (45 mg/kg pro Tag) umgesetzt, da sich der Zustand des Patienten weiter verschlechterte
- Nach Verlegung auf die pädiatrische Intensivstation (PICU) erhielt er eine prolongierte mechanische Beatmung (APVsimv-Modus, RR 40 pro Minute, VT 38 ml, PEEP 6,0 mmHg, FiO₂ 40 %)
- Trotz intensivmedizinischer Behandlung mit einer Kombination aus hochpotenten antibakteriellen und antimykotischen Medikamenten schritt die Sepsis weiter voran, einhergehend mit zusehends instabilen hämodynamischen Verhältnissen (Blutdruck 42/23 mmHg) und der Notwendigkeit zur Erhöhung der Inotropikagabe mit Dopamin von bis zu 7,5 µg/kg/min
- Der Zustand des Patienten wurde zunehmend kritisch mit fortschreitendem Multiorganversagen und akutem Nierenversagen. Acht Tage nach Verlegung auf die pädiatrische Intensivstation zeigten die Blutuntersuchungen Folgendes: Leukozytose bis auf 103,0×10⁹/l, erhöhte Plasmakonzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP, 336,2 mg/ml), Alanin-Transaminase (ALT, 1118,3 IE/l), Aspartat-Transaminase (AST, 2372,2 IE/l), Harnstoff 17,5 mmol/l, Kreatinin 57,6 µmol/l und Procalcitonin (PCT, 55,7 ng/l), was zu der Entscheidung zum Beginn einer pädiatrischen CVVHD in Kombination mit einer CytoSorb-Hämoadsorption führte

Behandlung

- Eine Behandlung mit CytoSorb für 36 Stunden
- CytoSorb wurde in Kombination mit CRRT (Multifiltrate, Fresenius Medical Care) im CVVHD-Modus verwendet
- Blutfluss: 56 ml/min, Substitutat (als Prädilution) 250 ml/h
- Ultrafiltrationsrate: 30 ml/h
- Antikoagulation: prolongierte Heparinisierung 5–30 IU/kg/h
- CytoSorb Adsorber Position: Der Adsorber wurde mittig in das arterielle zuführende Schlauchsystem und vor dem KitPaed-Filter installiert



Abb. 1: Installation des CytoSorb Adsorbers mittig in das arterielle zuführende Schlauchsystem und vor dem KitPaed-Filter. (1) Luftfalle (2) KitPaed Filter (S—0.2 m2). (3) Ultrafiltrations-Schlauchsystem. (4) Luftfalle. (5) Substitutat. CytoSorb wurde vor dem Filter (2) installiert. Ersatzflüssigkeit wurde als Prädilution gegeben, hinter der Luftfalle (1), vor CytoSorb Installation.

- Spezielles Primingverfahren: Zum Priming des Kreislaufs und zum Test des Systems wurde normale Kochsalzlösung verwendet. Vor dem Anschließen des Geräts an den Patienten wurde die Kochsalzlösung durch eine Erythrozyten-Suspension ersetzt

Messungen

- Hämodynamische Situation
- Inflammatorische Parameter
- Transaminasen, Creatinkinase (CK), Troponin
- Nierenfunktion
- Lungenfunktion
- Säure-Base-Haushalt
- Effekt auf den Elektrolythaushalt

- Gleichzeitig normalisierten sich die Plasmakonzentrationen der Transaminasen sowie der Kreatinkinase (CK) und von Troponin
- Verbesserung der Nierenfunktion mit verbesserter Diurese und Verringerung der Retentionsparameter (Harnstoff, Kreatinin)
- Verbesserung der Lungenfunktion und erfolgreiches Weaning von der mechanischen Beatmung mit Umstellung auf Spontanatmung noch während der CytoSorb Behandlung
- Stabilisierung des Säure-Basen-Haushalts mit einem Anstieg des pH-Werts von 7,05 vor der Behandlung auf 7,35 nach der Behandlung
- Die Behandlung hatte keine negativen Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt des Patienten

Patienten Follow-Up

- Letztendlich wurde der Patient auf die pädiatrische Normalstation verlegt und anschließend aus dem Krankenhaus entlassen

Ergebnisse

- Deutliche Stabilisierung der Hämodynamik (Blutdruck 109/52 mmHg nach 36 Stunden), begleitet von der Möglichkeit zum Absetzen der Vasopressoren zum Ende der Behandlung
- Die Anwendung der CytoSorb-Therapie führte zu einer raschen Reduktion von Entzündungsmediatoren wie Interleukin (IL)-6, S100, PCT und CRP, die nach 36 Stunden im leicht supranormalen Bereich lagen

SCHLUSSFOLGERUNGEN aus diesem Fallbericht

- Die kombinierte Anwendung von CVVHD und CytoSorb war mit einer raschen hämodynamischen und metabolischen Stabilisierung mit gleichzeitiger Reduktion der Vasopressortherapie, einer Verringerung der Entzündungsmediatoren und einer Verbesserung der Nieren- und Lungenfunktion assoziiert
- Die Behandlung mit CytoSorb hat sich als wirksam erwiesen und bewährte sich als vielversprechende adjuvante Therapie für Sepsis und ähnliche Situationen in dieser Population
- CytoSorb war sicher, gut verträglich und einfach anwendbar in Kombination mit CVVHD bei diesem sehr kleinen pädiatrischen Patienten und zeigte keine Nebenwirkungen während oder nach der kombinierten extrakorporalen Therapie

Erfolgreiche Behandlung einer nekrotisierenden Faszitis mit ECLS in Kombination mit Hämoadsorption und kontinuierlicher Nierenersatztherapie

[Successfully treated necrotizing fasciitis using ECLS combined with hemoadsorption device and continuous renal replacement therapy]

Eid M¹, Fouquet O¹, Darreau C², Pierrot M², Kouatchet A², Mercat A², Baufreton C¹

¹Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Angers, Angers, Frankreich

²Intensivstation, Universitätsklinikum Angers, Angers, Frankreich
Int J Artif Organs. 2018 Mar;41(3):178-182

Zusammenfassung

Diese Fallstudie berichtet über einen 41-jährigen Patienten mit nekrotisierender Faszitis und Multiorganversagen. Eine extrakorporale Kreislaufunterstützung (ECLS - veno-arteriell) wurde installiert, um seine Herzinsuffizienz (Auswurfraction 15 %) zusammen mit der Notwendigkeit hoher Katecholamindosen zu kompensieren. Aufgrund eines akuten Nierenversagens wurde zusätzlich eine kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) begonnen. Trotz dieser Behandlungen verschlechterte sich der Zustand des Patienten weiter, so dass parallel zur ECLS und CRRT zusätzlich ein CytoSorb-Adsorber in den Kreislauf integriert wurde. Es wurden zwei aufeinanderfolgende Behandlungen für jeweils 24 Stunden durchgeführt. Nach den zwei Behandlungen konnten die Katecholamine dramatisch reduziert werden und es wurde eine hämodynamische Stabilisierung zusammen mit einer Normalisierung der Laktatazidose und anderer Blutparameter beobachtet. Dieser Fall beschreibt den erfolgreichen kombinierten Einsatz von CytoSorb gemeinsam mit CRRT und ECLS, um die kritische Phase eines septischen Schocks bei einem jungen erwachsenen Patienten mit nekrotisierender Faszitis zu überwinden.

Fallbeschreibung

- Ein zuvor gesunder 41-jähriger Patient wurde in die Notaufnahme eines Sekundärkrankenhauses eingeliefert
- Bereits eine Woche zuvor klagte er über Verdauungsprobleme mit Symptomen wie Übelkeit und Durchfall. Einen Tag vor der Aufnahme hatte der Patient zudem Schmerzen im linken Unterschenkel und eine Schwellung, die sich rasch ausdehnte
- Bei Aufnahme wiesen sowohl klinische als auch radiologische Untersuchungen auf eine akute Infektion der linken unteren Extremität hin und es wurde später eine Infektion mit *Streptococcus pyogenes* (aufgrund einer Hautinfektion entweder infolge eines Hundebisses oder einer Intertrigo) nachgewiesen. Dieser Zustand entwickelte sich zu einer nekrotisierenden Faszitis (Fournier-Gangrän)
- Es wurde mit einer Antibiotikatherapie mit Amoxicillin 3x2 g/Tag, Clindamycin 4x600 mg/Tag und Gentamicin 8 mg/kg/Tag begonnen
- Aufgrund von hämodynamischer Instabilität wurde der Patient auf die Intensivstation verlegt
- Die Vitalfunktionen deuteten mit einem arteriellen Druck von 75/50 mmHg und Tachykardie (135 pro Minute) auf ein hämodynamisches Versagen hin. Der Patient zeigte klinische Anzeichen einer peripheren Hypoperfusion. Die arterielle Blutgasanalyse zeigte einen pH-Wert von 7,39, einen PO₂-Wert von 106 mmHg, einen PCO₂-Wert von 25,7 mmHg, eine Hyperlaktatämie von 4,8 mmol/L und ein Bicarbonat von 15,2 mmol/L

- Er entwickelte ein akutes Nierenversagen mit Kreatininwerten von 109 µmol/L, Natrium von 131 mmol/L und Kalium von 4,4 mmol/L
- Darüber hinaus lag eine Lymphozytopenie mit 200 mm³ vor und die hämatologische Analyse zeigte eine Prothrombinzeit von 55 % (oder 17,4 s) und ein Fibrinogen von 6,13 g/L
- Überdies deuteten erhöhte Kreatininkinase-Spiegel (9.587 U/L) auf eine fortschreitende Rhabdomyolyse hin
- Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient ein Multiorganversagen (kardiovaskulär, pulmonal und renal), wobei das hämodynamische Versagen und die Rhabdomyolyse die bedeutendsten Einschränkungen darstellten
- Eine bettseitige Ultraschalluntersuchung zeigte eine schwere globale linksventrikuläre Dilatation und ein systolisches Pumpversagen mit einer verbleibenden Auswurfraction von 30 % am ersten Tag und 15 % am zweiten Tag an
- Hohe Noradrenalinindosierungen waren erforderlich (von 0,7 µg/kg/min innerhalb von 3 Tagen auf 7 µg/kg/min) und es wurde eine Infusion mit Dobutamin begonnen
- Trotz dieser therapeutischen Maßnahmen verschlechterte sich die systolische Funktion weiter und es wurde an Tag 3 die Entscheidung zur Implantation einer ECLS getroffen
- Der Patient hatte sich trotz ECLS-Therapie mit weiterhin hohen Katecholamindosierungen nicht verbessert (Noradrenalin 5,8 µg/kg/min und Dobutamin 10 µg/kg/min)
- Aufgrund des fortschreitenden Nierenversagens und einer weiteren klinischen Verschlechterung des Patienten wurde mit einer CRRT begonnen und das Ärzteteam entschied sich, 48 Stunden nach dem ersten Start der ECLS-Therapie zusätzlich einen CytoSorb-Adsorber in den innerhalb zum ECLS-Kreislauf angeordneten CRRT-Kreislauf einzubauen

Behandlung

- Zwei aufeinanderfolgende Behandlungen mit CytoSorb wurden für eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Stunden (Tage 5–7) durchgeführt
- CytoSorb wurde in Verbindung mit CRRT im kontinuierlichen veno-venösen Hämodiafiltrationsmodus (CVVHDF) verwendet
- Die CVVHDF wurde in die ECLS integriert, nach der Zentrifugalpumpe für den Blutzufluss und vor dem Oxygenator für den Blutabfluss
- CytoSorb Adsorber Position: prä-Hämofilter

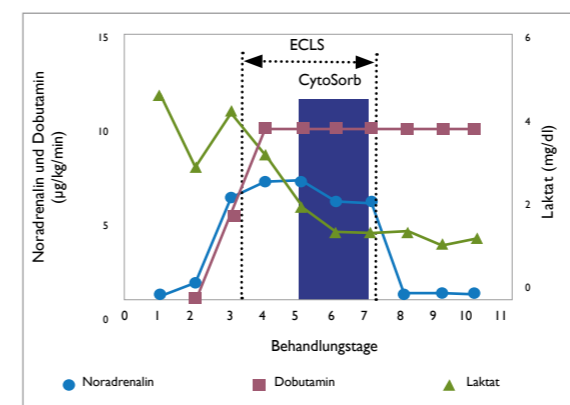


Abb. 1: Verlauf von Noradrenalin, Dobutamin, Laktat vor, während und nach der kombinierten Behandlung mit ECLS und CytoSorb.

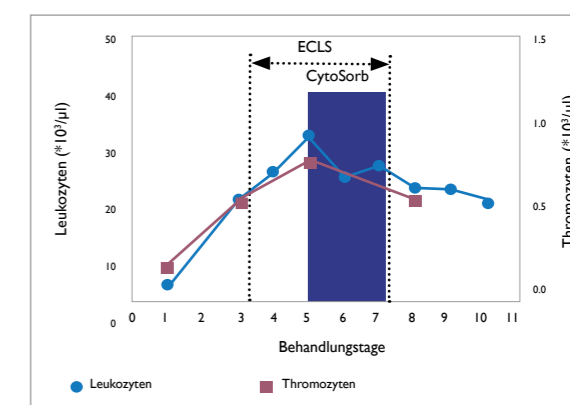


Abb. 2: Verlauf von Leukozyten und Thrombozyten vor, während und nach der kombinierten Behandlung mit ECLS und CytoSorb.

Messungen

- Hämodynamik und Katecholaminbedarf
- Laktat
- Leukozyten und Thrombozyten
- CRP
- Kreatinin und Diurese
- Sicherheit, Nebenwirkungen, technische Machbarkeit

Ergebnisse

- Nach zwei Behandlungen mit kombinierter CytoSorb / CRRT / ECLS-Therapie konnten die Dosierungen von Noradrenalin (von 5,8 auf 0,3 µg/kg/min und später bis auf 0,15 µg/kg/min) und Dobutamin (von 10 auf 5 µg/kg/min) deutlich reduziert werden und wurden schließlich am Tag 13 gänzlich ausgeschlichen
- Die Laktatspiegel sanken während der beiden CytoSorb-Behandlungen von 2,4 auf 1,6 mmol/l
- Die Leukozytose nahm von 31,7 auf 21,7 Gpt/L ab, während die Thrombozyten tendenziell anstiegen
- Abnahme des C-reaktiven Proteins von 464 mg/l an Tag 4 auf 58 mg/l an Tag 8
- Kreatininwerte sanken nach der Behandlung auf 162 µmol/L ab. Der Patient war während der gesamten Akutphase anurisch
- Das Setup war technisch einfach zu handhaben und es wurden keine Nebenwirkungen unter Einsatz des Adsorbers berichtet

Patienten Follow-Up

- Die weitere Zustandsverschlechterung der linken unteren Extremität aufgrund der Streptokokkeninfektion machte mehrere Hautresektionen, eine vakuumassistierte Wundbehandlung und eine hyperbare Sauerstofftherapie erforderlich, um eine Wundheilung zu erreichen
- Eine multifaktorielle periphere Hypoperfusion, die sowohl auf das ECLS-Verfahren als auch auf die hohen Noradrenalinindosierungen zurückzuführen war, führte schließlich zu einer Nekrose der distalen rechten unteren Extremität, was letztendlich eine Amputation auf Höhe der mittleren Tibia erforderlich machte
- Multiple infektiöse Episoden, die alle erfolgreich mit Antibiotika-Therapie behandelt werden konnten
- Ein erster Versuch des ECLS-Weanings wurde am 8. Tag unternommen, der schließlich am 10. Tag erfolgreich war
- Nach Beendigung von CytoSorb, ECLS und CRRT benötigte der Patient zusätzliche Dialysebehandlungen für weitere 25 Tage
- Die Akutphase hielt für 12 Tage an und der Patient verbrachte insgesamt 52 Tage auf der Intensivstation
- Dem Patienten geht es heute gut und er nutzt einen Rollstuhl

SCHLUSSFOLGERUNGEN aus diesem Fallbericht

- Dieser Fall beschreibt die erfolgreiche Anwendung von CytoSorb in Kombination mit CRRT und ECLS zur Überwindung einer kritischen Phase des septischen Schocks bei einem jungen Patienten mit nekrotisierender Faszitis
- Die Kombination der extrakorporalen Unterstützungsverfahren führte zu einer hämodynamischen Verbesserung des Patienten, einer Abnahme des Vasopressor- und Dobutaminbedarfs, einer Reduktion des Laktatspiegels sowie einer fortgesetzten Verbesserung der Blutparameter
- Die Daten legen daher nahe, dass CytoSorb eine wirksame Rettungstherapie bei erwachsenen Patienten mit nekrotisierender Faszitis und assoziiertem septischem Schock darstellen könnte

Einsatz von Hämoadsorption bei einem pädiatrischen Fall eines toxischen Schocksyndroms

[Use of Hemadsorption in a Case of Pediatric Toxic Shock Syndrome]

Berkes A¹, Szikszay E¹, Kappelmayer J², Kerenyi A², Szabo T¹, Ujhelyi L³, Bari K⁴, Balla G^{1,5}, Balla J³

¹Abteilung für Pädiatrie, Universität Debrecen, Debrecen 4012, Ungarn

²Institut für Labormedizin, Universität Debrecen, Debrecen 4012, Ungarn

³Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät, Universität Debrecen, Debrecen 4012, Ungarn

⁴Fresenius Medical Care, NephroCare Universität Debrecen, Debrecen 4012, Ungarn

⁵HAS-UD Forschungsgruppe für Vasculäre Biologie und Myokardiale Pathophysiologie, Ungarische Akademie der Wissenschaften, Debrecen 4012, Ungarn

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.

Fallbeschreibung

- Ein fünfjähriges Mädchen mit Down-Syndrom wurde mit einem entzündeten Bereich rund um einen 2 Tage alten Insektenbiss auf ihrem rechten Bein eingeliefert. Eine Antibiotikatherapie wurde von ihrem behandelnden Hausarzt am Tag zuvor begonnen, jedoch breitete sich die Infektion weiter in Richtung der Leistenregion aus.
- Bei Einlieferung in die Notfallaufnahme zeigten Bluttests eine Leukozytose, Neutrophilie, eine leichte Anämie, normale Thrombozytenwerte und ein erhöhtes CRP (260,98 mg/l) an.
- In den nächsten zwei Tagen verschlechterte sich ihr Zustand so schnell, dass sie mit schwerer, dekompensierter metabolischer Azidose (pH 6,77) auf die Intensivstation verlegt werden musste. Ein septischer Schock wurde diagnostiziert und die Behandlung begonnen (Flüssigkeitsbolus, Sauerstofftherapie, zusätzliche Antibiotika, Dopamin, Dobutamin und Noradrenalin aufgrund ihrer schlechten Herz-Kreislauf-Funktion).
- Zusätzlich wurde Hydrocortison zusammen mit einem Antimykotikum und einer Immunglobulin-Therapie aufgrund vermuteter Immunschwäche verabreicht. Die Patientin musste intubiert und beatmet werden und erhielt zusätzlich eine Plasmaaustauschtherapie.
- Ihre Hautverletzungen breiten sich weiter aus einher-

gehend mit der Entwicklung einer Purpura und Petechien und ein toxisches Schocksyndrom wurde bestätigt. Als die Patientin nach etwa 56 Stunden anurisch wurde, wurde mit einer kontinuierlichen veno-venösen Hämodialyse begonnen. Thrombozytopenie, Anämie und Hypoproteinämie wurden durch die Verabreichung von Blutprodukten unterstützt.

- Ein Adsorber wurde zur Stunde 91 in den Kreislauf installiert.

Behandlung

- CVVHD in Kombination mit CytoSorb
- Antikoagulation mit Citrat
- Behandlung wurde für 72 Stunden durchgeführt

Messungen

- Kardiovaskulärer Status
- Beatmungsparameter
- Pro-inflammatorische und immunmodulatorische Zytokine

Ergebnisse

- Die Behandlung war mit einer schnellen Wiedererlangung der Herz-Kreislauf-Stabilität (niedrigere Vasopressor-Dosen), einer Verbesserung des FiO₂, der Beatmungsdrücke sowie der Atemfrequenz verbunden.
- Darüber hinaus sanken die Plasmawerte wichtiger Laborparameter (siehe Tabelle 1) ebenso wie die Plasmakonzentrationen von proinflammatorischen und immunmodulatorischen Zytokinen (Abbildung 1).
- Die Dämpfung der Entzündungsreaktion korrelierte mit der klinischen Verbesserung. Die Notwendigkeit für einen Thrombozytenersatz sank dramatisch 48 Stunden nachdem mit CytoSorb begonnen wurde und ihre Hautverletzungen begannen sich zurückzubilden.

Patienten Follow Up

- Am 20. Tag entwickelte sich eine Staphylokokken-infektion, die jedoch problemlos behandelt wurde und die Patientin konnte am Tag 25 von der Intensivstation entlassen werden.

| Zeit nach Einlieferung | pH | Laktat [mmol/l] | CRP [mg/l] | PCT [µg/l] | WBC [10 ³ /µl] | Thrombozyten [10 ³ /µl] | Harnstoff [mmol/l] | Kreatinin [µmol/l] | ALT [U/l] | AST [U/l] | LDH [U/l] |
|------------------------|------|-----------------|------------|------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| 0 | 6,42 | 8,6 | 178,7 | 218,4 | 14,97 | 204 | 10,5 | 196 | 38 | 21 | 344 |
| 6. Stunde | | | | | | | | | | | |
| 15. Stunde | 7,35 | 4,4 | 114 | 95,07 | 8,67 | 67 | 11,1 | 134 | - | - | - |
| 42. Stunde | 7,37 | 3,9 | 105,1 | 32,85 | 7,72 | 34 | 17,3 | 147 | - | - | - |
| 63. Stunde | 7,39 | 3,6 | 113,5 | 20,54 | 8,15 | 12 | 24,3 | 210 | - | - | - |
| 67. Stunde | | | | | | | | | | | |
| 69. Stunde | 7,39 | 4,2 | 87,46 | 19,02 | 6,96 | 21 | 26,4 | 223 | 270 | 150 | 887 |
| 78. Stunde | | | | | | | | | | | |
| 91. Stunde | 7,41 | 1,9 | 50,5 | 4,06 | 1,91 | 5 | 18,8 | 163 | 214 | 101 | 554 |
| 133. Stunde | 7,47 | 1,5 | 87,46 | 3,33 | 4,31 | 5 | 12,8 | 98 | 274 | 146 | 676 |
| 150. Stunde | | | | | | | | | | | |
| 212. Stunde | 7,39 | 0,7 | 76,01 | 2,8 | 3,78 | 20 | 7,6 | 78 | 78 | 94 | 587 |

CRP - C-reaktives Protein, PCT - Procalcitonin, WBC - Leukozyten, ALT - Alanin-Aminotransferase, AST - Aspartat-Aminotransferase, LDH - Laktatdehydrogenase,

IVIG - Immunglobuline intravenös, CVVHD - kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse. Normwerte der Laborergebnisse bereitgestellt durch das Prüfinstitut:

Laktat: 0,5–2,2 mmol/L, CRP: <2,2 mg/L, PCT: 0,5 µg/L, WBC: 4,5–11,5G/L, Thrombozyten: 150–500 G/L, Harnstoff: 1,8–6,4 mmol/L, Kreatinin: 18–53 mmol/L, ALT: <40 U/L, AST: <40 U/L und LDH: <340 U/L.

Tabelle 1. Laborchemische Parameter im Verlauf multipler immunmodulatorischer Therapien einschließlich CVVHD+CytoSorb.

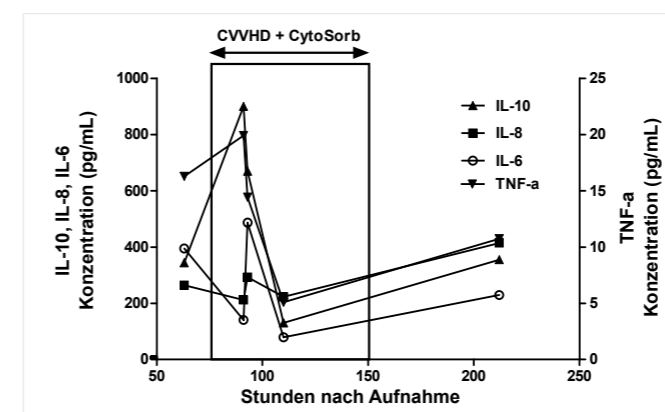


Abb. 1: Verlauf pro-inflammatorischer und immunmodulatorischer Zytokine vor, während und nach der kombinierten CVVHD + CytoSorb-Behandlung.

SCHLUSSFOLGERUNGEN aus diesem Fallbericht

- Nachdem diverse immunmodulatorischen Therapien fehlgeschlagen, war die CytoSorb-Behandlung bei dieser pädiatrischen Patientin mit toxischem Schocksyndrom mit einer raschen und signifikanten Stabilisierung des Patientenzustandes (hämodynamisch, respiratorisch, inflammatorisch) innerhalb von Stunden nach Therapiebeginn verbunden.
- Die Notwendigkeit für Thrombozytenersatz sank drastisch und der diffuse Hautausschlag, die Purpura und Petechien verschwanden.
- Die Behandlung erwies sich als unkompliziert und gut verträglich.
- CytoSorb könnte daher künftig eine Rolle bei der klinischen Behandlung des toxischen Schocksyndroms spielen.

Effekt von extrakorporaler Zytokinentfernung auf die vaskuläre Barrierefunktion bei einem Patienten mit septischem Schock

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

David S¹, Thamm K¹, Schmidt BM¹, Falk CS², Kielstein JT¹

¹Zentrum Innere Medizin, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

²Institut für Transplantationsimmunologie, IFB-Tx, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland

J Intensive Care 2017; 21(5):12

Kurzzusammenfassung

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.

Fallbeschreibung

- 32-jährige Patientin wurde mit bereits 4-Tage andauerndem Fieber, Unwohlsein und Husten bewusstlos und hypoxisch vom Notfallteam aufgefunden
- Die Patientin wurde erfolgreich wiederbelebt und nach initialer Behandlung in einem lokalen Krankenhaus in die Klinik der Autoren transferiert, um hier aufgrund ihrer Influenza-Pneumonie, die ein Lungenversagen sowie ein schweres ARDS verursacht hatten, eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zu installieren
- Sie hatte ebenfalls einen Abszess an ihrer linken Brust, der mit *Escherichia coli* Bakterien besiedelt war
- Aufgrund einer Sepsis (C-reaktives Protein (CRP) 222 mg/L, Procalcitonin (PCT) 81,2 µg/L) und begleitender akuter Nierenschädigung (AKI) benötigte die Patientin zusätzliche Organunterstützung in Form einer kontinuierlichen venösen Hämodialyse (CVVHD)
- SOFA Score war 18
- Die Patientin verblieb trotz eines breiten anti-infektiven

Dosierungsschemas, einer adäquaten Flüssigkeitstherapie sowie hoher Dosen von Katecholaminen 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, wie er häufig bei Patienten mit toxischem Schocksyndrom beobachtet wird
- Aus diesem Grund wurde zusätzlich ein CytoSorb Adsorber in den CVVHD Kreislauf installiert

Behandlung

- Eine Behandlung mit CytoSorb über 24 Stunden
- CytoSorb wurde in Kombination mit CRRT im CVVHD Modus verwendet

Messungen

- Katecholamindosierung und Hämodynamik
- Serumkonzentrationen von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren (IL-1a, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, FGF, GM-CSF, CXCL10 (IP-10), CCL2 (MCP-1), CCL4 (MIP-1b), PDGF-bb, RANTES, TNF-a, VEGF)
- Kreatinin, Laktat
- Antibiotikaspiegel
- Stimulation von endothelialen Zellen mit Plasma von gesunden Kontrollpatienten und dem der Patientin mit septischem Schock (prä- und post CytoSorb-Therapie)
- Transendotheliale elektrische Widerstandsmessungen um die Konsequenzen der inter-zellulären Gaps auf die funktionelle Permeabilität objektiv zu quantifizieren

Ergebnisse

- Verbesserte hämodynamische Stabilität im Rahmen der Zytokinentfernung - nach 24 Stunden Behandlung konnte der mittlere arterielle Druck (MAD) über 65 mmHg aufrechterhalten werden bei gleichzeitig deutlich reduziertem Vasopressorenbedarf, was nun auch den Entzug von Volumen mittels Ultrafiltration ermöglichte
- Noradrenalin Dosen konnten reduziert werden von initial 0,40 auf 0,09 µg/kg/min nach 24 Stunden Behandlung (Reduktion bis auf 0,11 µg/kg/min sogar innerhalb der ersten 12 Stunden)
- Im Laufe der Einzelbehandlung konnte Kreatinin von 242 auf 70 µmol/l und Laktat von 3,1 auf 0,9 mmol/L gesenkt werden

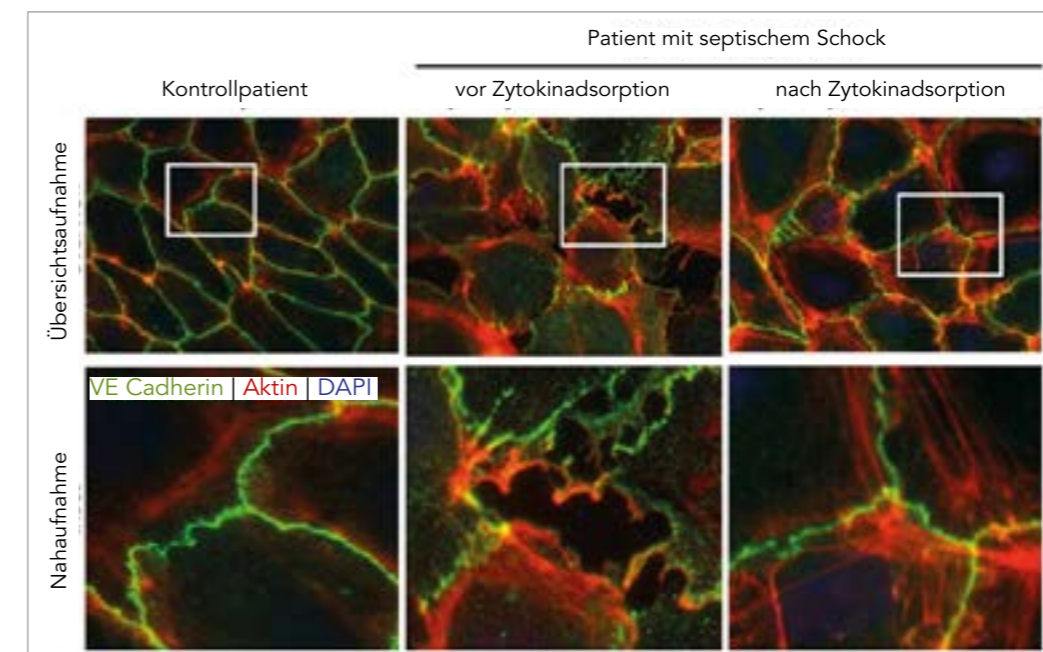


Abb. 1: Endothelialer Phänotyp in Bezug auf die Barrierefunktion. Fluoreszenz-Immunozytochemie-Färbung für vaskuläres endotheliales (VE)-Cadherin (grün), F-Aktin (rot) wurde an konfluenten humanen Nabelvenen-Endothelzellen (HUVECs), durchgeführt. Die Zellen wurden für 30 min mit Medium, ergänzt mit 5 % Serum aus einer Patienten mit septischem Schock vor (zweite Reihe) und nach Zytokinentfernung (dritte Reihe) behandelt; 5 % gesundes Humanserum als Kontrolle (1. Reihe). Maßstab 10 µm

- Signifikante Entfernung aller gemessenen Zytokine und Chemokine (außer IL13)
- Messungen der Wirkstoffkonzentrationen von Antibiotika beim Vergleich vor und nach CytoSorb zeigten eine deutliche Reduktion für Meropenem und Piperacillin sowie eine geringe Reduktion von Clindamycin
- Bei der Behandlung von Endothelzellen mit dem Serum aus der septischen Patienten vor der CytoSorb-Behandlung zeigten sich strukturelle Veränderungen mit einer Zunahme der Permeabilität, was als zelluläres Korrelat für das klinische „vaskuläre Leakage-Syndrom“ gedeutet wird, während Zellen, die mit dem Serum desselben Patienten nach CytoSorb-Behandlung stimuliert wurden, annähernd vergleichbar mit Zellen einer gesunden Kontrollperson waren (mit anderen Worten, die Integrität der Endothelzellen war nach CytoSorb-Behandlung wesentlich besser erhalten)

Patienten Follow-Up

- Das Ärzteteam musste aufgrund klinischer und radiologischer Anzeichen einer schweren hypoxischen Hirnschädigung die therapeutische Strategie auf Minimaltherapie umstellen und die Patientin verstarb am folgenden Tag

SCHLUSSFOLGERUNGEN aus diesem Fallbericht

- Extrakorporale Zytokinentfernung mit CytoSorb führte zu einer Stabilisierung des septischen Schocks innerhalb von Stunden
- Dies ist die erste Veröffentlichung, die zeigt, dass eine positive Wirkung von CytoSorb auf die kapilläre Integrität und damit auf die Mikrozirkulation mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann
- Aufgrund der festgestellten Abnahme von Antibiotikaspiegeln empfehlen die Autoren ein gründliches therapeutisches Medikamenten-Monitoring bei septischen Patienten, wenn extrakorporale Techniken mit Entfernungseigenschaften verwendet werden
- Es besteht kein Zweifel, dass dieser Bericht von einem einzigen Patienten lediglich Hypothesen-generierend sein kann, so dass eine zukünftige systematische Studie sehr wünschenswert wäre

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

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

Greil C¹, Roether F², La Rosée P³, Grimbacher B⁴, Duerschmied D⁵, Warnatz K⁴

¹Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

²Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

³Abteilung für Innere Medizin II, Schwarzwald-Baar-Klinikum, Villingen-Schwenningen, Deutschland

⁴Zentrum für chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Deutschland

⁵Universitäts-Herzzentrum Freiburg - Bad Krozingen und Interdisziplinäre Intensivmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Deutschland

Journal of Clinical Immunology 2017; 37(3): 272 – 6

Zusammenfassung

In diesem Letter to the Editor beschreiben die Autoren die Anwendung von CytoSorb bei einem Patienten mit sekundärer hämophagozytotischer Lymphohistiozytose (HLH), verursacht durch einen CTLA-4-Mangel. 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.

Fallbeschreibung

- Der 50-jährige männliche Patient wurde nach anhaltendem Fieber mit systemischem inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) und Multiorganversagen auf die Intensivstation aufgenommen. Er hatte mehrere Monate lang eine Behandlung für CTLA-4 erhalten
- Bei Aufnahme war sein C-reaktives Protein (CRP) 173 mg/l, Procalcitonin (PCT) 14 ng/ml und IL6 bei 5.168 pg/ml. Im Blut, Urin und Bronchialsekret konnten keine Pathogene nachgewiesen werden
- Das Ganzkörper-CT schloss einen infektiösen Fokus aus und eine HLH wurde bestätigt. Der wahrscheinliche Auslöser war eine EBV-Virämie
- Der Patient entwickelte ein oligurisch-anurisches akutes Nierenversagen (Kreatinin Spitzenwert 2,34 mg/dl) das eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration erforderlich machte. Der Patient war koagulopathisch (INR 1,62, PTT 72s) und hatte ein Leberversagen. Die cholestatische Hepatopathie verschlechterte sich (Bilirubin Spitzenwert 35,2 mg/dl). Der Patient wurde aufgrund seines reduzierten Bewusstseinszustands im Rahmen einer Enzephalopathie und wegen eines hypoxisch/hyperkapnischen respiratorischen Versagens intubiert und beatmet
- Aufgrund der sich schnell verschlechternden klinischen Situation mit progredientem Multiorganversagen wurde CytoSorb in den Hämodiafiltrationskreislauf installiert

Behandlung

- Die extrakorporale Therapie wurde für vier Tage fortgesetzt, wobei der CytoSorb-Adsorber alle 24 Stunden ausgetauscht wurde

Messungen

- Inflammatorische Parameter (CRP, PCT, sIL 2-R, IL6), Bilirubin und Laktat

Ergebnisse

- Die Anwendung von CytoSorb führte zu einer unmittelbaren Abnahme der Entzündungsparameter sowie von Bilirubin und Laktat (Abbildung 1)
- Der Patient wurde neun Tage nach Beginn der Behandlung mit CytoSorb auf die Normalstation entlassen

Patienten Follow-Up

- Die histologische Analyse eines nach der Akutphase entfernten Lymphknotens ergab einen retrospektiven Nachweis eines EBV-assoziierten Hodgkin-Lymphoms als wahrscheinlichen Grund für seine sekundäre HLH
- Ein kürzlich durchgeführter 12-Monats-Check bestätigte eine vollständige Remission und einen vollständigen Spenderchimärismus

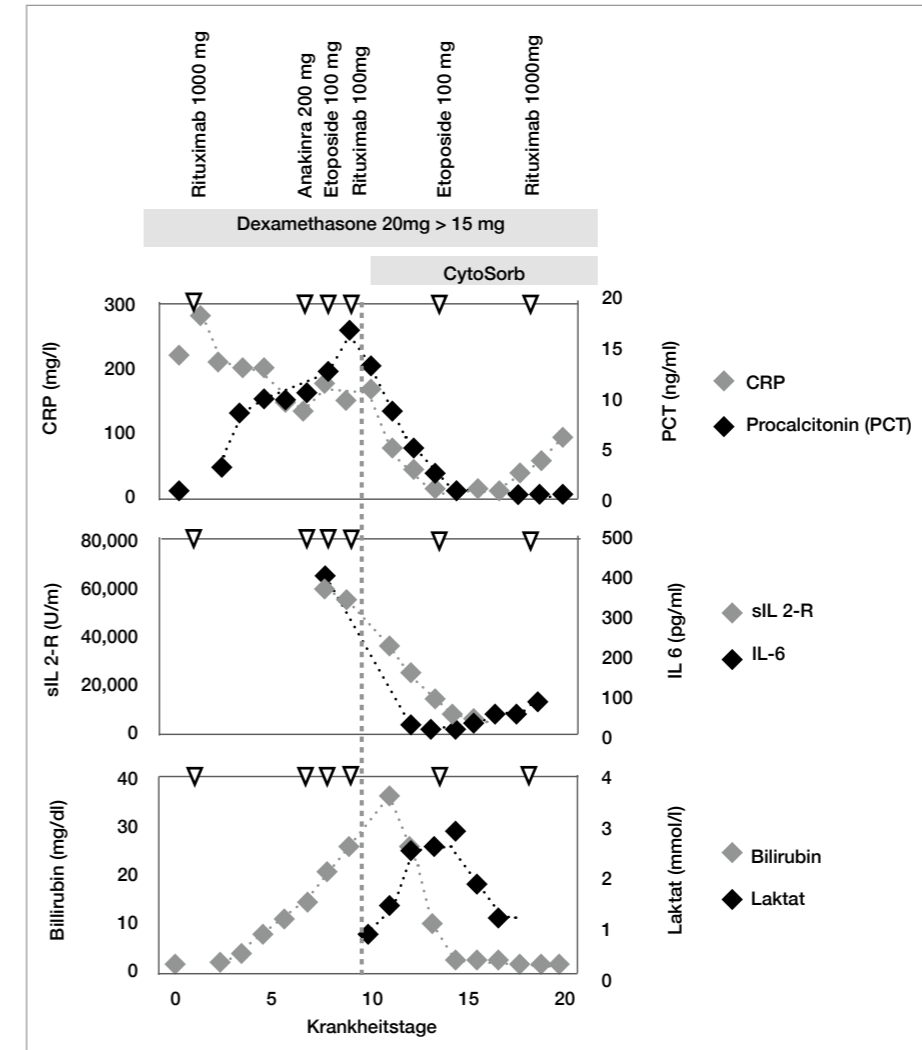


Abb. 1: Profil von inflammatorischen und HLH Parametern: C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT), Interleukin-6 (IL-6), löslicher Interleukin-2 Rezeptor (sIL-2R), Bilirubin und Laktat. Die gepunktete Linie kennzeichnet den Beginn der Hemoadsorption.

SCHLUSSFOLGERUNGEN aus diesem Fallbericht

- Dies ist der erste Fall einer erfolgreichen Anwendung von extrakorporaler Hemoadsorption bei einem Patienten mit CTLA-4-Mangel und SIRS aufgrund von sekundärer HLH, ausgelöst durch ein EBV-assoziiertes Hodgkin-Lymphom
- Es kam zu einer schnellen Reduktion aller gemessenen proinflammatorischen Zytokine und der schweren Hyperbilirubinämie, was von einer deutlichen Verbesserung des klinischen Zustandes begleitet war
- Die sofortige Wirkung innerhalb von Stunden nach Beginn der Zytokinrentfernung legt nahe, dass CytoSorb die entscheidende therapeutische Intervention war

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

[Combination of ECMO and cytokine adsorption therapy for severe sepsis with cardiogenic shock and ARDS due to Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus pneumonia and H1N1]

Lees NJ, Rosenberg A, Hurtado-Doce AI, Jones J, Marczin N, Zeriuoh M, Weymann A, Sabashnikov A, Simon AR, Popov AF
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Harefield Krankenhaus, Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, England
J Artif Organs 2016; 19(4): 399 – 402

Kurzzusammenfassung

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 einer 33-jährigen Patientin, 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 Schocks und einer schnellen Entwöhnung von ihren hohen Vasopressor-dosen.

Falldarstellung

- Eine 33-jährige, zuvor körperlich gesunde Frau (5 Monate postpartal), stellte sich in der örtlichen Notfallabteilung vor, nachdem Sie in den vorherigen 4 Tagen Grippe-ähnliche Symptome wie Kurzatmigkeit, Delirium, Brust- und Unterleibsschmerzen zeigte
- Bei der darauffolgenden Untersuchung war die Patientin fiebrig, tachypnoisch, tachykard und hypotensiv mit kühler Peripherie
- Weitere Untersuchungen zeigten klinische Anzeichen einer schweren akuten respiratorischen Insuffizienz mit umfangreichen Verschattungen in der Lunge, einhergehend mit Hypoxie und metabolischer Azidose (pH 7,1; Laktat 5 mmol/l, Basendefizit -11 mmol/l)
- Untersuchung des Herzen mittels transthorakaler Echokardiographie zeigte eine schwere Linksherzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) von 5–15 %
- Darüber hinaus war die Patientin zu diesem Zeitpunkt stark neutropenisch (Anzahl der weißen Blutkörperchen $0,6 \times 10^9/l$, Neutrophile $0,3 \times 10^9/l$)
- Sie verschlechterte sich zusehends, was in der weiteren Folge die Intubation und maschinelle Beatmung sowie Behandlung für eine ambulant erworbene Lungenentzündung notwendig machte
- Darüber hinaus benötigte die Patientin zu diesem Zeitpunkt signifikante Mengen an Vasopressoren und

Inotropika zur Kreislaufunterstützung, um einen ausreichenden mittleren arteriellen Druck zu erreichen, was die kardiovaskuläre Beteiligung an ihrem kritischen Zustand nochmals unterstrich

- Aufgrund ihrer klinischen Verschlechterung, ihrer zirkulatorischen und respiratorischen Instabilität sowie der eventuellen Notwendigkeit einer extrakorporalen lebenserhaltenden Therapie wurde die Patientin für die weitere Behandlung in die Klinik der Autoren verlegt
- Bei Ankunft wies die Patientin ein Lungenversagen auf mit einem Murray Score von 3,7 (PaO_2/FiO_2 Ratio 11,1 kPa, PEEP 12, Compliance 32 ml/cm H_2O , Vier-Quadranten-Infiltration auf Röntgenthoraxaufnahme)
- Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt hypotensiv mit einem MAD von 50 mmHg, trotz hochdosierter Noradrenalin- (1–1,5 $\mu g/kg/min$) und Vasopressingabe (0,04 U/h) zusätzlich zur Infusion von 7,5 $\mu g/kg/min$ Dobutamin
- Die transthorakale Echokardiographie bestätigte einen schwer beeinträchtigten, nicht-dilatierten linken Ventrikel und einen normal funktionierenden, nicht-dilatierten rechten Ventrikel
- Es lag eine metabolische Azidose (Basendefizit -6 mmol/l, Laktat 4 mmol/l) und eine Oligurie vor
- Die Behandlung war zunächst supportiv und umfasste mechanische Beatmung, hochdosierte Inotropika- und Vasopressorengabe, Flüssigkeitsgabe und kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
- Die weitere Behandlung fokussierte auf die schwere Sepsis sowie die ambulant erworbene Pneumonie und Grippe. Eine Analyse des Sputums aus der Bronchoskopie zeigte eine starke Besiedlung mit Panton-Valentin Leukozidin-positivem Staphylococcus aureus (S. aureus). Die PCR-Analyse war positiv für den H1N1 Influenza A Virus. Die Therapie wurde daraufhin auf Clindamycin und intravenöse Immunglobulin G (IVIg)-Gabe erweitert
- Aufgrund der Schwere des kombinierten Lungen- und Herzversagens und einer zunehmenden Verschlechterung der Organfunktion, wurde zusätzlich eine periphere venoarterielle (VA) extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) innerhalb von 5 Stunden nach Einlieferung gestartet. Zudem wurde aufgrund der schweren Sepsis und der hohen Mengen an Vasopressoren ein CytoSorb Adsorber in den CVVH Kreislauf eingebaut

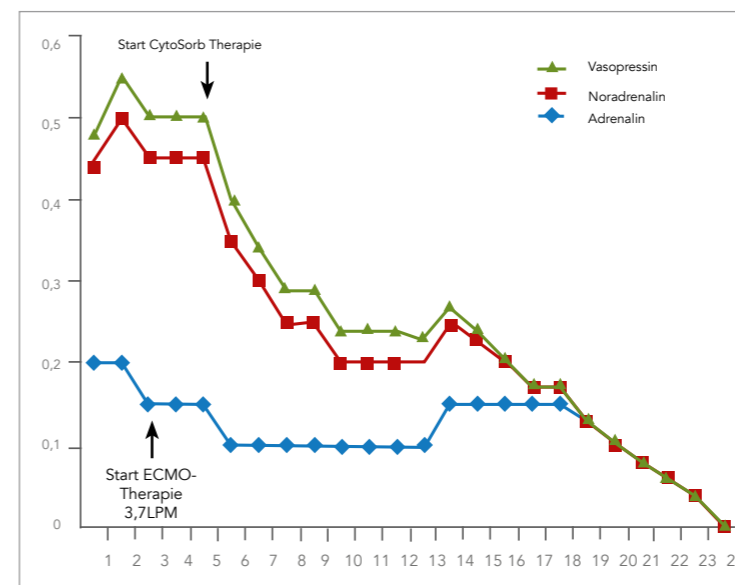


Abb. 1: Klinischer Verlauf über die ersten 24 h und Dosen von Inotropika und Vasopressoren nach dem Start von ECMO und CytoSorb Therapie. Dosen sind dargestellt in $\mu g/kg/min$ (Adrenalin und Noradrenalin) und Einheiten/Stunde (Vasopressin)

Behandlung

- CytoSorb wurde in Verbindung mit einer CVVH (Prismaflex, Gambro, Schweden) verwendet und parallel zur VA-ECMO (Thoratec CentriMag Pumpe bei 4 l/min mit Sauerstoffoxygenierung bei 100 % durch den Medos hilite 700LT Oxygenator) eingesetzt
- CytoSorb Laufzeit: Eine Behandlung über 24 Stunden
- Antikoagulation: Heparin mit Ziel-aPPT von 60-80s
- Adsorberposition: prä-Hämofilter

Messungen

- Hämodynamik, Dosis von Inotropika und Vasopressoren
- Leukozytenzahl und CRP Level
- Laktat

Ergebnisse

- Es kam zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung und graduellen Auflösung der Laktatazidose nach dem Start der Therapien
- Vor allem konnten die anfänglich sehr hohen Dosen von Vasopressoren nach 12 Stunden komplett ausgeschlichen werden; bereits nach 24 Stunden war keinerlei Unterstützung durch Katecholamine mehr notwendig
- Die Neutropenie löste sich ebenfalls bis hin zu normalen Levels am Tag 2 auf und auch die Spiegel von C-reaktivem

Protein gingen zurück

- Die Behandlung mit CytoSorb wurde gut toleriert und es kam zu keinen gerätebezogenen Nebeneffekten

Patienten-Nachsorge

- ECMO Therapie wurde über insgesamt 9 Tage durchgeführt
- Zum Zeitpunkt des ECMO-Ausbaus hatten sich die Lungencompliance und Sauerstoffversorgung (PaO_2/FiO_2 -Verhältnis) bereits signifikant verbessert; jedoch blieb die Hyperkapnie ein Problem. Um die Entfernung von Kohlendioxid zu erleichtern und um eine weitere protektive mechanische Beatmung zu gewährleisten, wurde mit der Hemolung RAS (Alung Technologies, Pittsburgh, USA) eine weniger invasive Art der extrakorporalen Lungenunterstützung eingesetzt, die dann für weitere 5 Tage ohne Komplikationen betrieben wurde
- Eine perkutane Tracheotomie wurde am Tag 12 durchgeführt
- Trotz Anzeichen von kaverner Pneumonie im Thorax CT verbesserte sich die Lungenfunktion weiter
- Die Trachealkanüle wurde am Tag 23 entfernt und die Patientin konnte am Tag 30 auf die Normalstation entlassen werden
- Die Patientin wurde in der Follow-Up-Klinik 2 Monate später erneut untersucht und zeigte hier eine normale Herzfunktion bei Echokardiographie
- Ihre Lungenfunktion war reduziert (FEV1 60 %, FVC 56 %, TLC0 55 %), jedoch blieb sie asymptomatisch

SCHLUSSFOLGERUNGEN aus diesem Fallbericht

- Dieser Bericht beschreibt den ersten Fall eines erfolgreichen Einsatzes einer Kombination aus extrakorporaler Kreislaufunterstützung (ECMO) und CytoSorb Hämoabsorption bei einer Patientin mit schwerer akuter respiratorischer Insuffizienz, septischem und kardiogenem Schock durch PVL-S. aureus Superinfektion mit H1N1
- Die Autoren erklären, dass die Umkehrung des septischen Schocks und die schnelle Entwöhnung von den hochdosierten Vasopressorinfusionen sowie die schnelle Auflösung der Neutropenie und Reduktion von CRP ungewöhnlich sind für eine solche Schwere des Krankheitsbildes. Laut Ärzteteam liegt die Vermutung nahe, dass CytoSorb in Kombination mit der ECMO Therapie einen erheblichen Anteil an der Genesung hatte
- Dieser Fallbericht zeigt auch, dass mehrere extrakorporale Technologien, einschließlich VA ECMO, Hämofiltration und Hämoabsorption mit CytoSorb gemeinsam erfolgreich bei schwerem septischem Schock bei myokardialer Beteiligung kombiniert werden können

Beeinflusst die Zytokinadsorber-Behandlung die Antibiotikakonzentration bei einem kritisch kranken Patienten? – Ein Fallbericht

[Can cytokine adsorber treatment affect antibiotic concentrations? – A case report]

Zoller M, Döbbeler G, Maier B, Vogeser M, Frey L, Zander J
Abteilung für Anästhesiologie und Institut für Labormedizin, Universitätsklinikum München Großhadern, Deutschland
J Antimicrob Chemother 2015; 70(7): 2169 – 71

Zusammenfassung

Diese Fallstudie berichtet über einen männlichen Patienten mit septischem Schock und Multiorganversagen, der auf die Intensivstation eingeliefert wurde. Der Zustand des Patienten war geprägt durch eine übermäßige Entzündungsreaktion. Die anfängliche Laparotomie zeigte einen ischämischen Darm mit Peritonitis; eine Jejunum- und Dickdarm Segmentresektion mit Ileotransversostomie wurde durchgeführt. Sofortige antibiotische Behandlung mit Meropenem wurde eingeleitet und Linezolid wurde 5 Stunden nach der Aufnahme hinzugefügt. Aufgrund eines anhaltenden übermäßigen Zytokinsturms wurde eine adjuvante Therapie mit einem CytoSorb-Adsorber mit insgesamt 4 Behandlungen im weiteren Verlauf eingeleitet. In den folgenden Tagen hat sich der Zustand des Patienten wesentlich verbessert. Die Anwendung von CytoSorb bei diesem Patienten mit schwerem septischen Schock hat sich als effektiv (Abbau von Interleukin (IL)-6) und sicher erwiesen (Antibiotika-Spiegel waren deutlich über dem unteren therapeutischen Bereich). Dies ist das erste Mal, dass eine in-vivo pharmakokinetische Überwachung von Linezolid und Meropenem während der Behandlung mit CytoSorb beschrieben wird. Falls ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring nicht verfügbar ist, könnten höhere Anfangsdosen oder kürzere Intervalle zwischen Antibiotikagaben verwendet werden, um einen angemessenen Antibiotikaspiegel zu erreichen.

Falldarstellung

- Ein männlicher Patient wurde mit septischem Schock und Multiorganversagen auf der Intensivstation der Universitätsklinik München eingeliefert
- Anfängliche Laparotomie zeigte einen ischämischen Darm mit Peritonitis
- Sofortige Durchführung einer Jejunum- und Dickdarm-Segmentresektion mit ileotransverser Kolostomie
- Der weitere Behandlungsverlauf war charakterisiert durch schwere Sepsis mit Multiorganversagen und einer überschießenden Entzündungsreaktion
- Antibiotika-Behandlung mit Linezolid (4x 600 mg am 1. Tag fortgeführt mit 2x 600 mg) und mit Meropenem (4 g/d) wurde begonnen
- Als der Patient einen anhaltenden überschießenden Zytokinsturm zeigte, wurde ein CytoSorb-Adsorber eingesetzt
- Zu diesem Zeitpunkt wurde der Patient mit Linezolid und Meropenem intravenös mittels Kurzinfusion (15-60 Min) und täglicher CytoSorb-Anwendung behandelt

Behandlung

- 4 einzelne Behandlungen mit CytoSorb wurden über eine Dauer von 96 Stunden durchgeführt
Tag 1: 7 Stunden
Tag 2: 10 Stunden
Tag 3: 8 Stunden
Tag 4: 5 Stunden

Messungen

- Analyse der Antibiotika-Serum-Konzentration (Linezolid und Meropenem) um potenzielle Eliminierung durch CytoSorb zu erkennen
- IL-6 Eliminierung

Ergebnisse

- Erhebliche Reduzierung von IL-6 im Verlauf der vier CytoSorb-Behandlungen von 563.000 pg/ml am 1. Tag auf 19.400 pg/ml am 4. Tag
- Hohe intraindividuelle Variabilität für die Linezolid und Meropenem Spiegel wurde beobachtet, die durch Adsorptionseffekte von CytoSorb, aber auch durch die Auswirkungen der schweren Erkrankung verursacht worden sein könnte
- Durch die Verwendung einer höheren Anfangsdosis für Linezolid und Meropenem bei diesem Patienten waren die gemessenen Antibiotika-Werte ausreichend und näherten sich nicht der unteren Grenze des therapeutischen Bereichs

Dauer der Nachbehandlung und Verlaufskontrolle

- Nach vier Wochen und sieben Re-Laparotomien starb der Patient an Multiorganversagen

Auswirkungen der Verwendung von CytoSorb und der Antibiotikagabe auf die Serumkonzentrationen von Interleukin-6 (IL-6), Linezolid und Meropenem

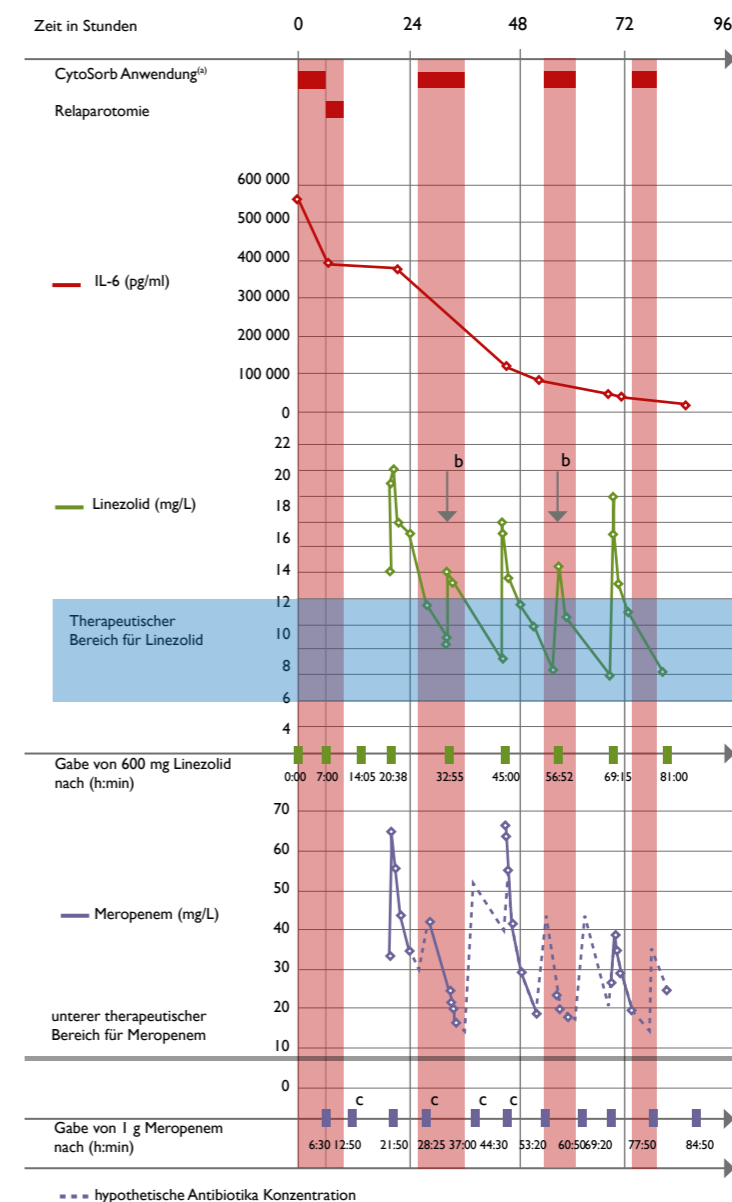


Abb. 1: Effekte von CytoSorb-Therapie und Antibiotikagabe auf die Serumspiegel von IL-6, Linezolid und Meropenem. Dargestellt sind die ersten 96 Stunden nach Beginn der CytoSorb-Therapie.

^a Einsatz von CytoSorb gemäß klinischer Kriterien.

^b Niedrigere Spitzenspiegel im Vergleich zu den benachbarten Spitzenspiegeln.

^c Gabe von 2 g Meropenem

SCHLUSSFOLGERUNGEN aus diesem Fallbericht

- Erste in-vivo pharmakokinetische Überwachung von Linezolid und Meropenem während der Behandlung mit CytoSorb
- Anwendung von CytoSorb bei diesem Patienten mit schwerem septischen Schock erwies sich als effizient (Abbau von IL-6) und sicher (Antibiotikaspiegel waren deutlich über dem unteren therapeutischen Bereich)
- Durch Verwendung einer hohen Anfangsdosis von Linezolid und Meropenem waren die Antibiotika-Konzentrationen immer innerhalb des therapeutischen Bereichs
- Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die Serumkonzentrationen von Linezolid und Meropenem durch die CytoSorb Anwendung reduziert werden könnten
- Bei fehlender Möglichkeit eines therapeutischen Arzneimittelmonitorings könnten hohe Anfangsdosen und kürzere Intervalle zwischen den Antibiotikagaben erfolgen um adäquate Antibiotikakonzentrationen zu erzielen
- Weitere Studien sind notwendig um die Auswirkungen von CytoSorb auf die Konzentration verschiedener antimikrobieller Substanzen zu untersuchen

CytoSorb Therapy – REGAIN CONTROL



Die mit dem CytoSorb Adsorber erhobenen klinischen und präklinischen Daten und Ergebnisse sind nicht auf andere Produkte übertragbar.

CytoSorb sollte nur von Personal eingesetzt werden, welches ordnungsgemäß im Bereich der Anwendung von extrakorporalen Therapien geschult ist. CytoSorb ist in den USA nicht kommerziell erhältlich.

CytoSorb und CytoSorbents sind Marken der CytoSorbents Corporation, USA

© Copyright 2019, CytoSorbents Europe GmbH. Alle Rechte vorbehalten. B1086R02DE2019

CytoSorbents Europe GmbH

Müggelseedamm 131
12587 Berlin | Deutschland

T +49 30 654 99 145
F +49 30 654 99 146
support@cytosorbents.com

CytoSorbents Switzerland GmbH

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

T +41 61 713 73 78
F +41 61 713 73 79
support@cytosorbents.com