

Literatur zur CytoSorb[®] - Therapie und verwandten Themen

Rating:

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

Inhaltsverzeichnis

Neue Publikationen	3
1. Klinische Daten	3
1.1. Studien	4
1.1.1. Sepsis	4
1.1.2. Kardiochirurgie	5
1.1.3. Andere Indikationen	8
1.2. Fallserien.....	9
1.2.1. Sepsis	9
1.2.2. Kardiochirurgie	12
1.2.3. Andere Indikationen	14
1.3. Fallberichte.....	14
1.3.1. Sepsis	14
1.3.2. Kardiochirurgie	25
1.3.3. Leber	27
1.3.4. Myoglobinämie	29
1.3.5. Andere Indikationen	31
2. Präklinische Daten	36
2.1. Tiermodelle	36
2.2. In vitro Daten.....	42
3. Hintergrund & Übersichtsartikel	49

Neue Publikationen

1. Klinische Daten

1.1 Studien

1.1.1 Sepsis

NEU; Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study

Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z

Journal of Critical Care 2018; epub

1.3.5 Andere Indikationen

NEU; Snake bite induced sepsis with multi organ failure successfully treated with Extracorporeal Cytokine Adsorption Device (ECAD) therapy along with standard of care - a case series

Sathe P, Sakhavalkar P, Borse R, Parathody A, Huparikar A, Rayte N

IJMDAT 1(2): e158

3. Hintergrund & Übersichtsartikel

NEU; Hemoadsorption with CytoSorb((R))

Poli EC, Rimmele T, Schneider AG

Intensive Care Med 2018; epub

NEU; Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls

Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C.

Crit Care 2018; 22(1): 262

1. Klinische Daten

1.1. Studien

1.1.1. Sepsis

NEU; Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study

Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z

Journal of Critical Care 2018; epub

●●●

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Proof-of-Concept, prospektiven, randomisierten Pilotstudie war es, die Wirkung der extrakorporalen Zytokinentfernung mit CytoSorb, angewandt als eigenständige Behandlung, 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 und die PCT-Konzentrationen signifikant reduziert (p=0,016 bzw. p=0,004). Die Konzentrationen von Big-Endothelin-1 waren in der CytoSorb-Gruppe ebenfalls signifikant niedriger (p=0,003). 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 Zytokinenadsorptionstherapie 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.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30448517>

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

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

PLoS One 2017; 12(10): e0187015

●●

Zusammenfassung

Diese erste klinische CytoSorb-Studie überhaupt (2008 – 2011) war eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Untersuchung und berichtet über die Anwendung von CytoSorb über täglich 6 Stunden für insgesamt 7 Tage bei 97 beatmeten Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock und akutem Lungenschädigungs-Syndrom (ALI / ARDS). In der Studie konnten keine Unterschiede in den systemischen Plasma-IL-6-

Spiegeln zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($n = 75$; $p = 0,15$), obwohl eine signifikante IL-6-Eliminierung von durchschnittlich 5 bis 18% pro Blutdurchlauf während der gesamten Behandlungsdauer verzeichnet wurden. Auch gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in den sekundären Endpunkten wie dem Multi-Organ-Dysfunktions-Score, der Beatmungsdauer und dem Zeitverlauf der Oxygenierungsparameter. Der Anteil der Patienten, die zum Zeitpunkt der Rekrutierung eine Nierenersatztherapie erhielten, war in der Behandlungsgruppe höher (31,9%) als in der Kontrollgruppe (16,3%). Nach Adjustierung für Patientenmorbidity und ungleichmäßig verteilte Baseline-Daten wurde kein Zusammenhang zwischen Hämoperfusion und Mortalität gefunden ($p = 0,19$).

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

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

Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A
Journal Artif Organs 2017; 20(3): 252-9

●●●

Zusammenfassung

Die Mortalität im septischen Schock kann trotz optimaler Therapie immer noch 90 - 100% erreichen. In dieser Studie wurde die Zytokinadsorption mittels CytoSorb in Kombination mit der Standardtherapie prospektiv an 20 Patienten mit refraktärem septischen Schock (definiert als steigende Vasopressordosis zur Aufrechterhaltung eines MAP von 65mmHg oder steigende Laktatwerte trotz protokollbasierter Schocktherapie über 6 Stunden) untersucht. Die CytoSorb Therapie wurde im Mittel nach $7,8 \pm 3,7$ Stunden der Schockbehandlung begonnen. Nach Beginn von CytoSorb konnte die Noradrenalinindosierung sowohl nach 6 ($p=0.03$) als auch nach 12 ($p=0.001$) Stunden signifikant reduziert werden. Auch die Laktatclearance verbesserte sich signifikant. Eine Umkehr des septischen Schocks konnte bei 13 (65%) der Patienten erzielt werden, die 28-Tage Überlebensrate betrug 45% (bei einer auf Basis des SOFA Scores vorausgesagten Mortalität von $>80\%$). Die Behandlung mit CytoSorb resultierte in einer Schockumkehr bei 2/3 dieser besonders schwer zu behandelnden Patienten.

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

1.1.2. Kardiochirurgie

Hemoadsorption does not Affect Hemolysis During Cardiopulmonary Bypass

Bernardi MH, Rinoesl H, Ristl R, Weber U, Wiedemann D, Hiesmayr MJ.
ASAIO J 2018; epub

●●●

Zusammenfassung

Ein kardiopulmonaler Bypass (CPB) induziert eine Hämolyse, was sich in Form von freiem Hämoglobin (fHb) manifestiert und das Risiko von postoperativen Komplikationen, einschließlich Gewebsminderperfusion und Organschäden, erhöht. Haptoglobin bindet Hämoglobin, hat jedoch eine begrenzte Kapazität. Diese Veröffentlichung ist eine Post-hoc-Analyse der bereits veröffentlichten Studie (Bernardi MH et al. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care* 2016; 20(1): 96) die untersucht, inwieweit der

Einsatz von CytoSorb die Hämolyse während kardiopulmonalem Bypass beeinflusst. Insgesamt wurden 35 Patienten, bei denen eine elektive Operation unter CPB mit einer erwarteten CPB-Dauer von mehr als 120 Minuten durchgeführt wurde, in die Analyse eingeschlossen. Bei 17 der Patienten wurde CytoSorb verwendet (Interventionsgruppe), 18 erhielten die Standardtherapie (Kontrollgruppe). Die postoperativen fHb - Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen, jedoch gab es statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlungs - und Kontrollgruppe in den Medianwerten von Haptoglobin (58,4 gegenüber 17,9 mg/dl; $P < 0,01$) und Laktatdehydrogenase (353,0 vs. 432,0 U/l; $P < 0,05$) am 1. postoperativen Tag. Obwohl in dieser post-hoc Studie kein statistisch signifikanter Effekt einer Hämoadsorption auf die Hämolyse gefunden werden konnte, könnten die statistisch signifikant niedrigeren Haptoglobinspiegel und höheren sekundären Hämolysemarker am 1. postoperativen Tag bei nicht mit dem Adsorber behandelten Patienten ein Hinweis auf einen moderaten positiven Effekt von CytoSorb sein.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30325849>

Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation – an observational study

Nemeth E, Kovacs E, Racz K, Soltesz A, Szigeti S, Kiss N, Csikos G, Koritsanszky KB, Berzsényi V, Trembickij G, Fabry S, Prohaszka Z, Merkely B, Gal J.

Clinical Transplantation 2018; 32(4):e13211

●●●

Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der intraoperativen Zytokinadsorption mit CytoSorb auf die perioperative Vasoplegie, die Entzündungsreaktion und das Outcome während orthotoper Herztransplantation (OHT) zu untersuchen. Die Patienten wurden in eine mit Zytokinadsorption (CA) behandelte Gruppe und eine historische Kontrollgruppe eingeteilt. Bei den 16 gematchten Patientenpaaren war der mediane Noradrenalinbedarf bei den CA-behandelten Patienten am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant geringer als bei den Kontrollen ($P = 0,039$ und $P = 0,047$). Die Entzündungsreaktion, beurteilt anhand von PCT und CRP, war in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt. Es gab einen Trend zu einer geringeren Beatmungsdauer und einem verkürzten Intensivaufenthalt in der CA-behandelten Gruppe im Vergleich zu den Kontrollpatienten. Es wurde kein Unterschied in Bezug auf unerwünschte Ereignisse beobachtet, jedoch war die Häufigkeit einer Nierenersatztherapie in der CA-behandelten Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ($P = 0,031$). Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die intraoperative CytoSorb-Behandlung während OHT sicher und mit einem verminderten Bedarf an Vasopressoren, einer geringeren Häufigkeit einer Nierenersatztherapie sowie einem günstigen Trend hinsichtlich der Beatmungsdauer und der Länge des Intensivaufenthalts assoziiert war.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29377282>

Einsatz eines Zytokinfilters in die Herz-Lungen-Maschine

Deppe AC, Weber C, Choi YH, Wahlers T

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



Kurzzusammenfassung

Herzchirurgische Eingriffe mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) induzieren durch Aktivierung multipler Entzündungskaskaden eine systemische Entzündungsreaktion und können die Entwicklung eines Systemic inflammatory response Syndroms (SIRS) zur Folge haben. Die Aktivierung verschiedener inflammatorischer Mediatoren, wie etwa Interleukin 6 (IL-6) und Tumor-Nekrose Faktor-alpha (TNF-alpha), können zu postoperativen Komplikationen, Organdysfunktion, Morbidität und Mortalität führen. Die Auswirkung der Adsorption von Zytokinen mittels CytoSorb in Kombination mit einer Herz-Lungen-Maschine wird in dieser prospektiven Beobachtungspilotstudie evaluiert, um die klinischen Auswirkungen auf die Serumspiegel von IL-6, IL-8 und TNF-alpha zu bestimmen. Diese Pilotstudie umfasst 300 Patienten, die sich einer elektiven Myokardrevaskularisation unterziehen und in 3 Gruppen aufgeteilt werden; 100 Patienten mit Myokardrevaskularisation mit Einsatz von HLM und CytoSorb, Myokardrevaskularisation mit Einsatz von HLM jedoch ohne CytoSorb sowie Myokardrevaskularisation ohne HLM. Primärer Zielparameter sind IL-6, IL-8, TNF- α , C3/C4-Komplement, Leukozytenzahl und C-reaktives Protein. Sekundäre Endpunkte sind Dauer des Intensiv und Gesamtkrankenhausaufenthalts, Beatmungszeit, Dauer der Katecholamintherapie, Nierenversagen sowie schwere unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse. Eine Interimsanalyse nach 60 % des geplanten Patientenkollektivs zeigt die ausgeglichene Verteilung der Patienten in die Gruppen. In der Cytosorb-Gruppe sind die IL-6-Spiegel reduziert, während die TNF- α -Spiegel vergleichbar sind. Speziell in der CytoSorb Gruppe kam es zu einer geringeren Anzahl an Wundinfektionen und auch zu einer geringeren Verwendung von Antibiotika. CytoSorb ist in Kombination mit der HLM gegenüber dem Standardverfahren sicher und ohne technische Schwierigkeiten anwendbar. CytoSorb reduziert die Zytokinlast und scheint die Entzündungsreaktion abzumildern.

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

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

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



Zusammenfassung:

Ziel dieser verblindeten, randomisierten, kontrollierten, single-center Studie in 46 Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation [CABG], einem Klappeneingriff oder einem kombinierten Eingriff) mit einer zu erwarteten CPB Zeit von mehr als 120 min unterzogen, war die Untersuchung der Effekte von CytoSorb, welches in einen kardiopulmonalen Bypass [CPB] (intraoperative Anwendung) integriert wurde, auf Änderungen von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinlevels, Entzündungsmarkern und auf Unterschiede im perioperativen Verlauf der Patienten. Die Autoren fanden keine Reduktion der pro-inflammatorischen Antwort zwischen den Patienten und daher keinen Einfluss auf den peri-operativen Verlauf. Dabei ist zu beachten, dass in die

Studie nur die am wenigsten kranken Patienten eingeschlossen wurden, die sich zudem Eingriffen mit geringem Risiko unterzogenen. Deshalb fiel die inflammatorische Antwort selbst in der Kontrollgruppe sehr moderat aus. Die Verwendung und Installation des CytoSorb Adsorbers in den CPB Kreislauf war technisch praktikabel und zeigte keinerlei unerwünschte gerätebedingte Ereignisse. Die Ergebnisse zeigten auch, dass Albumin und Plättchen nicht signifikant durch CytoSorb beeinflusst werden. Es gab einen möglichen protektiven Effekt der postoperativ erhöhten IL-10 Levels, welche in vorigen Studien mit einer verringerten Mortalität assoziiert waren. Nachdem Sicherheit und Durchführbarkeit gezeigt werden konnten, müssen nun diejenigen Patientengruppen identifiziert werden, die am meisten von CytoSorb profitieren.

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

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

Baumann A, Buchwald D, Annecke T, Hellmich M, Zahn PK, Hohn A

Trials 2016;17(1):137

●●

Zusammenfassung:

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

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

1.1.3. Andere Indikationen

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

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

Med Klin Intensivmed Notfallmed 2017; epub

●●●

Zusammenfassung:

Dies ist die dritte Zwischenanalyse des klinischen CytoSorb Registers, in welchem der Einsatz des CytoSorb Adsorbers bei kritisch kranken Patienten unter klinischen Alltagsbedingungen untersucht wird. Es erfasst alle

relevanten Informationen im Rahmen der Produktnutzung, einschließlich Diagnose, Komorbiditäten, Verlauf der Erkrankung, Behandlung, Begleitmedikation, klinische Laborparameter und Outcome. Daten, die seit Beginn des Registers am 18. Mai 2015 bis zum 24. November 2016 (122 Zentren, 22 Länder) verfügbar waren, wurden analysiert, von denen 20 Zentren aus vier Ländern Daten von insgesamt 198 Patienten (Durchschnittsalter 60,3 +/- 15,1 Jahre) bereitstellten. Insgesamt hatten 192 (97,0%) Patienten 1 bis 5 Cytosorb 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-Spiegel nach der Behandlung deutlich reduziert (Median 5000 pg/ml vor und 289 pg/ml nach Behandlung). Dieser dritte Zwischenbericht zeigt die praktische Machbarkeit des Registers mit exzellenter Datenqualität und Vollständigkeit aus 20 Studienzentren. Die Patientenzahlen sind noch gering; allerdings ist der Erkrankungs-Schweregrad bemerkenswert hoch und deutet darauf hin, dass die Behandlung mit dem Adsorber als potenziell vorteilhafte Behandlung in lebensbedrohlichen Situationen eingesetzt werden könnte. Die behandelnden Ärzte beurteilten den Zustand der Patienten in etwa 50% der Fälle als stark oder sehr stark verbessert und berichteten über ein sehr günstiges Sicherheitsprofil ohne gerätebezogene Nebenwirkungen.

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

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

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

1.2. Fallserien

1.2.1. Sepsis

Effect of hemoadsorption for cytokine removal in pneumococcal and meningococcal sepsis

Leonardis F, De Angelis V, Frisardi F, Pietrafitta C, Riva I, Martino Valetti T, Broletti V, Marchesi G, Menato L, Nani R, Marson F, Fabbris M, Cabrini L, Colombo S, Zangrillo A, Coniglio C, Stalteri L, Giuliani G, Dalmastrì V, Gordini G, La Manna G.
Case Reports in Critical care 2018; 1205613

●●●

Zusammenfassung

In dieser Fallserie wurden fünf Patienten mit Pneumokokken- (n=2) oder

Meningokokkensepsis (n=3) mit einem CytoSorb-Adsorber zur Zytokinentfernung 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 Zytokinentfernung 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.

<https://www.hindawi.com/journals/cricc/2018/1205613/>

Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients – a case series

Kogelmann K, Jarczak D, Scheller, M, Drüner M

Crit Care 2017;21:74

●●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Laddomada T, Doronzio A, Balicco B

Crit Care 2016; 20(Suppl 2):P193

●●

Zusammenfassung:

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

Es wurde eine Verbesserung des MAPs bei gleichzeitiger Verringerung der Vasopressorendosierungen festgestellt. Darüber hinaus war die CytoSorb Behandlung in Kombination mit Nierenersatztherapie mit einer Reduktion der PCT Werte und einer Verbesserung der Nierenfunktion assoziiert. In Patienten die nicht überlebten, war der MAP schwer zu stabilisieren, fiel im Verlaufe ab und auch die generelle klinische Situation verschlechterte sich bei diesen Patienten zunehmend. Die Autoren schlussfolgern, dass die frühzeitige Anwendung von CytoSorb in Kombination mit der Standardtherapie einen Vorteil bei der Verbesserung der hämodynamischen Situation mit einer rascheren Stabilisierung bringen könnte.

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

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

Morris C, Gray L, Giovannelli M

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Sathe P, Sakhavalkar P, Kumar S, Choudhary S

Crit Care 2015;19(Suppl 1):P130

●

Zusammenfassung:

Ziel dieser retrospektiven Fallserie in 19 Intensivpatienten, die mit Standardtherapie plus CytoSorb als adjuvante Therapie behandelt wurden, war es, die klinische Sicherheit zu untersuchen. In einer Subgruppe von Patienten, bei denen CytoSorb zur Anwendung kam, wurde die Auswahl eines geeigneten Zeitpunkts zum Therapiebeginn, die Anzahl der erforderlichen CytoSorb Adsorber pro Patient und selektive Marker zur Identifizierung des optimalen Therapiebeginns untersucht. Alle Patienten wiesen eine hohe prognostizierte Mortalität auf (APACHE II>17, SOFA>11). Vier Patienten überlebten mit dem Einsatz von CytoSorb. Nennenswert ist, dass drei der vier Überlebenden zu einem frühen Zeitpunkt behandelt wurden (<24 Stunden nach Einweisung). Die APACHE Werte sanken >5 Punkte in fünf Patienten nach nur einer Anwendung der CytoSorb Therapie. Von den Patienten, die verstarben, erhielt die Mehrzahl (n=11) nur eine CytoSorb Behandlung und

sieben von diesen Patienten wurden spät (>24 Stunden) behandelt. Ein früherer Therapiebeginn (<24 Stunden) könnte laut Autoren zu einem besseren Ergebnis führen. Trotzdem sind in Zukunft Studien erforderlich, um die Rolle von CytoSorb in Patienten mit Multiorganversagen/septischem Schock zu klären.

<http://ccforum.com/content/19/S1/P130>

1.2.2. Kardiochirurgie

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

Calabro MG, Febres D, Recca G, Lembo R, Fominsky E, Scandroglio AM, Zangrillo A, Pappalardo F
Artif Organs 2018; Epub

●●●

Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Fallserie an 40 Patienten mit Multiorganversagen wurde die Anwendung der CytoSorb-Therapie, die entweder in den Kreislauf einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) (19 Patienten) oder in einen kontinuierlichen venovenösen Hämoperfusionskreislauf (CVVH) (21 Patienten) eingesetzt wurde, hinsichtlich des klinischen Outcomes untersucht. Die Fallserie umfasste Patienten mit kardiogenem Schock (28), septischem Schock (2), akutem Lungenversagen (9) und Leberversagen (1). Von den 19 Patienten, die mit ECMO behandelt wurden, hatten 11 eine intra-aortale Ballonpumpe (IABP), 9 eine Impella, 6 hatten ein ventrikuläres Unterstützungssystem und 18 wurden mit CVVH behandelt. Die Patienten erhielten mindestens eine CytoSorb-Behandlung (im Mittel wurden 2 Adsorber verwendet). Nach der Behandlung mit CytoSorb 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 Behandlung mit CytoSorb bei kritisch kranken Patienten, vor allem bei denen mit kardiogenem Schock, zu einer effektiven Senkung von Bilirubin, Laktat, CPK und LDH führt. Es wurden keine gerätebezogenen unerwünschten Ereignisse beobachtet.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30156308>

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

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

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

●●●

Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Fallserie beschreiben die Autoren 39 herzchirurgische Patienten mit nachgewiesener akuter infektiöser Endokarditis, die sich einem Klappenersatz am kardiopulmonalen Bypass in Kombination mit intraoperativer CytoSorb-Hämoabsorption unterzogen. Als Vergleichsgruppe diente eine historische Gruppe von 28 gleichartigen Patienten, die jedoch ohne den Einsatz von CytoSorb behandelt wurden. Die CytoSorb-Behandlung

war assoziiert mit einer Reduktion der postoperativen Zytokinspiegel (IL6, IL8) sowie klinischer metabolischer Parameter (Laktat und Basenexzess). Darüber hinaus zeigten die CytoSorb-Patienten im Vergleich zur Nicht-CytoSorb-Gruppe während und nach dem Eingriff eine verbesserte hämodynamische Stabilität (höherer mittlerer arterieller Druck), wobei die Notwendigkeit für Vasopressoren (Noradrenalin und Adrenalin) innerhalb weniger Stunden nach Beendigung der Anwendung deutlich geringer war. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass diese Verbesserungen des Patientenzustands auf die Verwendung von CytoSorb zurückzuführen ist und dass die Anwendung eine potenziell vielversprechende therapeutische Option für diese Gruppe von kritisch kranken Patienten ist, um die Zytokinlast zu senken sowie die hämodynamische Stabilität und die Organfunktion zu verbessern.

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

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

Traeger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H
Int J Artif Organs 2016; 39(3):141-6

●●●

Zusammenfassung:

Ziel dieser Fallserie in 16 erwachsenen Patienten, die sich einem herzchirurgischen Standard- oder Notfalleingriff mit längerer kardiopulmonaler Bypass (CPB)-Dauer unterzogen und im Verlauf der ersten 24 postoperativen Stunden ein post-CPB SIRS entwickelten war es, die Effekte der Behandlung mit CytoSorb auf Änderungen der inflammatorischen Zytokinspiegel, auf metabolische Parameter, die Hämodynamik und das Patientenoutcome zu untersuchen. Die Behandlung dieser Patienten mit CytoSorb in Kombination mit CVVHD war mit einer Reduktion der pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8, als auch mit einer eindeutigen Stabilisierung der Hämodynamik sowie von metabolischen und Organfunktionsparametern assoziiert. Alle mit CytoSorb behandelten Patienten mit einem APACHE Score von bis zu 30 überlebten. Dies ist die erste Fallserie, die den Einsatz von CytoSorb bei Patienten mit post-CPB SIRS beschreibt. Aufgrund einer Modulation der Zytokinantwort könnte CytoSorb eine potenziell vielversprechende neue Behandlungsoption für ein schweres post-CPB SIRS darstellen, welches mit hämodynamischer Instabilität einhergeht und hohe Dosen an Vasopressoren benötigt

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

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

Born F, Pichlmaier M, Peterß S, Khaladj N, Hagl C
Kardiotechnik 2014;2:42-46

●●

Zusammenfassung:

In dieser retrospektiven Observationsstudie an 40 Patienten, die sich einem großen herzchirurgischen Eingriff unter Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterzogen (n=20 mit HLM, n=20 mit HLM und zusätzlich in den HLM Kreislauf integriertem CytoSorb-Adsorber), testeten die Autoren die

Hypothese, inwiefern eine intraoperative Behandlung mit CytoSorb einen positiven Effekt auf ein sich bei diesen Patienten für gewöhnlich post-operativ entwickelndes SIRS hat. Die Ergebnisse zeigten, dass CytoSorb in diesen Patienten zu einer signifikanten Reduktion des post-operativen SIRS beiträgt und unterstreichen zudem die Zuverlässigkeit und Sicherheit von CytoSorb auch im Setting der Kardiochirurgie.

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

1.2.3. Andere Indikationen

Novel use of Cytosorb haemadsorption to provide biochemical control in liver impairment

Dhokia VD, Madhavan D, Austin A, Morris CG

Journal of Intensive Care Society 2018; epub

●●●

Zusammenfassung

In dieser Fallserie wird der Einsatz von CytoSorb bei der Behandlung von zwei Patienten mit Medikamenten-induzierter Cholestase und bei einem dritten Patienten mit alkoholischer Hepatitis und anschließendem akut-auf-chronischen Leberversagen beschrieben. CytoSorb wurde bei diesen Patienten eingesetzt, um Bilirubin und Gallensäuren zu entfernen, indem die beeinträchtigte Ausscheidungsfunktion der Leber unterstützt wurde. Die ersten beiden Patienten wurden auf die Intensivstation verlegt, speziell für einen Test der CytoSorb-Therapie zur Linderung ihrer Symptome (einschließlich allgemeines Unwohlsein, Anorexie und schwerer Juckreiz) und als Bridging zur Wiederherstellung der endogenen Leberfunktion. In allen drei Fällen wurde eine signifikante Reduktion des Bilirubins (typischerweise etwa 50% mit 24-stündiger CytoSorb-Therapie) und eine noch eindrucksvollere Reduktion der Gallensäuren beobachtet, was bei den wachen Patienten mit einer Besserung der Symptome assoziiert war. Die Autoren schlussfolgern, dass Ärzte für Patienten mit Leberfunktionsstörungen, bei denen eine Erholung zu erwarten ist oder eine Transplantation nicht klinisch angemessen erscheint, CytoSorb als einfach einsetzbares und effektives Mittel zur Verringerung des Ikterus und Reduktion von Gallensäuren in Erwägung ziehen können, insbesondere wenn bereits ein extrakorporaler CRRT Kreislauf beispielsweise zur Behandlung eines akuten Nierenversagens läuft. Weitere Studien zu diesem Einsatzgebiet werden noch benötigt. Die Autoren merken an, dass diese Fälle darauf hindeuten, dass CytoSorb auch als adjunktives Verfahren zur Unterstützung der exkretorischen Leberfunktionen in anderen Bereichen, wie etwa bei akutem Leberversagen oder Medikamentenüberdosierung, untersucht werden sollte.

<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1751143718772789>

1.3. Fallberichte

1.3.1. Sepsis

Successful use of combined blood purification techniques in splenectomised patient with septic shock in streptococcus pneumoniae infection - a case report.

Sinkovic A, Bausatz B, Markota A.

BMC Infect Dis 2018; 18 (1): 433



Zusammenfassung

Die septische Kardiomyopathie, verursacht durch einen Zytokinsturm, stellt die Beeinträchtigung der Herzfunktion im Rahmen einer Sepsis dar und ist vollständig reversibel, sofern der Patient überlebt. Dies ist der Fall einer 52 Jahre alten Frau mit Zustand nach Chemotherapie bei Lymphom, Splenektomie und autologer Knochenmarktransplantation, die eine akute schwere Pneumokokkensepsis, einen septischen Schock sowie eine septische Kardiomyopathie entwickelte, die sich refraktär gegenüber einer pharmakologischen Therapie einschließlich Flüssigkeitssubstitution und Gabe von Vasopressoren zeigten. Nach 36 Stunden maximal ausgeschöpfter Standardtherapie wurde entschieden, ein hämodynamisches Monitoring sowie eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration zusammen mit einer CytoSorb-Therapie aufgrund des anhaltend refraktären Schocks zu initiieren, mit dem Ziel, die hämodynamische Situation zu verbessern und die Entzündungsreaktion zu modulieren. Nach 24 Stunden Therapie stabilisierte sich die hämodynamische Situation (einschließlich der linksventrikulären systolischen Funktion), ihr IL-6 sank von 114 pg/ml auf 14,2 pg/ml und die Vasopressorengabe konnte beendet werden. Dieser Fall zeigt, dass die frühe Entfernung von inflammatorischen Zytokinen eine signifikante Umkehr des Kreislaufversagens und eine Verbesserung der septischen Kardiomyopathie ermöglichte, was zu einer Verbesserung des hämodynamischen Status, der Laktatazidose und des klinischen Ergebnisses bei dieser Patientin führte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30157806>

Hemoadsorption in a Case of Severe Septic Shock and Necrotizing Fasciitis Caused by Nontraumatic Renal Rupture due to Pyelonephritis with Obstructive Uropathy

Kousoulas L, Wittel U, Fichtner-Feigl S, Utzolino S.

Case Rep Crit Care 2018: 5248901



Zusammenfassung:

In diesem Fall stellte sich eine 25-jährige Patientin mit einer akuten Verschlechterung ihrer seit bereits vier Wochen andauernden Bauchschmerzen in der Notaufnahme vor. Es wurde eine Peritonitis, Leukozytose, schwere Laktatazidose sowie eine ausgeprägte Anämie diagnostiziert und die Computertomographie zeigte eine nicht-traumatische Nierenruptur mit retroperitonealem Abszess, eine Kolonperforation und eine schwere nekrotisierende Fasziiitis der rechten unteren Extremität. Sie unterzog sich einer Nephrektomie rechts, einer Hemikolektomie rechts, einem chirurgischen Debridement des Retroperitoneums und einer Oberschenkelamputation. Aufgrund eines schweren septischen Schocks und einer Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen wurde eine kombinierte Behandlung aus Hemoadsorption mit Cytosorb (drei Zyklen) und kontinuierlicher veno-venöser Hämodialyse (CVVHD) begonnen. Die Behandlung war mit einer schnellen hämodynamischen Stabilisierung und einer Abnahme der IL-6- sowie Myoglobinwerte assoziiert. Anschließend erholte sich die Patientin und wurde ohne Anzeichen einer Infektion und mit normaler Nierenfunktion in die häusliche Umgebung entlassen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine frühzeitige Behandlung der Patientin mit Cytosorb zu der schnellen hämodynamischen und metabolischen Stabilisierung und zu einer Erhaltung der Nierenfunktion führte, was darauf hindeutet, dass die Hemoadsorption eine

Rettungstherapie bei Patienten mit schwerem septischem Schock und traumatischer Rhabdomyolyse sein könnte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29854478>

A case of viper snake bite presenting with gangrene and sepsis associated multi-organ failure, successfully treated with CytoSorb as an adjunct therapy – a clinical experience

Paul R, Jha BK, Shetty VK.

J. Evid. Based Med. Healthc 2018; 5 (6): 559 – 61

●

Zusammenfassung:

Dies ist der Fall eines 32-jährigen männlichen Patienten, der von einer Giftschlange gebissen wurde und daraufhin eine Phlegmone, ein akutes Nierenversagen, disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC), Sepsis und ein akutes Lungenversagen (ARDS) entwickelte. Aufgrund einer nekrotisierenden Faszitis und Gangräs musste ein Unterschenkel amputiert werden und er wurde postoperativ im septischem Schock auf die Intensivstation verlegt (APACHE II 29 und SOFA 15). Am dritten postoperativen Tag wurde er aufgrund des Multiorganversagens zusätzlich zur Standardbehandlung gemäß den internationalen Sepsis-Leitlinien mit Cytosorb behandelt. Nach zwei Cytosorb-Behandlungen für jeweils 24 Stunden verbesserten sich seine renalen, hämodynamischen sowie respiratorischen Parameter deutlich und kehrten in den kommenden 5 Tagen zu normalen Werten zurück. Die Autoren konstatieren, dass Cytosorb in Kombination mit der Standardversorgung eine sichere und vorteilhafte extrakorporale Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit Schlangenbissen und Multiorganversagen darstellt und ihnen helfen kann, sich zu erholen.

https://jebmh.com/assets/data_pdf/Rajib_Paul_-_FINAL.pdf

Use of CytoSorb in Traumatic Amputation of the Forearm and Severe Septic Shock

Stelzer H, Grieb A, Mustafa K, Berger R.

Case Reports in Critical Care 2017; Article ID 8747616

●●

Zusammenfassung:

Diese Fallbeschreibung berichtet über einen 49-jährigen Patienten, der nach einer traumatischen Amputation des rechten Unterarms, der ihm bei einem Arbeitseinsatz auf einer Mülldeponie am Ellenbogengelenk abgetrennt wurde, ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Nach initialer Schockbehandlung wurde eine Replantation durchgeführt und der Patient auf die Intensivstation verlegt. Aufgrund der Gefahr der Entwicklung einer komplexen systemischen Infektion wurde eine kontinuierliche Nierenersatztherapie in Kombination mit CytoSorb begonnen. Der Patient erhielt 6 CytoSorb-Behandlungen für jeweils 12 Stunden. Im Verlauf der kombinierten Behandlung konnte eine rasche Verbesserung der Hämodynamik (Noradrenalin-Dosis konnte während der ersten Behandlung halbiert werden) als auch eine signifikante Reduktion von IL-6 (von >5000 auf 43 pg/ml) und des Laktats (von 4 mmol/l zu Normalwerten) beobachtet werden. Trotz einer erneut auftretender Sepsis und der Notwendigkeit einer Amputation stabilisierte sich der Patient und erholte

sich vollständig 18 Tage nach Aufnahme. Die frühzeitige Behandlung mit einer Kombination aus CVVHDF und CytoSorb ging einher mit einer Abschwächung der systemischen Entzündungsreaktion, die trotz des beeindruckenden Erregerspektrums und der ausgeprägten lokalen Schädigung ohne größere oder bleibende Organschädigungen verlief.

<https://www.hindawi.com/journals/cricc/2017/8747616/>

Use of Hemadsorption in a Case of Pediatric Toxic Shock Syndrome

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

Case Rep Crit Care 2017: 3818407

●●●

Zusammenfassung:

Dieser Fallbericht beschreibt die erfolgreiche Behandlung eines toxischen Schocksyndroms (eine potenziell tödliche Krankheit, die durch gram-positive Bakterientoxine ausgelöst wird) bei einer 5 Jahre alten pädiatrischen Patientin mit Down-Syndrom, die mit einem entzündeten Bereich rund um einen Insektenbiss, Anzeichen einer systemischen Inflammation und Multiorganversagen eingeliefert wurde. Da Versuche zur Behandlung (einschließlich Flüssigkeitstherapie, Katecholamine und Antibiotika) sowie immunmodulatorische Therapien (einschließlich Hydrocortison, Plasmaaustausch und Immunglobuline) erfolglos verliefen, wurde mit einer Nierenersatztherapie, ergänzt um einen CytoSorb-Adsorber, begonnen, was mit einer raschen und signifikanten Stabilisierung der hämodynamischen Situation und einer Reduktion von Entzündungsmediatoren innerhalb weniger Stunden nach Initiierung der Therapie verbunden war. Die Anwendung der CytoSorb-Therapie war einfach und sicher. Die Anwendung von CytoSorb erwies sich durch die mögliche Beseitigung von bakteriellen Toxinen und Entzündungsmediatoren als potenziell vorteilhaft und könnte daher eine Rolle bei der klinischen Behandlung des toxischen Schock-Syndroms spielen.

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

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

David S, Thamm K, Schmidt BM, Falk CS, Kielstein JT

J Intensive Care 2017;5:12

●●●

Zusammenfassung:

Eine 32-jährige Frau wurde mit septischem Schock und begleitendem akuten Nierenversagen auf die Intensivstation eingeliefert. Trotz eines breiten antiinfektiven Dosierungsschemas, einer adäquaten Flüssigkeitstherapie sowie hoher Dosen von Katecholaminen verblieb sie im refraktären, hypotonen Schockzustand. Die außergewöhnliche Schwere des septischen Schocks legte die Vermutung einer stark überschießenden Immunantwort nahe, die vermutlich von einem ausgeprägten Zytokinsturm begleitet wurde. Aus diesem Grund wurde ein CytoSorb Adsorber zusätzlich in den Dialysekreislauf installiert. Um den endothelialen Phänotyp in vitro vor und nach extrakorporaler Zytokinentfernung zu analysieren, testeten die Autoren das Serum der Patientin auf humanen Nabelvenen-Endothelzellen (HUVECs). Außerdem wurde die Wirkung auf die endotheliale Integrität untersucht. Die Autoren fanden

ausgeprägte Veränderungen der Zell-Zell-Kontakte und der zytoskeletalen Architektur sowie tiefgreifende Veränderungen der funktionellen Permeabilität (klinisches Korrelat des kapillären Leakage-Syndroms), wenn HUVECs mit Blut vor CytoSorb Behandlung stimuliert wurden. Jedoch war die endotheliale Barriere vor diesen nachteiligen Wirkungen geschützt, wenn HUVECs mit dem Serum derselben Patientin mit septischem Schock behandelt wurden, welches nach der extrakorporalen Zytokinentfernung entnommen wurde. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der Nutzen der extrakorporalen Zytokinentfernung bei Patienten mit septischem Schock zumindest teilweise auf den Schutz der vaskulären Barrierefunktion zurückzuführen sein könnte.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28127473>

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

Cirstoveanu CG, Barascu I, Mc Kenzie Stancu S

Case Rep Crit Care 2017: 6987167

●●●

Zusammenfassung:

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

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

Cytokine Adsorption in Septic Shock and Multiorgan Failure Following Major Obstetric Hemorrhage

Withanage RK, Nilmini Wijesuriya N

Journal of Case Reports 2017;7(1):124-126

●●

Zusammenfassung

In diesem Fall entwickelte eine 38-jährige, zuvor gesunde Patientin einen septischen Schock mit Multiorganversagen nach wiederholten Herzstillständen aufgrund massiver Geburtsblutungen. Sie hatte ein sekundäres Leberversagen und ein akutes Nierenversagen. Ihre medizinische Behandlung umfasste mehrere chirurgische Eingriffe und die Aufnahme auf die Intensivstation. Die kontinuierliche Nierenersatztherapie wurde am 3. Tag auf der Intensivstation begonnen und CytoSorb wurde in den Dialysekreislauf integriert. Ihre Leberenzyme (AST und ALT) sowie Bilirubin begannen 12 Stunden nach Beginn der CytoSorb-Behandlung deutlich abzunehmen, die

Leukozyten- und CRP-Werte fielen und der Vasopressor- und Inotropika-Support konnte ebenfalls zurückgefahren werden. Dieser Fall zeigt, wie eine Patientin mit schweren Geburtsblutungen, die in der Folge zu wiederholten Herzstillständen führten und durch ischämische hepatozelluläre und renale Schädigungen mit sekundärer Sepsis verkompliziert wurden, erfolgreich mit dem Zytokinadsorber behandelt werden konnte.

<http://www.casereports.in/articles/7/1/Cytokine-Adsorption-in-Septic-Shock-and-Multiorgan-Failure-Following-Major-Obstetric-Hemorrhage-abstract.html>

Hybrid blood purification strategy in pediatric septic shock

Bottari G, Taccone FS, Moscatelli A

Crit Care 2016; 20(1): 366

●●

Zusammenfassung:

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

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

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, Zerriouh M, Weymann A, Sabashnikov A, Simon AR, Popov AF

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

●●●

Zusammenfassung:

Ein Sepsis-induzierter kardiogener Schock in Kombination mit einer schweren akuten respiratorischen Insuffizienz (ARDS) stellt eine lebensbedrohliche Kombination dar, die oftmals refräktär gegenüber konventionellen Behandlungsmethoden ist. In diesem Bericht beschreiben die Autoren den Fall eines 33-jährigen Patienten, der einen akuten kardiovaskulären Kollaps und ein ARDS sekundär zu einer Superinfektion mit Panton-Valentin Leukozidin-positiven *Staphylococcus aureus* und H1N1-Pneumonie entwickelte und in der weiteren Folge erfolgreich mit einer Kombinationstherapie aus extrakorporaler

Membranoxygenierung und Cytosorb Therapie im Hinblick auf seine Sepsis-assoziierte Kardiomyopathie und respiratorische Insuffizienz behandelt wurde. Die Verwendung von Cytosorb resultierte in einer raschen Auflösung der Neutropenie, einer Umkehr des toxischen Schock und einer schnellen Entwöhnung von seinen hohen Vasopressorendosierungen.

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10047-016-0915-8>

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

van der Linde GW, Grootendorst A

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

●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen 17-jährigen männlichen Patienten, der in einem ländlichen Krankenhaus über Beschwerden und prätibiale Schmerzen in seinem rechten Bein berichtete, nachdem er sich Tage zuvor zufällig bei einem Spaziergang im Feld am Bein geschnitten hatte. Es wurde ein Phlegmon mit einem Abszess diagnostiziert und der Patient wurde umgehend chirurgisch versorgt (Wunddebridement), wobei keinerlei klinische Symptome eines subkutanen Hautemphysems oder einer nekrotisierenden Faszitis vorlagen. Postoperativ verschlechterte sich der Zustand des Patienten zusehends und nach der Aufnahme auf Intensivstation entwickelte er ein Erythem, das sich vom rechten Unterschenkel auf den rechten Oberschenkel, über die Bauchwand bis zum linken Bein ausbreitete. Der Patient wurde auf eintoxisches Schock-Syndrom diagnostiziert und entwickelte in dessen Folge einen septischen Schock durch eine invasive *S. aureus* Infektion einhergehend mit respiratorischer Insuffizienz, hämodynamischer Instabilität, hohem Bedarf an Vasopressoren, Notwendigkeit zu Hydrocortisongabe und Antibiotika-Therapie. Aufgrund der Schwere der Erkrankung wurde eine Nierenersatztherapie in Kombination mit CytoSorb initiiert mit dem einzigen Ziel, Zytokine zu entfernen (trotz einer fehlenden akuten Nierenschädigung und somit keiner Notwendigkeit für eine Nierenersatztherapie). Innerhalb von sechs Stunden konnte die Ausbreitung des Erythems gestoppt und die Vasopressorenmengen nach 12 Stunden auf niedrigste Levels reduziert werden. Das Erythem verringerte sich in den kommenden Stunden weiter und war nach 24 Stunden völlig verschwunden. Nach Beendigung der CytoSorb Therapie wurde mit der Diuretikabehandlung aufgrund der massiven Flüssigkeitsüberladung begonnen. Die respiratorische Situation verbesserte sich, die Beatmungsintensität konnte verringert werden und der Patient wurde am 5. Tag nach initialer Aufnahme, innerhalb von 72 Stunden nach Beendigung der CRRT, extubiert. Nach Meinung der Autoren hätte der Patient ohne CytoSorb überlebt, jedoch vermuten sie, dass sein Aufenthalt auf Intensivstation durch die Behandlung nennenswert verkürzt werden konnte.

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

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

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

●●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Hinz B, Jauch O, Noky T, Friesecke S, Abel P, Kaiser R
Int J Artif Organs 2015;18;38(8):461-4

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen 72-jährigen männlichen Patienten mit periodisch wiederkehrenden infektiösen Episoden, der mit Verdacht auf Urosepsis eingeliefert wurde. In den folgenden Stunden verschlechterte sich seine hämodynamische Situation deutlich, mit Anzeichen einer metabolischen Azidose, erhöhten Entzündungsmarkern, einer schwer gestörten Blutgerinnung, erhöhten Retentionsparametern, Leberfunktionsstörung und Bakterien und Leukozyten in seinem Urin. Nach Aufnahme auf die Intensivstation im Zustand des septischen Schocks erhielt der Patient eine kontinuierliche Nierenersatztherapie mit zusätzlicher Hämoabsorption unter Verwendung von CytoSorb. Drei CytoSorb-Behandlungen wurden in den folgenden Tagen durchgeführt und diese resultierten in einer Reduktion von Procalcitonin, C-reaktivem Protein, Bilirubin und einem deutlich reduzierten Vasopressorbedarf bei sich gleichzeitig deutlich verbessernder Hämodynamik (Herzindex, extravaskuläres Lungenwasser). Aufgrund einer wieder aufflammenden "second hit" Entzündung wurde eine weitere CytoSorb Therapiesitzung durchgeführt, welche in einem deutlichen Rückgang der Leukozytose und Leberdysfunktion resultierte. Die schnelle hämodynamische Stabilisierung mit rascher Reduzierung der Vasopressordosierungen innerhalb von Stunden, die Verringerung des Kapillarlecks sowie eine schnelle Reduktion der Infektionsmarker waren die wesentlichen Schlussfolgerungen,

die aus der Nutzung von CytoSorb bei diesem Patienten gezogen werden können. Darüber hinaus erwies sich die Behandlung als sicher und gut verträglich. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um aufzuklären, inwieweit diese positiven Wirkungen auf den Adsorber selbst zurückzuführen sind.

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

CytoSorb-friend or foe!!

Pattnaik SK, Panda B

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



Zusammenfassung:

In diesem Letter to the Editor beziehen sich die Autoren auf den Fallbericht von Basu et al. (PMID 25538418), schildern ihre Erfahrungen mit einem ähnlichen Patienten und diskutieren interessante Resultate ihrer Behandlung. Ein 79-jähriger männlicher Patient mit schwerem septischen Schock (Urosepsis) und Multiorganversagen sowie einem APACHE II Score von 32, wurde mit CytoSorb Therapie in Kombination mit SLED Dialyse und unter Anwendung der Standard Surviving Sepsis Guidelines behandelt. Innerhalb von 3 Tagen verbesserten sich die hämodynamischen- und beatmungsassoziierten Parameter als auch die Urinausscheidung. Der APACHE II Score verbesserte sich nach 3 Tagen Therapie und die IL-6-Spiegel wren nach der letzten Therapiesitzung reduziert. Da sich der Patient ab dem 5. Tag trotz anhaltendem Organsupport klinisch verschlechterte, ziehen die Autoren eine mögliche immunsuppressive Wirkung in Betracht und äußern ihre Bedenken, ob CytoSorb der Grund dafür sein könnte. Sie merken an, dass randomisierte, kontrollierte Studien notwendig sind, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Hämoadsorption bei schwerkranken septischen Patienten zu prüfen.

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

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

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

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



Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen Patienten mit überschießender Entzündungsreaktion, septischem Schock und Multiorganversagen. Eine initiale Laparotomie ergab einen ischämischen Darm mit resultierender Peritonitis, was eine sofortige Jejunum- und Dickdarmteilresektion und Ileotransversostomie notwendig machte. Es wurde sofort mit einer intravenösen Antibiotikatherapie mit Meropenem und Linezolid begonnen. Aufgrund des anhaltenden exzessiven Zytokinsturms wurden über 96 Stunden insgesamt 4 CytoSorb Adsorber verwendet. Die Therapie des septischen Schocks beinhaltete die chirurgische Fokussanierung, Antibiotikatherapie sowie CytoSorb und resultierte in einer deutlichen Verbesserung des Patientenzustands einschließlich der Verbesserung von Nieren- und Leberfunktion sowie des kardiopulmonalen Status. Nach 4 Wochen und sieben weiteren Laparotomien verstarb der Patient dennoch an Multiorganversagen. Die Therapie mit CytoSorb bei diesem Patienten erwies

sich als effektiv und sicher. Dennoch zeigte sich eine hohe intra-individuelle Variabilität der Antibiotikaspiegel für beide Antibiotika mit signifikant niedrigeren Peak-Plasmakonzentrationen beider Wirkstoffe wenn mit CytoSorb behandelt wurde, was auf eine potentielle Adsorption hindeutet, wobei keine negativen Auswirkungen auf die Wirksamkeit der Antibiotika-Therapie unter CytoSorb nachgewiesen werden konnten. Die Autoren empfehlen, ein therapeutisches Drug-Monitoring wo immer möglich durchzuführen oder, falls nicht verfügbar, hohe Initialdosen oder kürzere Applikationsintervalle zu wählen, um adäquate Antibiotikaspiegel zu erreichen, wozu dringend weitere Studien erforderlich sind.

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

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

Bruenger F, Kizner L, Weile J, Morshuis M, Gummert JF

Int J Artif Organs 2015;38(2):113-6

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen 39-jährigen Patienten mit fulminantem Atemnotsyndrom und kardiogenem septischen Schock. Nach Implantation eines veno-arteriellen ECMO zur Kreislaufunterstützung entwickelte der Patient ein akutes Nierenversagen, was die Initiierung einer CVVH notwendig machte. Aufgrund eines vollständigen Herzstillstandes in beiden Ventrikeln, wurden trotz manifester septischer Bedingungen ein Linksherzunterstützungssystem (LVAD) in Kombination mit einem rechts-ECMO (rECMO) implantiert. Im postoperativen Verlauf verschlechterte sich sein Zustand drastisch und ein CytoSorb Adsorber wurde daher in den CVVH Kreislauf installiert, was in einer Abnahme von IL-6, Procalcitonin und C-reaktivem Protein einhergehend mit gleichzeitig deutlich reduziertem Vasopressorenbedarf resultierte. Keinerlei gerätebezogene Nebenwirkungen wurden während oder nach den Behandlungen dokumentiert. Dies ist der erste klinische Fallbericht eines hoch septischen Patienten, der mit einem kombinierten Einsatz von LVAD, rECMO, CVVH und CytoSorb behandelt wurde. Die Kombination war technisch praktikabel und hatte einen hohen Wert für den Patienten. Diese Kombination könnte einen aussichtsreichen Ansatz zur Verbesserung des Überlebens von Patienten mit Multiorganversagen darstellen, bei denen der gleichzeitige Einsatz von mehreren organunterstützenden Systemen indiziert ist

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

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

Basu R, Pathak S, Goyal J, Chaudhry R, Goel RB, Barwal A

Indian J Crit Care Med 2014;18:822-4

●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über eine 36-jährige Frau mit Urosepsis und Multiorganfunktionsstörung (akutes Atemnotsyndrom, akutes Nierenversagen, arterielle Hypotonie). SOFA-Score war 15, MODS Score 10 und APACHE II

Score 30. CytoSorb wurde in Kombination mit CRRT verwendet. Die Patientin erhielt drei konsekutive Behandlungen mit CytoSorb über die folgenden drei Tage. Bereits kurz nach Beginn der Behandlung verbesserte sich die Patientin hämodynamisch. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Verbesserung der Nierenausscheidungs- und Beatmungsparameter. SOFA-Score am Ende der Behandlung war 4, der MODS war 5 und APACHE II Score bei 7. Es gab keine Nebenwirkungen und Laborparameter vor und nach der CytoSorb-Therapie waren im Normbereich. Die CytoSorb Therapie könnte bei Patienten im septischen Schock mit Multiorganversagen als Rescue-Therapie fungieren. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538418>

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

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

●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen 50 Jahre alten Mann mit postoperativem septischen Schock nach Pankreasektomie aufgrund eines zystischen Pankreastumors. Zwei aufeinander folgende Behandlungen mit CytoSorb in Kombination mit CVVH wurden über einen Zeitraum von 64 Stunden (jeweils 24 Stunden) durchgeführt. Die CytoSorb Behandlung ging mit einer Re-Balancierung der Zytokinspiegel einher, was sich klinisch in einer Verbesserung der Hämodynamik, stabilem HZV und einer Normalisierung des systemischen Gefäßwiderstandsindex mit verringerten Vasopressor-Dosen äußerte. Die Technologie war einfach anzuwenden, gut verträglich mit keinerlei Nebenwirkungen und konnte ohne Probleme auf üblichen CVVH Maschinen eingesetzt werden.

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

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

Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H
Int J Artif Organs 2014;37(5):422-6

●●●

Zusammenfassung:

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

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

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

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

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

Mitzner SR, Gloger M, Henschel J, Koball S

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

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen 80-jährigen Mann mit Diagnose eines pneumogenen septischen Schocks. Der Patient benötigte eine Nierenersatztherapie, wurde deshalb an eine Citrat-antikoagulierte CVVHD angeschlossen und in Kombination mit einem CytoSorb-Adsorber über 24 Stunden therapiert. Im Verlauf konnten die Plasmakonzentration von IL-6 und anderen Entzündungsmarkern sowie der Bedarf für Vasopressoren der Behandlung drastisch reduziert werden, wobei sich die Behandlung als sicher erwies und gut toleriert wurde.

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

1.3.2. Kardiochirurgie

Bilirubin Removal Using CytoSorb Filter in a Cardiac Surgical Patient

Singh A, Mehta Y, Trehan N.

J Cardiothorac Vasc Anesth 2018; epub

●●●

Kurzzusammenfassung

In diesem Fallbericht wurde eine 63-jährige Patientin nach Mitral- und Trikuspidalklappenersatz auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt. Der postoperative Verlauf war kompliziert mit verlängerter Beatmungsdauer, Anlage eines Tracheostomas, sehr hohem Vasopressorbedarf (Norepinephrin 3.5 µg/kg/min), Sepsis sowie Multiorganversagen, das auch Leber, Nieren und Gehirnfunktion involvierte. Eine kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) mit CytoSorb wurde begonnen und für insgesamt 3 Tage fortgeführt, was zu einer signifikanten Senkung von Interleukin-6 (von 245.5 auf 53.9 pg/ml) und Bilirubin (von 24.5 auf 10.8 mg/dl) sowie zu einer Verringerung des Vasopressor-Bedarfs (Norepinephrin 0.5 µg/kg/min) und einer Verbesserung der Urinausscheidung (0.5 ml/kg/h) führte. Die Autoren beschreiben CytoSorb als effektives Mittel zur irreversiblen Entfernung von Zytokinen und toxischen Molekülen. Sie schließen daraus, dass CytoSorb eine

vielversprechende therapeutische Option für kritisch kranke Patienten mit Multiorganversagen nach herzchirurgischen Eingriffen darstellen und zu einer Zytokinreduktion mit Verbesserung von Organfunktionen beitragen könnte.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30292390>

Continuous cytokine haemoadsorption incorporated into a venoarterial ECMO circuit for the management of postcardiotomy cardiogenic and septic shock - a case report

Nemeth E, Szigeti S, Varga T, Doroczi L, Barati Z, Merkely B, Gal J.

Perfusion 2018; 33(7): 593 - 6

●●●

Kurzzusammenfassung

In dieser Fall unterzog sich ein 46-jähriger Patient infektiöser Endokarditis (IE) einem notfallmäßigen herzchirurgischen Eingriff. Die Entwicklung eines kardiogenen Schocks post-Kardiotomie im Zusammenhang mit dem herzchirurgischen Eingriff erforderte die Implantation einer veno-arteriellen (VA)-ECMO. Drei Tage später entwickelte der Patient einen sekundären septischen Schock und aufgrund der schnell ansteigenden Vasopressordosierungen wurde CytoSorb in den VA-ECMO-Kreislauf integriert. Während der Behandlung wurde eine signifikante und schnelle Verbesserung der hämodynamischen sowie der metabolischen Parameter des Patienten beobachtet und bereits nach 24 Stunden Behandlung konnte die CytoSorb-Therapie beendet werden und die VA-ECMO Therapie nach 7 Tagen eingestellt werden. Eine ausgedehnte Intensivtherapie führte zu einer Verbesserung des klinischen Zustands, jedoch verstarb der Patient zwei Monate nach seiner primären Herzoperation im Kontext eines erneuten fulminanten septischen Schocks. Dieser Fall zeigt, dass ein VA-ECMO Kreislauf für die direkte Installation des CytoSorb-Adsorbers geeignet ist. Die Autoren berichten, dass diese neuartige Anwendung von CytoSorb sicher, leicht anwendbar und effektiv ist und zu einer optimalen Behandlung von Patienten mit gleichzeitigem kardiogenen Schock post-Kardiotomie und septischen Schock beitragen kann.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29779449>

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

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

Int J Artif Organs 2017; 40(9): 526 - 9

●●

Zusammenfassung:

Nach einem Infarkt auftretende ventrikuläre Septumdefekte (VSD) bleiben eine ernsthafte und oft tödliche Komplikation nach perkutanen koronaren Interventionen. Dies ist ein Fallbericht über die Verwendung von veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA ECMO) und extrakorporaler Blutreinigungstherapie (CytoSorb) bei einem 64-jährigen Patienten mit ischämischem VSD, welcher zu einem ausgedehnten kardiogenen Schock mit hämodynamischer Instabilität führte, und nach einem posterioren Myokardinfarkt hohe Katecholamindosierungen erforderte. Nach wenigen Stunden unter ECMO und CytoSorb begann sich der Patient hämodynamisch zu stabilisieren. Die Katecholamine konnten innerhalb der

ersten 36 Stunden der Behandlung signifikant reduziert werden. Nach 4 Tagen Behandlung mit ECMO und CytoSorb war der Patient stabil genug um die Reparatur des VSD und die Bypassanlage erfolgreich durchführen zu können.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28574104>

1.3.3. Leber

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

Faltlhauser A, Kullmann F

Blood purification 2017;44:98–99

●●●

Zusammenfassung:

Dies ist der Fall eines 59-jährigen männlichen Patienten mit aktiver Hepatitis B, signifikant erhöhten Leberenzymen sowie erhöhten Gesamt-Bilirubinwerten, der aufgrund eines akuten Nierenversagens und ausufernder Hyperbilirubinämie für insgesamt 7 Tage mit einer Kombination aus CVVHD und CytoSorb behandelt wurde. Seine hepatische Enzephalopathie, Bilirubin- als auch Leberenzymwerte verringerten sich täglich und seine Ammoniak Werte kehrten auf ein Normalniveau zurück. Dies ist der erste beschriebene klinische Fall, der die Verwendung von CytoSorb bei hyperbilirubinämischer Leberfunktionsstörung aufgrund einer aktiven Hepatitis-B-Infektion beschreibt.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28355595>

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

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

Blood Purif 2017;44(1):30–31

●●●

Zusammenfassung:

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

In diesem Fallbericht hat die kombinierte Behandlung mit CRRT und CytoSorb extrem gut und effektiv als Leberunterstützung funktioniert. Durch die effiziente Entfernung der Lebertoxine einschließlich Ammoniak kam es zu einer deutlichen Besserung der hepatischen Enzephalopathie.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28237980>

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

Tomescu DR, Dima SO, Ungureanu D, Popescu M, Tulbure D, Popescu I

Int J Artif Organs 2016;39(3):136-40

●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Frimmel S, Schipper J, Henschel J, Yu TT, Mitzner SR, Koball S

Liver Transpl 2014;20(12):1523-4

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über eine immunkompetente 50-jährige Frau, die aufgrund einer akuten Hepatitis mit assoziiertem akuten Leberversagen ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Nach Verlegung auf die Intensivstation entwickelte die Patientin rasch ein Multiorganversagen und wurde sofort für eine dringende Not-Lebertransplantation gelistet. Da bestehende Leberunterstützungsverfahren (MARS-Behandlung) zur Überbrückung während der Wartezeit auf die Lebertransplantation keinen Effekt zeigten, wurde eine Kombination aus Single Pass Albumin Dialysis (SPAD) und CytoSorb angewendet, was in einer deutlichen Reduktion von IL-6, Bilirubin sowie einer drastischen Reduktion des Vasopressorbedarfs resultierte. Die orthotope Lebertransplantation konnte am 4. Intensivtag erfolgreich durchgeführt werden. Die CytoSorb Behandlung erwies sich als sicher, gut verträglich und ohne jedwede Nebenwirkungen. CytoSorb bietet somit einen neuen und vielversprechenden Ansatz für Patienten mit Leberversagen.

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

1.3.4. Myoglobinämie

Hemoadsorption in Infection-Associated Rhabdomyolysis

Suefke S, Sayk F, Nitschke M

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

Cytosorb™ in a patient with legionella-pneumonia associated rhabdomyolysis

Wiegele M, Krenn CG

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

●●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen 44-jährigen Mann, der sich mit bereits seit 5 Tagen anhaltendem Fieber und beeinträchtigtem Allgemeinzustand im Krankenhaus vorstellte. Eine Aggravierung hin zur Ateminsuffizienz führte schließlich zu einer Aufnahme auf Intensivstation zur Intubation und Beatmung. Röntgen-Thorax und Computertomographie bestätigten die klinische Diagnose eines akuten Atemnotsyndroms während eine Infektion mit *Legionella pneumophila* nachgewiesen wurde. Trotz Antibiotikagabe verschlechterten sich seine Leberenzyme und Nierenfunktion in den folgenden Tagen weiter und zeigten einen Trend zum Multiorganversagen. Plasmalevels von Kreatinkinase und Myoglobin stiegen an einhergehend mit einer stark verringerten Urinausscheidung. Daher wurde die Behandlung mit Cytosorb im Stand-alone-Modus am Tag 6 nach der Aufnahme begonnen. Innerhalb von 8 Stunden verringerten sich die Myoglobinwerte von 18.390 auf 10.020 ng/ml

und in einer zweiten Session fielen sie erneut von 13.400 auf 8.359 ng/ml. Der Zustand des Patienten verbesserte sich im weiteren Verlauf zusehends. Die Nierenfunktion erholte sich vollständig und es war keine Hämodialyse während seiner Zeit im Krankenhaus notwendig. Es wurden keine gerätebezogenen Nebenwirkungen der Therapie beobachtet. Dies ist der erste Fall, der einen Abfall der Myoglobin-Plasmalevels unter Einsatz von CytoSorb in vivo zeigt.

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

1.3.5. Andere Indikationen

NEU; Snake bite induced sepsis with multi organ failure successfully treated with Extracorporeal Cytokine Adsorption Device (ECAD) therapy along with standard of care - a case series

Sathe P, Sakhavalkar P, Borse R, Parathody A, Huparikar A, Rayte N

IJMDAT 1(2): e158

••

Zusammenfassung

Diese Veröffentlichung berichtet über zwei Schlangenbiss-Patienten und beschreibt die Anwendung von CytoSorb bei durch das Gift des Schlangenbisses verursachten lokalen Schmerzen und Schwellungen, disseminierter intravasaler Koagulopathie (DIC) und akutem Nierenversagen (AKI). Bei beiden Patienten wurden zwei CytoSorb Adsorber verwendet, was mit einer Reduktion von IL-6 und einer guten allgemeinen klinischen Stabilisierung einherging. Beide Patienten konnten aus dem Krankenhaus entlassen werden und die Autoren beschreiben die Anwendung von CytoSorb in Kombination mit der Standardbehandlung als vielversprechende und sichere Behandlungsmethode, um die Schlangengift-induzierten Komplikationen zu stabilisieren und zu reduzieren, was möglicherweise zu kürzeren Intensivaufenthalten und zu einem besseren Überleben führen könnte.

<https://www.ijmdat.com/wp-content/uploads/sites/3/2018/10/e158-Snake-bite-induced-sepsis.pdf>

Hemoadsorption in cardiac shock with biventricular failure and giant cell myocarditis: A case report

Dogan G, Hanke J, Puntigam J, Haverich A, Schmitto J.

IJAO 2018; 41(8): 474-9

•••

Kurzzusammenfassung

In diesem Fall entwickelte ein 57-jähriger Patient mit der Autoimmunkrankheit Riesenzellenmyokarditis eine fulminante Rechtsherzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, hämodynamische Instabilität und ein oligurisch-anurisches Nierenversagen. Zur Kreislaufunterstützung wurde eine extrakorporale Herz-Lungen-Unterstützung (ECLS) gemeinsam mit einer Impella eingebaut und zusammen mit einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) angewendet. Da trotz hoher Katecholamindosierungen sowie steigender Entzündungsmediatoren und Bilirubinspiegel keine adäquate hämodynamische Stabilisierung erreicht werden konnte, wurde die Entscheidung getroffen, CytoSorb zusätzlich in das CVVHD-System zu

integrieren. Am folgenden Tag wurde dem Patienten ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD) eingebaut und mit einer veno-pulmonal-arteriellen (VPA) extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) begonnen. CytoSorb wurde ab diesem Zeitpunkt in den VPA-ECMO-Kreislauf integriert. Insgesamt wurden 9 CytoSorb-Behandlungen über insgesamt 23 Tage mit einem 7-tägigen Pausenintervall (aufgrund eines sekundären septischen Ereignisses) durchgeführt. Mit der letzten CytoSorb-Behandlung konnte der rechtsventrikuläre Bypass explantiert werden und der Patient wurde zur Weiterversorgung in ein High-Care-Programm entlassen. Die kombinierte ECLS-Behandlung einschließlich CytoSorb führte zu einer deutlichen und stetigen Verbesserung der Hämodynamik und des Entzündungszustands mit einer klaren Reduktion aller gemessenen Parameter während des Behandlungszeitraums. Die metabolische Azidose löste sich auf und die Leberfunktion besserte sich. Die Autoren beschreiben die Kombination aller angewandten Techniken als praktikabel, technisch durchführbar und für den Patienten als sehr vorteilhaft.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29779449>

A rare case of septic shock due to *Neisseria meningitidis* serogroup B infection despite prior vaccination in a young adult with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab

Reher D, Fuhrmann V, Kluge S, Nierhaus A.

Vaccination 2018; 36(19):2507-2509



Zusammenfassung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene erworbene hämatopoetische Stammzellerkrankung, die Defekte in Komplement-inhibierenden Proteinen verursacht. Nach der Zulassung von Eculizumab, einem humanisierten Antikörper zur Behandlung von PNH, wurden mehrere Fälle von invasiven Meningokokken-Erkrankungen (IMD) bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet. Dies ist ein Bericht über einen seltenen Fall eines septischen Schocks aufgrund einer Infektion mit *Neisseria Meningitidis* Serogruppe B trotz vorheriger Impfung in einem jungen PNH-Patienten, der mit Eculizumab behandelt wurde und bei dem CytoSorb für die Behandlung einer überschießenden Hyperzytokinämie zusammen mit IgM angereichertem IgGAM für drei Tage angewendet wurde.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29631884>

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

Eid M, Fouquet O, Pierrot M, Kouatchet A, Mercat A, Baufreton C.

IJAO 2018; 41(3): 178 – 82



Zusammenfassung

Dieser Fall berichtet über einen 41-jährigen Patienten mit nekrotisierender Faszitis und Multiorganversagen. Eine extrakorporale Kreislaufunterstützung (ECLS - veno-arteriell) wurde installiert, um seine Herzinsuffizienz (Auswurffraktion 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 Fasziiitis zu überwinden. Andere Indikationen
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29546811>

First-in-Man Fully Percutaneous Complete Bypass of Heart and Lung

Napp LC, Vogel-Claussen J, Schäfer A, Haverich A, Bauersachs J, Kühn C, Tongers J.
JACC Cardiovasc Interv 2017; 10(24): e231 – 3

●●

Zusammenfassung

Dieser Fall berichtet über einen 24-jährigen Mann, der nach einem Selbstmordversuch in ein Regionalkrankenhaus eingewiesen wurde, nachdem er 9 g des Antidepressivums Venlafaxin eingenommen hatte. Nach anfänglichen Krampfanfällen entwickelte der Patient einen progressiven kardiogenen Schock, was 12 Stunden nach der Einnahme zu einem Herzstillstand durch elektromechanische Entkopplung führte. Eine notfallmäßige femorale veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) wurde unter fortgeführter kardiopulmonaler Reanimation eingesetzt und der Patient wurde in ein tertiäres Krankenhaus gebracht. Um den pulmonalen Gasaustausch wiederherzustellen, wurde eine neuartige Form der mechanischen Unterstützung durch eine dreifach kanülierte ECMO plus Impella initiiert, was in einer vollständigen Übernahme der Zirkulation und des Gasaustauschs, sowohl der oberen als auch unteren Körperhälfte, durch die Pumpensysteme resultierte. Darüber hinaus wurde eine CytoSorb-Hämoabsorption zur Behandlung des Post-Herzstillstand-Syndroms, des hohen Katecholaminbedarfs und der Venlafaxin-Intoxikation in den Kreislauf integriert. Ergebnis war eine hämodynamische Stabilisierung zusammen mit einer signifikanten Abnahme der Katecholamindosierungen. Im weiteren Verlauf konnte der Patient von der mechanischen Beatmung entwöhnt und nach 28 Tagen in die Rehabilitation verlegt werden.

http://interventions.onlinejacc.org/content/10/24/e231?sso=1&sso_redirect_count=1&access_token=

First application of CVVHDF, plasmapheresis and "CytoSorb absorber" to solve a pediatric haemophagocytic Histocytosis case

Milella L & Ficarella MT

Res Pediatr Neonatal 2017; 1(2): 1-6

●●●

Zusammenfassung

Dies ist der Fall eines 4 Jahre alten Mädchens (Körpergewicht 19 kg) mit sekundärer hämophagozytotischer Lymphohistiozytose (HLH) aufgrund einer bakteriellen Infektion. Sie entwickelte einen septischen Schock und eine

Sepsis mit Multiorganversagen, wurde in der Folge künstlich beatmet und mit hochdosierter Katecholamin- und Flüssigkeitstherapie zur Unterstützung ihres kardiovaskulären Systems sowie mit Dialyse (kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration CVVHDF) für 20 Stunden pro Tag und intermittierender Plasmapherese für 4 Stunden pro Tag behandelt. Da die Patientin so kritisch krank war, wurde ein CytoSorb-Adsorber in den CVVHDF-Kreislauf integriert. Nach den ersten 2 Stunden der kombinierten CVVHDF-CytoSorb Behandlung verbesserte sich der kardiovaskuläre und respiratorische Status der Patientin und resultierte in einer vollständigen Stabilisierung nach 24 Stunden. Es kam zu einer raschen Abnahme der Hyperammonämie, zu einer Verbesserung der Nieren- und Leberfunktion und zu einer raschen Reduktion der Entzündungsmarker. Die Patientin erholte sich im weiteren Verlauf vollständig. Die Autoren konstatieren, dass CytoSorb innerhalb kürzester Zeit in diesem pädiatrischen Fall sehr hilfreich bei der Behandlung der klinischen Komplikationen der Patientin, einschließlich der respiratorischen, kardiovaskulären, Leber- (Aszites) und Nierenfunktion sowie der Laborparameter, die ein Multiorganversagen anzeigten, war.

<http://crimsonpublishers.com/rpn/pdf/RPN.000510.pdf>

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

Mekala N and Damera S

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

●●

Zusammenfassung

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

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

Cytokine adsorption is a promising tool for therapy of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

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

Nephrol Dial Transplant 2017;32(Suppl_3): SP247

●●

Zusammenfassung

In dieser Fallserie wurden 2 Patienten mit insgesamt 3 Episoden von schwerer hämophagozytotischer Lymphohistiocytose (HLH) mit CytoSorb behandelt. Im ersten Fall einer 50 jährigen Frau mit akuter nekrotisierender Hepatitis, verursacht durch eine Herpes simplex Infektion und HLH, wurde CytoSorb zur Bridging Therapie bis zur Lebertransplantation eingesetzt. Im zweiten Fall wurde ein 42 jähriger männlicher Patient mit respiratorischem und Kreislaufversagen, septischem Schock und akutem Nierenversagen mit 2 CytoSorb Adsorbern über 48 Stunden behandelt. Aufgrund einer erneuten

Verschlechterung wurde er wieder mit CytoSorb behandelt und erholte sich schließlich vollständig. In beiden Fällen waren ein deutlicher Rückgang der IL-6 Spiegel und des Vasopressorbedarfs die wesentlichen Ergebnisse. Bei beiden Patienten erwies sich die CytoSorb Behandlung als sicher und gut verträglich, unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

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

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

Schroeder I, Zoller M, Angstwurm M, Kur F, Frey L

Int J Artif Organs 2017;40(7):358-60

••

Zusammenfassung:

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

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

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

Schenk H, Müller-Deile J, Schmitt R, Hinrich Bräsen J, Haller H, Schiffer M

Journal of Clinical Apheresis 2017; 32(6): 444-52

••

Zusammenfassung:

Dieser Fall beschreibt die potenzielle Wirkung der suPAR-Elimination (ein zirkulierender Faktor, der Nierenversagen verursacht) bei einer 32-jährigen Frau, die ein schweres post-partum-nephrotisches Syndrom und eine darauf folgende fokale segmentale Glomerulosklerose (FSGS) entwickelte. Nach drei Behandlungen mit vollständigem Plasmaaustausch (TPE - die normale Methode zur Entfernung von suPAR) wurde sie für 8 Stunden mit CytoSorb behandelt und es wurde die Effizienz beider Verfahren miteinander verglichen. CytoSorb Hämoabsorption führte während einer einzigen Behandlung zu einer Verringerung des suPAR-Spiegels um 27,33%, während TPE im Rahmen der drei aufeinanderfolgenden Sitzungen eine Reduktion von 25,12% ($p < 0,01$) bewirkte. Die Autoren folgern, dass die Hämoabsorption mit CytoSorb im Gegensatz zu TPE, Plasmapherese und Immunadsorption eine wirksame neuartige Behandlungsalternative für die Entfernung von zirkulierenden

Faktoren bei Patienten mit idiopathischer FSGS oder bei Patienten mit einem Rezidiv der primären FSGS in der transplantierten Niere darstellt.

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

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

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

●●●

Zusammenfassung:

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

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

The Use of a Cytokine Adsorber (CytoSorb) in a Patient with Septic Shock and Multi-Organ Dysfunction (MODS) after a Severe Burn Injury

Houschyar KS, Nietzsche I, Siemers F
Handchir Mikrochir Plast Chir 2017;49(2):123-6

●●

Zusammenfassung:

Diese Fallbeschreibung berichtet über einen 21-jährigen Patienten, der nach einer Explosion zu Hause mit 2b-3- gradigen Verbrennungen von insgesamt 60% der Körperoberfläche ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Am Aufnahmetag erfolgte ein Aufnahmebad bei dem hämodynamisch stabilen Patienten sowie eine chirurgische Wundreinigung der verbrannten Areale. Aufgrund der Verbrennungsschwere erfolgten mehrfache Operationen mit Transplantationen im Bereich des unteren Abdomens, der Oberarme beidseits, des oberen ventralen Thorax und Unterarmen beidseits. Die weitere Therapie bestand in epifaszialen Debridements, Keratinozytenauflagen und Rotorestlagerung mit dorso-ventraler Wechsellagerung. Bei anhaltend

erhöhten Entzündungsparametern (Leukozyten, C-reaktives Protein und Procalcitonin) und Nierenretentionswerten, positiven Blutkulturen und Wundabstrichen auf *Acinetobacter baumannii* wurde der Entschluss gefasst, eine Hämofiltrationstherapie mit zusätzlichem CytoSorb-Adsorber zu starten. Der CytoSorb-Adsorber war täglich vom 9.–17. Behandlungstag und vom 32.–52. Tag im Einsatz. Unter der Behandlung zeigten sich die Interleukine IL-6 und IL-10 signifikant reduziert, der Katecholaminbedarf konnte signifikant reduziert und eine Kreislaufstabilisierung erzielt werden. Jedoch verstarb der Patient aufgrund von kardiopulmonaler Insuffizienz und im Rahmen eines Multiorganversagens am 52. postoperativen Tag.

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

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

Khan ZA

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

●●

Zusammenfassung:

Diese Fallstudie berichtet über einen Patienten mit Dengue-Fieber, septischem Schock und multiplem Organversagen (MOF). Dengue ist eine von Moskitos übertragene Viruserkrankung, bei der angenommen wird, dass erhöhte Zytokine (TNF- α , Interleukine und IFN- γ) die Endothelzellen der Kapillaren schädigen, was in der Folge zu Flüssigkeitsverlusten führt. Im vorliegenden Fall wurde ein 32-jähriger Patient auf die Intensivstation aufgenommen und aufgrund mehrfacher Organversagen mechanisch beatmet und mit Nierenersatztherapie versorgt. CytoSorb wurde als adjuvante unterstützende Therapie an den Tagen 2, 4 und 6 nach Aufnahme auf Intensivstation angewendet. Der Patient erhielt zudem mehrfache Transfusionen, um seine Thrombozytopenie und Koagulopathie zu therapieren. Der Patient zeigte eine allmähliche Verbesserung mit einer Normalisierung des Zentralnervensystems, verbessertem Oxygenierungsstatus, adäquater Nierenfunktion und normaler Thrombozytenzahl (APACHE-Score 27 vor und 12 am Ende der CytoSorb-Behandlung). Auch die Leberfunktion verbesserte sich signifikant. Seine Serum-GOT (AST) fiel von 15.690 U/l auf 156 U/L und die Serum-GPT (ALT) fiel von 3910 U/L auf 84 U/L im Verlauf der CytoSorb Behandlungen. Der Patient konnte die Intensivstation am 13. Tag verlassen und wurde anschließend aus dem Krankenhaus nach Hause entlassen. Die Autoren konstatieren, dass CytoSorb® eine nützliche und sichere extrakorporale Therapieoption darstellt, um Patienten mit Dengue-Fieber-assoziiertem Schock und MOF zu stabilisieren und ihnen bei der Genesung zu helfen.

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

2. Präklinische Daten

2.1. Tiermodelle

Blood Purification by Non-Selective Hemoadsorption Prevents Death after Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Shock in Rats

McKinley TO, Lei Z, Kalbas Y, White FA, Shi Z, Wu F, Xu ZC, Rodgers RB
Journal of Trauma and Acute Care Surgery 2018, Epub



Zusammenfassung

Patienten, die ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit begleitendem hämorrhagischen Schock (HS) erleiden, haben ein hohes Risiko zur Entwicklung einer Inflammation, was letztlich zu einem schlechten Outcome und zum Tod führen kann. Um den Einfluss der Hämoadsorption (HA) auf das Outcome nach SHT und HS zu untersuchen, wurde Ratten ein kombinierter Schaden bestehend aus einer kontrollierten kortikalen Verletzung des Gehirns und einem hämorrhagischen Schock zugefügt. Die Ratten wurden anschließend an einen extrakorporalen Blutkreislauf angeschlossen und entweder mit therapeutischer Hämoadsorption unter Verwendung einer 2 ml-Kartusche, die mit CytoSorb-Beads gefüllt war (HA-Gruppe, 14 Ratten) für 180 Minuten behandelt oder wurden einer Scheinbehandlung über den gleichen Zeitraum unterzogen (19 Ratten). Der primäre Endpunkt war das Überleben bis zu 96 Stunden nach Induktion des Schadens, aber auch die Veränderung der Blutkonzentrationen von 27 Zytokinen und Zytokin-induzierten Biomarkern wurde über die Zeit gemessen. Die Hämoadsorption mittels CytoSorb-Beads verbesserte das Überleben von 47% bei den scheinbehandelten Ratten auf 86% bei den HA-behandelten Ratten. Die HA führte zu einer Reduktion der zirkulierenden Konzentrationen verschiedener Biomarker im Vergleich zur Scheinbehandlung, jedoch wurde die Mehrzahl der gemessenen Zytokine nicht durch die HA-Behandlung beeinflusst. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Blutreinigung mittels nicht-selektiver HA eine effektive Behandlungsmöglichkeit darstellt, um das Versterben in einem kombinierten SHT/HS-Rattenmodell zu verhindern. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Veränderungen der zirkulierenden Konzentrationen der gemessenen Biomarker und dem Überleben ist jedoch nicht belegt und die Autoren gehen davon aus, dass die HA-vermittelten Effekte durch veränderte Konzentrationen von Molekülen verursacht wurden, die in dieser Studie nicht quantifiziert wurden. HA erwies sich in vorherigen Studien am Menschen als sicher und wirksam und bietet eine neue Alternative, die weiter untersucht werden sollte, um die Ergebnisse bei Patienten mit SHT und HS zu verbessern.

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

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

J Transl Med 2017; 15(1): 216



Zusammenfassung

Normotherme ex vivo Perfusionsstrategien sind ein vielversprechendes neues Instrument im Bereich der Organtransplantation, und während sie dazu konzipiert sind protektiv zu wirken, kann die künstliche Umgebung eine lokale Entzündungsreaktion hervorrufen. Das Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer Integration eines Cytosorb-Adsorbers in ein isoliertes Nierenperfusionssystem zu untersuchen. Schweinenieren wurden für 22 Stunden einer kalten Ischämie ausgesetzt und dann für 6 Stunden in einem ex vivo Reperfusionskreislauf reperfundiert. Die Nierenpaare wurden randomisiert in die Kontrollgruppe (n = 5) oder die Reperfuionsgruppe (n=5) mit einem Cytosorb-Adsorber, der in den Kreislauf integriert wurde. Die Ausgangskonzentrationen von Zytokinen waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Spiegel von IL-6 und IL-8 im Perfusat erhöhten sich während der Reperfusion

signifikant in der Kontrollgruppe, jedoch nicht in der Cytosorb-Gruppe. Die Werte der anderen Zytokine waren in der Cytosorb-Gruppe niedriger. Der mittlere renale Blutfluss (RBF) war in der Cytosorb-Gruppe signifikant höher. Die Perfusatspiegel von Prostaglandin E2 und Thromboxan waren in der Cytosorb-Gruppe signifikant niedriger. Während in diesem Modell kein Effekt auf die Kreatinin-Clearance oder die Nierenfunktion gezeigt werden konnte, kann Hämoadsorption die Entzündungsreaktion reduzieren und die Nierendurchblutung während der Perfusion verbessern.

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

Cytokine filtration modulates pulmonary metabolism and edema formation during ex vivo lung perfusion

Iskender I, Cosgun T, Arni S, Trinkwitz M, Fehlings S, Yamada Y, Cesarovic N, Yu K, Frauenfelder T, Jungraithmayr W, Weder W, Inci I
J Heart Lung Transplant 2017; epub

●●●

Zusammenfassung:

Diese Studie testete die Sicherheit und Wirksamkeit von Zytokin-Adsorption während ex-vivo Lungenperfusion (EVLP) in einem Tiermodell. Spender-Lungen von Schweinen wurden über 24 Stunden bei 4°C konserviert (um eine Lungenschädigung zu induzieren), bevor eine zufällige Einteilung in zwei Gruppen, die Behandlungs- und die Kontrollgruppe (n=5 jeweils), für die 12-stündige EVLP-Phase erfolgte. In der Behandlungsgruppe lief das Perfusat über einen veno-venösen Shunt vom Reservoir aus kontinuierlich durch CytoSorb, während in der Kontroll-Gruppe keine zusätzliche Filterung erfolgte. Die Zytokin-Entfernung verbesserte signifikant den Atemwegsdruck und die dynamische Compliance während der Perfusionsphase. Die Elektrolyt-Imbalance, der Glukose-Verbrauch und die Laktatproduktion waren in der Kontrollgruppe deutlich schlechter, während das Profil der Zytokin-Expressions, die Gewebe-Myeloperoxidase-Aktivität und die mikroskopisch sichtbare Lungenschädigung in der CytoSorb-Gruppe signifikant reduziert waren. Die kontinuierliche Perfusatfilterung durch den CytoSorb Adsorber zeigte sich während verlängerter EVLP als sicheres und effektives Verfahren und die Zytokin-Entfernung verminderte die Entwicklung eines Lungenödems und veränderte den pulmonalen Metabolismus durch Unterdrückung der anaeroben Glykolyse und Neutrophilen-Aktivierung.

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

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

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

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

●●●

Zusammenfassung:

Diese Studie in einem septischen Rattenmodell untersuchte die Effekte einer Blutreinigung (unter Anwendung eines modifizierten CytoSorb Adsorbers) auf die Serumspiegel von inflammatorischen Zytokinen (IL-6, TNF, IL-10) und die Herzfunktion. Die Sepsis wurde durch eine zökale Ligatur und Darpunktion (CLP) initiiert. Die Ratten wurden in folgende Gruppen eingeteilt: Kontrolle (n = 8), Scheinoperation (n = 32), Modell (n = 32), Scheinbehandlung (n = 32) und

CytoSorb-Behandlung (n = 32). In jeder Gruppe wurden anschließend die Herzfunktion, inflammatorische Zytokine, myokardiale Enzyme, der pathologische Score des Herzmuskelgewebes sowie die myokardiale Apoptose verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die septischen Ratten höhere Serumspiegel von inflammatorischen Zytokinen und eine schlechtere Herzfunktion hatten als Ratten aus der Kontroll- und Scheinoperationsgruppe. Zu bemerken ist, dass die mit CytoSorb behandelte Gruppe eine verbesserte Herzfunktion, verringerte inflammatorische Zytokine und myokardiale Enzyme, einen niedrigeren pathologischen Score, weniger myokardiale Apoptose und eine viel geringere Sterblichkeit im Vergleich zur Modell- und Scheinbehandlungsgruppe aufwies. Die Autoren schließen daraus, dass die Blutreinigung unter Anwendung von CytoSorb zu einer Reduktion der Serumspiegel von inflammatorischen Zytokinen und zur Verbesserung der Herzfunktion bei septischen Ratten beiträgt.

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

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

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

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

●●

Zusammenfassung:

Ziel dieser in vivo Studie in einem Schweinemodell mit kombinierter schwerer Rauchvergiftung und Brandverletzung war es, die Umsetzbarkeit sowie die technische Sicherheit und Wirksamkeit einer Cytokin- und Myoglobin-entfernung durch den frühen Einsatz der CytoSorb Technologie zu untersuchen. Weiblich Yorkshire Schweine (n = 15) wurden hierfür durch Rauchvergiftung und großflächige Verbrennungen von 40% der Körperoberfläche verletzt und 72 Stunden bzw. bis zum Eintritt des Todes beobachtet. Die Tiere wurden randomisiert in die Gruppen CytoSorb (n = 9) oder Scheinbehandlung (n = 6) eingeteilt und insgesamt 3 Sessions mit der Dauer von jeweils 6 Stunden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen unterzogen. Serum Cytokinlevels (IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha) und Myoglobin-Werte wurden systemisch, lokal in der bronchoalveolären Lavage sowie im zirkulierenden Blut vor und nach dem CytoSorb Adsorber gemessen. Die Anwendung von CytoSorb resultierte in einer signifikanten Entfernung der gemessenen Cytokine IL-1b, IL-6 und IL-10 sowie von Myoglobin vor allem im ersten Durchlauf, während systemische Cytokin- und Myoglobin-Serumkonzentration sich nicht änderten. Die Autoren folgern, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die Effizienz der Mediator Elimination zu optimieren, um sowohl die systemischen Spiegel zu beeinflussen als auch klinisch relevante Ergebnisse zu erzielen.

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

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

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

Crit Care 2014;18(4):R141

●●●

Zusammenfassung:

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

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

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

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

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Mikhova KM, Don CW, Laflamme M, Kellum JA, Mulligan MS, Verrier ED, Rabkin DG

J Thorac Cardiovasc Surg 2013;145(1):215-24

●●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Namas RA, Namas R, Lagoa C, Barclay D, Mi Q, Zamora R, Peng Z, Wen X, Fedorchak MV, Valenti IE, Federspiel WJ, Kellum JA, Vodovotz Y

Mol Med 2012;18:1366-74

●●●

Zusammenfassung:

Diese kombinierte in vivo/in silico Studie an einem Rattenmodell mit E.coli-induzierter Peritonitis untersucht, ob CytoSorb in der Lage ist, die Sepsis-induzierte akute Entzündungsantwort (gemessen anhand von 14 verschiedenen Zytokinen, Bakterienzahl in der peritonealen Flüssigkeit) einzudämmen bzw. sogar zu re-lokalisieren oder zu re-programmieren

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

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

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

●●●

Zusammenfassung:

Diese in vivo-Studie in einem subakuten Rattenmodell der intraabdominellen Sepsis (Caecumligatur und Punktion) untersuchte den Effekt von CytoSorb, wobei die Therapie ihre positive Wirkung nicht durch eine direkte Reduzierung des Zytokin-Plasmakonzentrationen ausübte. Die Zytokinpiegel in diesem Modell waren gering, was in einer verminderten Reduktion der ohnehin niedrigen Zytokinlevels durch CytoSorb resultierte (konzentrationsabhängige Technologie). Dennoch war das 7-Tage Überleben in der Behandlungsgruppe signifikant verbessert, einhergehend mit einer weniger ausgeprägten latenten Organschädigungen. Die Zytokinentfernung (TNF, IL-1 β , IL-6 und IL-10), Organschäden/Dysfunktionen (HMGB1, ALT und Kreatinin), Neubildung von Zytokinen (über NF κ B-Bindung in Neutrophilen) und das 7-Tage-Überleben wurden analysiert. Zudem wurde der Effekt einer Transfusion (Blutaustausch zwischen CytoSorb-behandelten Ratten und „scheinbehandelten“-Ratte) direkt nach der CytoSorb Behandlung auf die IL-6 Levels und das 7-Tage Überleben untersucht.

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

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

Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA
Crit Care Med 2008;36(5):1573-7

●●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Kellum JA, Song M, Venkataraman R
Crit Care Med 2004;32(3):801-5

●●●

Zusammenfassung:

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

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

Cytokine removal with a novel adsorbent polymer

Song M, Winchester J, Albright RL, Capponi VJ, Choquette MD, Kellum JA
Blood Purif. 2004;22(5):428-34

●●

Zusammenfassung:

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

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

2.2. In vitro Daten

Removal of Bilirubin with a New Adsorbent System: In Vitro Kinetics

Gemelli C, Cuoghi A, Magnani S, Atti M, Ricci D, Siniscalchi A, Mancini E, Faenza S.
Blood Purif 2018; epub

●●●

Zusammenfassung

Viele potentiell toxische Moleküle akkumulieren im Rahmen einer Leberfunktionsstörung im Blut. Dies gilt auch für Bilirubin, welches schwierig zu entfernen ist, insbesondere in seiner unkonjugierten, stark an Albumin gebundenen Form. Ziel dieser in-vitro-Studie war es, die Adsorption von Bilirubin als proteingebundene Substanz mit Cytosorb in 4 Experimenten mit verschiedenen Albumin-Bilirubin-Lösungen zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten bei allen Experimenten, dass die Fähigkeit von CytoSorb unkonjugiertes Bilirubin zu binden, zu einer effizienten Bilirubinentfernung über 24 Stunden bei minimalem Albuminverlust führte. Es wurden keine Anzeichen einer Freisetzung von bereits gebundenem Bilirubin festgestellt, was die Irreversibilität der Adsorption bestätigt. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Cytosorb eine vielversprechende Leberunterstützungstherapie sein könnte, vor allem aufgrund seiner Fähigkeit, Bilirubin (und andere Lebertoxine) zu adsorbieren sowie seiner nachgewiesenen Eigenschaft, Zytokine, die an hepatischen und anderen Organfunktionsstörungen beteiligt sind, zu modulieren.

Broad adsorption of sepsis-related PAMP and DAMP molecules, mycotoxins, and cytokines from whole blood using CytoSorb(R) sorbent porous polymer beads

Gruda MC, Ruggeberg KG, O'Sullivan P, Guliashvili T, Scheirer AR, Golobish TD, Capponi VJ, Chan PP
PLoS One 2018; 13(1): e0191676.

●●●

Zusammenfassung:

Bei Sepsis und septischem Schock verursachen sogenannte Pathogen-

assoziierte Moleküle (sog. Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPS), einschließlich bakterieller Exotoxine, eine direkte zelluläre Schädigung und/oder lösen eine Immunantwort im Wirtsorganismus aus, was häufig in einer übermäßigen Zytokinproduktion, einem maladaptiven systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) und Gewebeschäden mündet. Die Freisetzung von Schädigungs-assoziierten Molekülen (sog. Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs), wie etwa aktiviertes Komplement und HMGB-1, in den Blutstrom kann letztendlich in weiteren Organschädigungen resultieren. Diese Studie quantifizierte die gröÙenselektive Adsorption eines breiten Spektrums von entzündlichen bakteriellen und fungalen PAMPs, DAMPs und Zytokinen in einem *in vitro* Vollblut-Rezirkulationssystem. Vollblut wurde mit aufgereinigten Proteinen versetzt und in einem Kreislauf mit entweder CytoSorb-Hämoadsorptionspolymer oder einer Kontroll-Vorrichtung (kein Polymer) rezirkuliert. Mit Ausnahme des TNF-alpha-Trimers resultierte die Hämoadsorption mit dem CytoSorb-Polymer in der Reduktion eines breiten Spektrums von Zytokinen, DAMPs, PAMPS und Mykotoxinen um mehr als 50 Prozent. Somit stellt CytoSorb eine zusätzliche Behandlungsoption zur Reduktion einer unkontrollierten Entzündungskaskade dar, die zu einer maladaptiven SIRS-Reaktion, Organfunktionsstörungen und dem Versterben von Patienten mit lebensbedrohlichen Entzündungszuständen wie Sepsis, toxischem Schocksyndrom, nekrotisierender Faszitis und anderen schweren Entzündungszuständen führt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370247>

Extracorporeal Hemoperfusion as a Potential Therapeutic Option for Critical Accumulation of Rivaroxaban

Koertge A, Wasserkort R, Wild T, Mitzner S.

Blood Purification 2017; 45: 126 - 8

●●●

Zusammenfassung

Rivaroxaban wird häufig als orales Antikoagulans zur Vorbeugung von Schlaganfällen, systemischen und pulmonalen Embolien und tiefen Venenthrombosen eingesetzt. Bei Patienten mit eingeschränkter renaler Clearance oder Überdosierung treten jedoch Probleme auf, die möglicherweise zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen. In dieser experimentellen Arbeit verwendeten die Autoren einen CytoSorb-Modelladsorber mit einem Volumen von 60ml in einem *in-vitro*-Rezirkulationssystem, um während einer 120-minütigen Hämoperfusionsbehandlung hohe Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban aus Citrat-antikoagulierte humanem Vollblut (1.000 ml, Flussrate 40 ml/min) zu entfernen. Die Ergebnisse zeigten, dass innerhalb einer Stunde 91,6% des Medikaments durch den CytoSorb-Adsorber entfernt wurden. Das gleiche Zirkulationssystem ohne CytoSorb zeigte über einen Testzeitraum von 5 Stunden nur eine geringe Abnahme. Die Ergebnisse legen nahe, dass CytoSorb-Hämoadsorber ein geeignetes Mittel darstellen können, um die gerinnungshemmende Wirkung von Rivaroxaban *in vivo* schnell zu neutralisieren.

<https://www.karger.com/Article/FullText/484923>

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

Hartmann J and Harm S
Int J Artif Organs 2017; 40(1): 4 - 8

●●●

Zusammenfassung

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

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

Hemoadsorption corrects hyperresistinemia and restores anti-bacterial neutrophil function

Bonavia A, Miller L, Kellum JA, Singbartl K
Intensive Care Med 2017;5(1):36

●●●

Zusammenfassung

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

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

Ticagrelor Removal From Human Blood

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

●●●

Zusammenfassung:

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

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

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

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

●●

Zusammenfassung:

Das Endothel ist das Gewebe, welches als Sperre zwischen dem Blutstrom und dem umgebenden Gewebe fungiert. Endotheliale Aktivierung mit exzessiver Rekrutierung und Adhäsion von Immunzellen spielt eine zentrale Rolle bei der Progression der Sepsis. Diese Studie untersuchte die endotheliale Aktivierung induziert durch Plasma von hoch septischen Patienten und zeigt, dass Polystyrol-Divinylbenzol-basierte Adsorbermaterialien (Cytosorb und Amberchrom) die Fähigkeit haben, die Endothelaktivierung in Abhängigkeit von der Porengröße zu reduzieren. Es wurde Blut von septischen Patienten bei Aufnahme auf Intensivstation, eine Stunde sowie 24 Stunden später entnommen. Primäre Monozyten wurden isoliert und ihre Reinheit und Lebensfähigkeit bestimmt. Venöses Blut wurde ebenfalls von gesunden Freiwilligen entnommen. Blut aus beiden Patientengruppen wurde dann verdünnt und durch die Adsorber geleitet. Im Anschluss daran wurde das Blut über eine Endothelschicht geleitet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung von stimulierten Vollblut mit Polystyrol-Divinylbenzol-basierten Zytokin-Adsorbermaterialien vor der Passage über die endotheliale Schicht in einer deutlichen Reduzierung der endothelialen Zytokin- und Chemokinfreisetzung, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Sekretion, verminderter Adhäsionsmolekülexpression und einer verminderten Monozytenadhäsion resultierte. Die Plasmaproben von Sepsispatienten unterschieden sich von Gesunden wesentlich in ihrem Potential zur endothelialen Aktivierung und Adhäsion von Monozyten und dies trotz ihrer nahezu identischen Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Spiegel. Diese Daten unterstützen das Potential von porösen Polystyrol-Divinylbenzol-basierten Adsorbermaterialien, einschließlich CytoSorb, die endotheliale Aktivierung unter septischen Bedingungen durch Depletion einer breiten

Palette von Entzündungsmediatoren zu reduzieren.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27503310>

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

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

Critical Care 2016; 20(Suppl 2):P192

●●●

Zusammenfassung:

Die Autoren führten eine in vitro Studie mit Fokus auf Bilirubin-Entfernung durch und untersuchten die Adsorptionskapazität von CytoSorb sowie die Fähigkeit zur Entfernung von proteingebundenen Substanzen.

Die Studie zeigte, dass CytoSorb in der Lage ist, Bilirubin irreversibel zu entfernen, bei gleichzeitig vernachlässigbarem Albuminverlust. CytoSorb könnte eine einfache und valide Methode bei Organdysfunktionen darstellen, ohne die Notwendigkeit für eine Plasmaseparation. In vivo Studien sind im Gange um diese in vitro Daten zu bestätigen.

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

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

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

Crit Care 2013;17(2):R59

●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Kimmel JD, Harbert EM, Parker RS, Federspiel WJ

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

●●

Zusammenfassung:

Diese Studie untersuchte in vitro, ob eine kompetitive Adsorption von Serumproteinen die Entfernungskinetik von Zytokinen (repräsentativ IL-6) in den CytoSorb Beads beeinflusst und es konnte gezeigt werden, dass es bei physiologischen Zytokinkonzentrationen (<1 ng/ml) zu einer vernachlässigbaren Beeinflussung kommt.

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

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

Kimmel JD, Lacko CS, Delude RL, Federspiel WJ

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

●●

Zusammenfassung:

Diese *in vitro* Arbeit untersuchte, die Dynamik der TNF Entfernung innerhalb der CytoSorb Beads und quantifizierte, wie sich die Entfernungsdynamik von TNF durch eine Aufspaltung seiner oligomeren Struktur beschleunigt. Die Autoren fanden heraus, dass eine Dissoziation von TNF in seine monomeren Untereinheiten signifikant verbesserte Entfernraten bewirkt und schlagen daher die Strategie einer lokalen, oberflächennahen De-Oligomerisierung vor.

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

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

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

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

●●

Zusammenfassung:

In dieser *in vitro* Studie verwendeten die Autoren Laser-Scanning Mikroskopie, um die Adsorptions-Dynamik von Fluoreszenz-gelabeltem IL-6 innerhalb der CytoSorb-Polymer-Beads zu untersuchen.

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

Characterization of a Novel Sorbent Polymer for the Treatment Of Sepsis

Isabella Elfriede Valenti

Master Thesis, 2010

●●

Zusammenfassung:

Ziel dieser *in vitro* Studie war es, das CytoSorb Polymer hinsichtlich seiner Adsorptionseigenschaften von Zytokinen in verschiedenen Medien mit aufsteigender Komplexität bis hin zu Vollblut (Puffer, Serum, Vollblut) zu charakterisieren.

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

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

DiLeo MV, Kellum JA, Federspiel WJ

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

●

Zusammenfassung:

In dieser *in silico* Studie präsentierten die Autoren ein bio-mathematisches Modell, welches die Adsorptions-/Entfernungskinetik diverser Zytokine (TNF, IL-6, IL-10) innerhalb des CytoSorb-Adsorbers berechnen kann. Sie konstatieren, dass die Entfernraten der einzelnen Zytokine lediglich von einem Zytokin-Polymer spezifischen Parameter (Γ_i) abhängt. Das Modell und die theoretisch berechnete Entfernungsdynamik korrelierten gut mit experimentellen Daten einer *in vivo* durchgeführten Referenzstudie (Ratten mit Endotoxämie).

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

In-Vitro Myoglobin Clearance by a Novel Sorbent System

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

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

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

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

Venkataraman R, Song M, Lynas R, Kellum JA

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

●●

Zusammenfassung:

Der Nutzen von CytoSorb zur Aufrechterhaltung der Organfunktion (Leber, Niere, Herz) bei hirntoten Spendern wird in dieser Studie diskutiert.

In einem ‚Proof-of-concept‘ in vitro Versuch wurde die Fähigkeit von Hämoadsorption an zwei menschlichen Glioblastom-Zelllinien getestet, S100B (ein durch geschädigte Hirnzellen sezerniertes Proteins mit Zytokin-ähnlichen Eigenschaften) zu entfernen.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14732823>

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

Winchester JF, Silberzweig J, Ronco C, Kuntsevich V, Levine D, Parker T, Kellum JA, Salsberg JA, Quartararo P, Levin NW

Blood Purif 2004;22(1):73-7

●●

Zusammenfassung:

Diese Arbeit diskutiert den Einsatz von Hämoadsorption bei akutem Nierenversagen und terminaler Niereninsuffizienz (beides inflammatorische Zustände) zur Senkung von Zytokin- und Mittelmolekülspiegeln. Es werden Daten vorgestellt, die den Einsatz von CytoSorb bzw. CytoSorb plus konventionelle High-flux Dialyse bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigen. Die Ergebnisse bestätigen, dass die Entfernung von β_2 – Microglobulin, Angiogenin, Leptin, IL-18 mit einer kombinierten Therapie (CytoSorb plus konventionelle High-flux Dialyse) wesentlich effektiver ist. Levels von Leukozyten, Plättchen und Albumin waren kaum beeinflusst

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14732814>

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

Reiter K, Bordoni V, Dall'Olio G, Ricatti MG, Soli M, Ruperti S, Soffiati G, Galloni E, D'Intini V, Bellomo R, Ronco C
Blood Purif 2002;20(4):380-8

●●

Zusammenfassung:

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

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

3. Hintergrund & Übersichtsartikel

NEU; Hemoadsorption with CytoSorb (®)

Poli EC, Rimmel T, Schneider AG
Intensive Care Med 2018; epub

●●●

Zusammenfassung

Dieser Übersichtsartikel fokussiert ausschließlich auf die Hemoadsorption mit CytoSorb. Die Autoren beschreiben, wie CytoSorb funktioniert und dass der Adsorber derzeit in 53 Ländern vertrieben wird. Die wissenschaftliche Evidenz für die Verwendung von CytoSorb bei Sepsis wird aufgeführt, einschließlich der RCT von Schädler et al., zu der angemerkt wird, dass die kurze Behandlungszeit möglicherweise zu den limitierten Ergebnissen geführt hat. Auch das CytoSorb-Register wird zusammen mit den Studien von Friesecke et al. und Kogelmann et al. erwähnt. Es wird zudem die Verwendung von CytoSorb in der Herzchirurgie, einschließlich der Studie von Bernardi et al., diskutiert und es wird erneut festgestellt, dass die Zytokinspiegel bei diesen Patienten nicht ausreichend hoch waren, was möglicherweise die begrenzte Zytokin-Entfernung erklärt. Die Entfernung von Medikamenten wird ebenfalls diskutiert und es wird darauf hingewiesen, dass die mögliche Entfernung von Antibiotika überwacht werden sollte. Die vorteilhafte Entfernung von Medikamenten im Rahmen von Intoxikationen (Venlafaxin, Dabigatran, Ticagrelor, Rivaroxaban) wird kurz thematisiert. Schließlich wird auch die kürzlich erfolgte Zulassung für CytoSorb zur Entfernung von Myoglobin und Bilirubin erwähnt. In dem Artikel wird festgestellt, dass bei der post-Market Überwachung von über 20.000 Patienten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Zukünftige Studien sollten sich nach Ansicht der Autoren auf Patienten mit sehr ausgeprägter Entzündungsreaktion konzentrieren, die idealerweise vor dem Studieneinschluss laborchemisch bestätigt sein sollte, um die ideale Zielpopulation zu bestimmen. Die Autoren schlussfolgern, dass sich die Anwender von CytoSorb - bis weitere Evidenz aus RCTs verfügbar sein wird - in der klinischen Praxis darüber bewusst sein sollten, dass noch offene Fragen wie der eindeutige Beleg für den Nutzen und der Ausschluss von möglichen unerwünschten Wirkungen zu klären sind.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30446798>

NEU; Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls

Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C.
Crit Care 2018; 22(1): 262

●●

Zusammenfassung

Das Verständnis der komplexen Pathophysiologie, die einer Sepsis induzierten fehlregulierten Immunantwort zugrunde liegen (verursacht durch Pathogen- und Schädigungs-assoziierte molekulare Muster - PAMPS und DAMPS, die eine Produktion sowohl pro - als auch anti-inflammatorischer Zytokine triggern), hat zur Entwicklung von therapeutischen Strategien geführt, die die Wiederherstellung einer ausgeglichenen Immunantwort durch Entfernung und/oder Deaktivieren dieser Entzündungsmediatoren zum Ziel haben. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene extrakorporale Techniken in der Hoffnung untersucht, die Wirkung der Nierenersatztherapie zur Modulation der außer Kontrolle geratenen inflammatorischen Wirtsantwort zu maximieren, einschließlich Hochvolumen-Hämofiltration (HVHF), Membranen mit hohem Cut-off (HCO), alleiniger Adsorption und Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA). Diese Übersichtsarbeit gibt einen umfassenden Überblick über die technischen Aspekte, klinischen Anwendungen und die damit verbundenen Nebenwirkungen dieser Techniken. In Bezug auf CytoSorb wird die wissenschaftliche Datenlage im Moment als begrenzt, jedoch stetig wachsend, beschrieben. Die Literatur deutet auf eine Verbesserung der Hämodynamik und einen Trend zur Senkung der Mortalität hin, wobei ebenfalls eine Reduktion der IL6-Spiegel beobachtet wird. Die Gründe für die bisher neutralen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien zu CytoSorb werden klar erläutert, wobei eine Tabelle die wichtigsten verfügbaren Studien zusammenfasst, die über die Wirksamkeit und die Limitationen des Adsorbens berichten.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30360755>

Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review

Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K.
Blood Purif 2018; 46(4): 337-349

●●●

Zusammenfassung:

Die extrakorporale Zytokin-Hämoadsorption ist eine aufstrebende Technologie, die bei der Behandlung von Zuständen dysregulierter Hyperinflammation wie etwa im Rahmen der Sepsis Anwendung findet. In diesem Übersichtsartikel bewerten die Autoren die Literatur zur Zytokin-Hämoadsorption im Rahmen der Sepsis. Drei verschiedene Verfahren stehen zur Blutreinigung zur Verfügung, die Filtration, die Dialyse und die Adsorption, jedoch wird in diesem Artikel in erster Linie die Adsorption und CytoSorb im Besonderen behandelt. Die CytoSorb-Therapie und ihre Wirkungsweise werden sehr ausführlich dargestellt sowie eine Literaturübersicht über den Einsatz in den verschiedenen Anwendungsbereichen gegeben. Während größere und insbesondere randomisierte kontrollierte Studien aktuell noch

fehlen, haben die Autoren die bisher einschlägig veröffentlichten klinischen Studien zur CytoSorb-Therapie in einer Tabelle zusammengefasst. Sie diskutieren ebenfalls laufende Studien, einschließlich der randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie REFRESH II in den USA und weisen auch auf das CytoSorb-Register hin. In der zuletzt durchgeführten Interimsanalyse des Registers zeigten sich keinerlei mit dem Device assoziierte Nebenwirkungen. Die Autoren erhoffen sich angesichts der Vielzahl von Anwendungen zukünftig eine noch höhere Rate an Registrierungen.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176653>

Neonatal and Pediatric General and Cardiac Anaesthesia and ICU: what's new in 2017/2018 ? -Bari Pediatric Hospital Experience-Italy

Milella L

Journal of Pediatrics and Neonatal Care 2018; 8(1): 00309

●●

Zusammenfassung

Dieser Übersichtsartikel beschreibt die aktuellen Protokolle und Studien, die bereits von der Neonatalen und pädiatrischen Allgemein- und herzchirurgischen Intensivstation in Bari, Italien, veröffentlicht wurden oder noch in Bearbeitung sind. In den vergangenen Jahren haben pädiatrische Einrichtungen zahlreiche Techniken adaptiert, die zur Behandlung von Erwachsenen verwendet werden, einschließlich Hämodiafiltration und neue Blutreinigungstechniken zur Behandlung von septischem Schock und Sepsis. Der Artikel beschreibt einige dieser Anwendungen, beispielsweise wie CytoSorb erfolgreich bei einem Patienten mit hämophagozytotischer Lymphohistiozytose (HLH) eingesetzt wurde. Darauf aufbauend wurde eine Pilotstudie durchgeführt, bei der Patienten mit Sepsis, systemischem inflammatorischem Response-Syndrom (SIRS) und Multiorganversagen oder inflammatorischen Veränderungen, ausgelöst durch den Einsatz von ECMO- oder ventrikulären Assist-Devices, mit CytoSorb behandelt wurden. Die Zytokinspiegel wurden im Blut vor, während und nach der Anwendung von CytoSorb gemessen, wobei die Ergebnisse die Zuverlässigkeit und Wirksamkeit von CytoSorb zu bestätigen scheinen.

<http://medcraveonline.com/JPNC/JPNC-08-00309.pdf>

Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption

Datzmann T and Traeger K

Journal of Thoracic Disease 2018: Suppl 5:S653-S660

●●

Kurzusammenfassung

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) wird zunehmend zur mechanischen Unterstützung von Lungen- und Herzkreislaufversagen eingesetzt, ihre Verwendung kann jedoch zu einer ähnlich übermäßigen systemischen Entzündungsreaktion führen, wie sie während einer Sepsis und nach kardiopulmonalem Bypass beobachtet wird und zu Multiorganschäden und -versagen führen können. Daher kann eine Beherrschung dieser stark erhöhten Zytokine als wertvolle Behandlungsoption angesehen werden. Dieser Übersichtsartikel beschreibt die Wirkungsweise der Hämoadsorptionstherapie mit CytoSorb zur Senkung von Zytokinspiegeln sowie bei der Entfernung anderer Substanzen wie Myoglobin, freiem

Hämoglobin und Bilirubin. Die Autoren beschreiben, wie die Beherrschung der proinflammatorischen Reaktion mittels Hämoadsorption einen positiven Einfluss auf die endotheliale Glycocalix und die Aufrechterhaltung der Gefäßbarrierefunktion haben kann. Die Autoren räumen ein, dass die bisher veröffentlichten Daten zur Anwendung von CytoSorb bei ECMO zwar auf Einzelfällen beruhen, diese Kombination jedoch eine vielversprechende neue Option für die Behandlung überschießender Entzündungsreaktionen bietet, was zu einer schnelleren hämodynamischen und metabolischen Stabilisierung und damit schlussendlich zu erhaltenen Organfunktionen führt.

<http://jtd.amegroups.com/article/view/17003/13575>

Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application

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

Contrib Nephrol 2017;190: 43-57

••

Zusammenfassung:

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

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

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

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

Int J Artif Organs 2017;40(5):205-11

••

Zusammenfassung:

Sepsis stellt ein weithin anerkanntes und weltweites Problem in der Gesundheitsversorgung dar, welches letztlich zu einer signifikanten Mortalität, Morbidität und Ressourcenbindung führt. In seiner schwersten Form verursacht die Sepsis Multiorgan-Dysfunktionen. Sepsis induziert die Aktivierung des Komplementsystems und die Freisetzung von entzündlichen Zytokinen wie etwa Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin-1beta (IL-1 β), was zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen kann. Dieser Übersichtsartikel analysiert die Wirksamkeit von CytoSorb bei der Reduktion der Entzündungsreaktion während der Sepsis. Der CytoSorb-Adsorber zeigt ausgezeichnete Adsorptionsraten für Entzündungs-assoziierte Zytokine wie IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 und TNF- α . Studien belegen, dass die Behandlung mit CytoSorb positive Auswirkungen auf die Überlebensrate und entzündliche Reaktionen in Tiermodellen der Sepsis hat. Es wurden mehrere Fälle berichtet, bei denen die Behandlung mit CytoSorb im Sinne einer Stabilisierung von Organversagen und der Hämodynamik bei kritisch kranken Patienten äußerst wirksam war. Daher könnte in naher Zukunft die Behandlung mit CytoSorb eine wichtige Rolle bei der Behandlung der Sepsis

spielen.

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

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

Forni LG, Ricci Z, Ronco C

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA

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

●●

Zusammenfassung:

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

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

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

Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, De Waele E, van Gorp V, Boer W, Verfaillie L, Spapen HD

ASAIO J 2013;59(2):99-106

••

Zusammenfassung:

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

Da die kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT) bei der Behandlung von Sepsis und systemischem inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) mehrheitlich negative Ergebnisse gezeigt hat, wird nun auf neue Membranen und Sorbenzien hingewiesen, die möglicherweise größere Mengen ungebundener Mediatoren in einem breiteren Spektrum besser eliminieren können, auch in größerem Maßstab.

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

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

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

Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, Boer W, De Waele E, Van Gorp V, De Regt J, Spapen HD

Mol Med 2012;18:1363-5

•••

Zusammenfassung:

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

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

New membranes for extracorporeal blood purification in septic conditions.

Bello G, Di Muzio F, Maviglia R, Antonelli M

Minerva Anesthesiol 2012;78(11):1265-81

••

Zusammenfassung:

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

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

Clinical review: blood purification for sepsis

Rimmelé T, Kellum JA

Crit Care 2011;15(1):205



Zusammenfassung:

Die Arbeit diskutiert die neuesten Fortschritte im Bereich Blutreinigung bei Sepsis. Die Autoren beleuchten die zugrunde liegenden Wirkprinzipien der einzelnen Technologien (High-volume Hämofiltration, Kaskaden-Hämofiltration, Hämoadsorption, gekoppelte Plasma Filtration Adsorption, High-Adsorption Hämofiltration und High-Cutoff Hämofiltration/Hämodialyse) sowie die aktuelle klinisch/wissenschaftliche Evidenz zu deren Einsatz am Patienten. Obwohl alle Technologien biokompatibel und effektiv sind (Senkung von Zytokinen und z.T. bakteriellen Toxinen, Verbesserung physiologischer Parameter wie Hämodynamik und Oxygenierung), werden dringend bestätigende klinische Studien mit harten Outcome-Parametern benötigt. Bezüglich CytoSorb-Technologie wird neben der Bead-Beschaffenheit und der effektiven Spiegelsenkung von diversen Zytokinen hauptsächlich auf die 2 *in vivo* Kellum-Arbeiten in Ratten (Endotoxin und CLP-Modell) eingegangen. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21371356>