

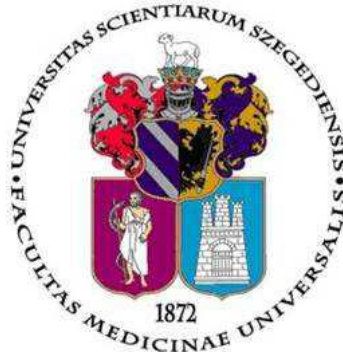
**Extracorporealis vértisztító eljárások hatása a szervdiszfunkcióra  
kritikus állapotú betegekben**

**PhD-Tézis**

**Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola**

Vezető: Prof. Dr. Kemény Lajos

Transzlációs Medicina Program vezetője: Prof. Dr. Hegyi Péter



**Dr. Kanjo Anna Nóra**

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest

Transzlációs Medicina Központ, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,  
Pécs

**Témavezető:**

**Prof. Zsolt Molnár, M.D., Ph.D**

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Transzlációs Medicina Központ, Semmelweis Egyetem, Budapest

Aneszteziológiai-, Intenzív Terápiás és Fájdalomterápiás Klinika, Poznan Orvostudományi  
Egyetem, Poznan, Lengyelország

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

Szeged

2023

# Tartalomjegyzék

1. Közlemények.....	3
1.1 A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények .....	3
1.2 A tézis tárgyához nem szorosan kapcsolódó közlemények.....	3
1.3 Tudománymetria .....	4
2. Rövidítések.....	5
3. Bevezetés.....	6
3.1 Kritikus állapotú betegek az intenzív osztályokon.....	6
3.1.1 Patofiziológia .....	6
3.2 Kezelési lehetőségek .....	6
3.3 Extracorporealis terápiák.....	7
3.4 A PhD-dolgozat célja .....	7
4. I. fejezet.....	8
4.1 Bevezetés.....	8
4.1.1 Hálózati metaanalízis létrehozásának oka.....	8
4.2 Módszerek .....	8
4.3 Eredmények.....	9
4.3.1 Kórházi mortalitás .....	9
4.3.2 Másodlagos végpontok.....	9
4.3.3 A torzítási rizikó, valamint az evidenciaszint-értékelés eredményei .....	9
4.4 Megbeszélés.....	10
5. II. fejezet.....	10
5.1 Háttér és a vizsgálat céljai .....	10
5.2 Módszerek és analízis.....	11
5.2.1 Betegbeválogatás.....	11
5.2.2 Végpontok .....	12
5.3 Etikai vonatkozások és az eredmények publikálása.....	15
5.4 Vizsgálati tanácsok, szervezetek és bizottságok .....	15
5.4.1. Operatív Bizottság.....	15
5.4.2. Résztvevő centrumok .....	15
5.5 Megbeszélés .....	15
5.5.1. Erősségek és limitációk:.....	15
6. Konklúzió – új felfedezések .....	16
6.1 Májpótló kezelések hiperakut és akut májelégtelenségben.....	16
6.2 Extracorporeális citokin eltávolítás szeptikus sokkban szenvedő betegekben.....	17

7.	Anyagi támogatás .....	17
8.	A szerző hozzájárulása a közleményekhez .....	18
8.1	Kanjo at al. Scientific Reports, 2021 .....	18
8.2	Kanjo et al, BMJ Open, 2021 .....	18
9.	Köszönetnyilvánítás .....	18

# 1. Közlemények

## 1.1 A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények

I. **Kanjo A**, Ocskay K, Gede N, Kiss S, Szakács Z, Párniczky A, Mitzner S, Stange J, Hegyi P, Molnár Z.

Efficacy and safety of liver support devices in acute and hyperacute liver failure: a systematic review and network meta-analysis.

**Sci Rep.** 2021 Feb 18;11(1):4189.

**D1, IF: 4.997**

II. **Kanjo A**, Molnár Z, Zádori N, Gede N, Erőss B, Szakó L, Kiss T, Márton Z, Malbrain M, Szuldrzynski K, Szrama J, Kusza K, Kogelmann K, Hegyi P.

Dosing of Extracorporeal Cytokine Removal In Septic Shock (DECRIS): protocol of a prospective, randomised, adaptive, multicentre clinical trial.

**BMJ Open.** 2021 Aug 26;11(8):e050464.

**Q1, IF: 3.006**

## 1.2 A tézis tárgyához nem szorosan kapcsolódó közlemények

I. Ocskay K, **Kanjo A**, Gede N, Szakács Z, Pár G, Erőss B, Stange J, Mitzner S, Hegyi P, Molnár Z.

Uncertainty in the impact of liver support systems in acute-on-chronic liver failure: a systematic review and network meta-analysis.

**Ann Intensive Care.** 2021 Jan 18;11(1):10.

**D1, IF: 6.925**

II. Eröss B, Molnár Z, Szakács Z, Zádori N, Szakó L, Vánca S, Juhász FM, Ocskay K, Vörhendi N, Márta K, Szentesi A, Párniczky A, Hegyi PJ, Kiss S, Földi M, Dembrovszky F, **Kanjo A**, Pázmány P, Varró A, Csathó Á, Helyes Z, Péterfi Z, Czopf L, Kiss I, Zemplényi A, Czapári D, Hegyi E, Dobszai D, Miklós E, Márta A, Tóth D, Farkas R, Farkas N, Birkás B, Pintér E, Pethő G, Zsigmond B, Sárközi A, Nagy A, Hegyi P.

Personalised health education against health damage of COVID-19 epidemic in the elderly Hungarian population (PROACTIVE-19): protocol of an adaptive randomised controlled clinical trial.

**Trials.** 2020 Sep 29;21(1):809.

**Q1, IF: 2.279**

III. Vánca S, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Farkas Á, Kiss S, Hegyi PJ, **Kanjo A**, Sarlós P, Eröss B, Pár G.

Diabetes Mellitus Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma After Direct-Acting Antiviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis.

**Front Med (Lausanne).** 2021 Oct 18;8:744512.

**Q1, IF: 5.058**

### 1.3 Tudománymetria

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények száma: 2 (2 első szerzős közlemény)

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények összesített impakt faktora: 8.003

D1: 1, Q1: 1, Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0

Összes elfogadott/megjelent közlemények száma: 5 (2 első szerzős közlemény)

A megjelent közlemények összesített impakt faktora: 22.265

D1: 2, Q1: 3, Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0

Összes idéző közlemény száma az **MTM2 alapján**: 28, ebből 23 független idéző közlemény

Hirsch Index: 3

<https://m2.mtmt.hu/api/author/10070613/summary>, <http://jcr.clarivate.com/jcr/home>

## 2. Rövidítések

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CrI	Hitelességi intervallum (Credible interval)
DAMP	Sérülés asszociálta molekuláris mintázat
ELAD	Extracorporeal Liver Assist Device
ET	Exchange transfusion
EVLW	Extravascularis tüdővíz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HE	Hepaticus encephalopathia
HVPE	High-volume plasma exchange
IL(-6)	Interleukin-(6)
INF- $\gamma$	Interferon gamma
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
OB	Operatív Bizottság
PAMP	Patogén asszociálta molekuláris mintázat
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RoB2	Cochrane risk-of-bias tool for randomised trials
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SUCRA	Surface under the cumulative ranking curves
T0	A vizsgálati kezdő időpontja
T6, T12, T24 etc.	A vizsgálat 6., 12., 24., stb. órája
Te	A vizsgálat végpontja
TNF- $\alpha$	Tumor nekrosis faktor alfa

## **3. Bevezetés**

### **3.1 Kritikus állapotú betegek az intenzív osztályokon**

Az intenzív terápia a potenciálisan felépülő, kritikus állapotú betegek ellátását foglalja magában, akiknek várhatóan emelt szintű szervtámogató kezelésre, invazív terápiára van szüksége, valamint, akik egy általános betegellátó osztály kapacitását meghaladó, szorosabb monitorizálást igényelnek.

Rudd és munkatársai 2017-ben 48,9 millió szeptikus esetről számoltak be világszerte; az öregedő társadalom hatására a komorbiditások gyakorisága, valamint az intenzív terápiát igénylő kritikus állapotú betegek száma egyre nő. A mortalitási ráták magasak; egy prospektív, multinacionális kohorsz-vizsgálatban 303 intenzív osztályról, 16784 beteg adatai alapján az átlagos kórházi mortalitás 28% volt (17-42%).

#### **3.1.1 Patofiziológia**

Az intenzív osztályokon kezelt, kritikus állapotú betegek késői mortalitásának elsődleges oka a többszervi elégtelenség. A veleszületett immunitás szignifikáns stimulációja a sérülés asszociálta molekuláris mintázatokon (DAMP), illetve a patogén asszociálta molekuláris mintázatokon (PAMP) keresztül diszregulált immunválaszhoz, következményesen többszervi elégtelenséghez és halálhoz vezethet. Ezen triggerek között szerepelhet súlyos sérülés, infekció, égés vagy steril gyulladás, azonban az állapot súlyosságát és kimenetelét a beteg immunválasza határozza meg az elsődleges kiváltó okra. A többszervi elégtelenség részeként a keringési, légzési és veseelégtelenségen túl a máj is gyakran károsodik. Továbbá az akut májelégtelenség hiperinflammációhoz, majd következményes többszervi elégtelenséghez vezethet. A kritikus állapotú betegekben ugyancsak fontos patofiziológiai változás az oxigén ellátás és -felhasználás közötti diszkrépancia is.

### **3.2 Kezelési lehetőségek**

A patofiziológiai változások ellensúlyozása a betegben – úgymint a beteg vitális szervfunkcióinak támogatása – eleinte elsőbbséget élvez a diagnózis felállításához képest. A reszuszcitációs fázisban a közvetlenül életveszélyt jelentő állapotok felmérése, valamint korrigálása zajlik. Szepszisben az oki terápia magában foglalja az antimikrobás, esetleg sebészi vagy intervenciós radiológiai kezelést. Akut májelégtelenség során etiológia-specifikus terápia kerül alkalmazásra, azonban a kezelés mellett spontán nem javuló betegségben a májtranszplantáció nyújtja a definitív terápiát.

Az oki kezelést, illetve a szervtámogatást kiegészítve vértisztító kezelések alkalmazása is felmerülhet.

### **3.3 Extracorporealis terápiák**

Az extracorporealis eszközök segíthetnek a betegek stabilizálásában a definitívebb terápiás lehetőségek alkalmazása előtt. Májelégtelenségben az extracorporealis májpótló eszközök a toxikus anyagok eltávolítását végzik, ezen felül a bioartificiális eszközök képesek a máj szintetizáló funkcióit is helyettesíteni.

Szeptikus betegekben az extracorporealis vértisztító eljárásokkal a pro- és antiinflammatorikus mediátorok - eltávolításával, illetve deaktiválásával - aránya visszaállítható.

### **3.4 A PhD-dolgozat célja**

A kritikus állapotú betegcsoport rendkívül heterogén, azonban általános jellemző a magas mortalitás. Felmerült, hogy az extracorporealis technikák alkalmazása javíthatja a betegségek kimenetelét, elősegítheti a gyógyulást. Célunk az volt, hogy ezen terápiás eszközök közül néhányat összehasonlítsunk hatékonyság szempontjából az intenzív osztályon kezelt, kritikus állapotú betegpopulációban.

Ezen betegpopuláción belül is érdeklődésünk középpontjában az 1) akut májelégtelenségben és a 2) refrakter szeptikus sokkban szenvedő betegek álltak. Mindkét betegség magas mortalitással jár, gyógyításukban az extracorporealis vértisztító eljárások szerepe továbbra is kérdéses. Tehát a meglévő szakirodalmi adatok összegzését és lehetőleg ezeknek kiegészítését tűztük ki célul egy hálózati metaanalízis készítésével, valamint létrehoztunk egy prospektív, randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatot.

Fő kérdéseink az akut májelégtelen populációt illetően:

1. Melyik májpótló kezelés csökkenti leghatékonyabban hiperakut és akut májelégtelenségben a mortalitást?
2. Melyik májpótló kezelés csökkenti legnagyobb eséllyel a hepatikus encephalopathia (HE) progresszióját?

Az extracorporealis hemoadszorpciót illetően szeptikus sokkban célunk volt:

1. Egy prospektív, randomizált, kontrollált, többcentrumú klinikai vizsgálat létrehozása viszonylag homogén, szeptikus sokkban szenvedő betegpopulációban.



2. Vizsgálni a CytoSorb terápia hatékonyságát, biztonságosságát, valamint a kezelés megfelelő hosszát.
3. Primer végpontokként fiziológiai paramétereket vizsgálni.

## **4. I. fejezet**

### **4.1 Bevezetés**

Az akut és hiperakut májelégtelenség potenciálisan többszervi elégtelenséghez, halálhoz vezethetnek, a fejlett országokban 1-6/millió embert érintenek, mortalitásuk 25-50%. A legfontosabb etiológiai tényezők akut és hiperakut májelégtelenségben a gyógyszer okozta ártalom – különösen a paracetamol-mérgezés (46-65%) – és a vírusfertőzések (29-77%). A májpótló kezeléseket illetően a klinikai vizsgálatok eredményei ellentmondásosak.

#### **4.1.1 Hálózati metaanalízis létrehozásának oka**

A konvencionális metaanalízisek során két intervenció összehasonlítására van lehetőség, azonban, mikor több alternatíva is jelen van, a hálózati metaanalízis segítségével tudjuk elemezni az adatokat. Tehát (1) az intervenciókat összehasonlítjuk egymással, (2) valamint rangsort állítunk fel köztük, hogy kiválasszuk a legmegfelelőbb opciót a végpont függvényében.

### **4.2 Módszerek**

A szisztematikus irodalomkeresést követően analízisünkbe randomizált, kontrollált vizsgálatokat vontunk be, melyek májpótló kezeléseket vizsgáltak felnőtt betegpopuláción, akut és hiperakut májelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Az elsődleges végpontunk a kórházi mortalitás volt, másodlagos végpontként a HE-át, valamint az etiológia szerinti mortalitást elemeztük. A PROSPERO felületen regisztráltuk a hálózati metaanalízisünket (CRD42020160133).

A torzítási rizikó vizsgálata a randomizált vizsgálatokra alkalmazható, módosított Cochrane torzítási rizikó módszerével történt (RoB 2). A Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach-al a metaanalízis eredményeinek evidenciaszint-értékelését végeztük.

Bayesi statisztikai módszerrel analizáltuk az eredményeket és számítottuk ki a kumulatív rangsorolási görbék alatti területet (SUCRA értékeket) az intervenciók rangsorolásához. A dichotom adatok esetében a relatív kockázatot alkalmaztuk 95%-os hitelességi intervallummal (95% CrI). A további módszertani részletek a disszertáció szövegében találhatóak meg.

## 4.3 Eredmények

A kvalitatív vizsgálatba 12 cikket tudtunk bevonni, hálózati metaanalízis formájában 11 randomizált, kontrollált vizsgálatot elemeztünk.

A vizsgált májpótló kezelések: BioLogic-DT (ebben a formában forgalomban már nem található meg) a Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), High-volume plasma exchange (HVPE), exchange transfusion (ET), Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD), valamint az aktív szenes hemoperfúzió. Bioartificiális modalitások az ELAD terápia, illetve a HepatAssist eszköz.

### 4.3.1 Kórházi mortalitás

A hálózat 11 vizsgálatot tartalmazott, melyekben az összes májpótló kezelés (BioLogic-DT, aktív szenes hemoperfúzió, ELAD, ET, HVPE, MARS) közvetlenül a standard orvosi kezeléssel szemben volt összehasonlítva. A SUCRA értékek alapján a BioLogic-DT (76%) és MARS (73%) kezeléssel érhető el legkisebb mortalitás, bár az eredmények nem adódtak statisztikailag szignifikánsnak.

### 4.3.2 Másodlagos végpontok

A SUCRA értékek alapján a BioLogic-DT, az aktív szenes hemoperfúzió, valamint a MARS terápia egyenlő mértékben csökkenthetik a kórházi mortalitást nem paracetamol-mérgezett betegekben, míg (53%, 52% és 52%, ebben a sorrendben) a standard orvosi kezelés kevésbé hatékonyan imponált (43%). HE-ban, a SUCRA értékekből arra lehet következtetni, hogy az ELAD terápia csökkenti legnagyobb valószínűséggel a HE progresszióját, míg a BioLogic-DT sokkal kevésbé tűnik megfelelő választásnak (28%), mint az ELAD (78%) vagy a standard orvosi kezelés (44%).

Azonban a rangsorolási (league) táblázatok eredményei alapján az intervenciók között statisztikailag szignifikáns eredményeket nem találtunk.

### 4.3.3 A torzítási rizikó, valamint az evidenciaszint-értékelés eredményei

A mortalitási végpontok esetében három vizsgálat összességében alacsony rizikójúnak tekinthető (33%), 9 vizsgálatnál felmerülnek aggályok a torzítást illetően (67% - „raising some concerns”). A HE végpontot illetően 3 vizsgálatnál felmerültek aggályok, 1 vizsgálat magas rizikójúnak adódott a torzítást illetően. A legtöbb összehasonlítás esetében az eredmények evidenciaszintje nagyon alacsonynak adódott.

## 4.4 Megbeszélés

A májptólo kezelések szerepe akut májelégtelenségben továbbra is ellentmondásos. A rangsorolás alapján a BioLogic-DT kezelés tűnt a legjobbnak a mortalitás, viszont a legrosszabbnak a HE szempontjából, bár az eszközt már nem alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. Az elérhető terápiák közül a MARS kezelés adódott a legjobbnak a kórházi kezelés csökkentésének szempontjából. Azonban statisztikailag szignifikáns eredmények hiányában nincs megbízható bizonyíték arra, hogy az intervenciók közti különbségek – melyeket a SUCRA értékekből látunk – valósak-e vagy a véletlennek köszönhetőek. Ezért további, jó minőségű, randomizált, kontrollált vizsgálatokra van szükség a meglévő és új vértisztító eljárásokkal akut májelégtelenségben szenvedő betegekben, hogy a májptólo kezelések szerepét megfelelően tudjuk vizsgálni.

## 5. II. fejezet

### 5.1 Háttér és a vizsgálat céljai

A szepszis és szeptikus sokk 20-50%-os mortalitással járó klinikai állapotok. Szepszis során az infekcióra adott válaszként citokinek, kemokinek, valamint egyéb gyulladáshoz vezető mediátorok kontrollálatlanul szabadulnak fel, melynek következtében a pro- és antiinflammatorikus erők közötti egyensúly felborul.

Valószínűsíthető, hogy szepszis során ezen felborult egyensúly miatt kialakult „citokinvihar” okozza az életet veszélyeztető szervdiszfunkciót, így észszerű lépésnek tűnik az immunmoduláció a keringő citokinek eltávolítása révén. Szepszisben az értónusszabályozás zavara is kialakul; a vazoplégiát és következményes perzisztens hipotóniát tekintik a szeptikus sokk okozta halálozás kulcsfontosságú tényezőjének.

Mikor az alapvető terápiás beavatkozások nem elegendőek a beteg állapotának javításához, kiegészítő terápiás alternatívákat alkalmazunk a morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében, melyeket összegfoglaló néven adjuváns terápiáknak nevezünk. A közelmúltban megjelent terápiás lehetőségek egyike az extracorporeális citokin adszorpció, a CytoSorb-nak nevezett eszköz segítségével.

A vizsgálat célja, hogy összehasonlítsa korai, terápiarefrakter szeptikus sokkban szenvedő betegek ellátásának hatékonyságát standard orvosi kezelés (A csoport), illetve folyamatos, CytoSorb-bal végzett extracorporeális citokin-eltávolítás esetén. Továbbá a

CytoSorb adszorbens 12 (B csoport), illetve 24 óránkénti (C csoport) cseréjét is összehasonlítjuk.

## 5.2 Módszerek és analízis

Vizsgálatunk prospektív, randomizált, kontrollált, nyílt elrendezésű (open-label), nemzetközi, multicentrumú, fázis III. klinikai vizsgálat. A lent részletezett beválogatási kritériumoknak megfelelő betegek randomizációt követően standard terápiában (A csoport), illetve a standard kezelést kiegészítve CytoSorb kezelésben fognak részesülni. A folyamatos CytoSorb kezelés legalább 24 órán keresztül fog tartani, a CytoSorb cartridge-ot 12 (B csoport) vagy 24 (C csoport) óránként cseréljük.

### 5.2.1 Betegbeválogatás

#### 5.2.1.1. Beválogatási kritériumok

- Szeptikus sokk a Sepsis-3 kritériumok alapján
- Belgyógyászati vagy sebészeti etiológiájú szeptikus sokk (kivéve a reoperációt)
- APACHE II > 25 (az APACHE II score T<sub>0</sub> időpontban kerül meghatározásra)
- Gépi lélegeztetés
- 0,4 µg/kg/min noradrenalin igény legalább 30 percen keresztül, a kezelőorvos által, invazív hemodinamikai mérésekkel alátámasztott normovolaemia ellenére
- Invazív hemodinamikai monitorizálás a keringési perctérfogat és származtatott változóinak meghatározására
- 10 ng/ml-t meghaladó procalcitonin érték
- A beteg beválogatása a vazopresszor igénytől fellépő 6-24 órán belül, az összes standard terápiás eszköz kimerítését követően (beleértve a szteroid terápiát és/vagy második vazopresszor alkalmazását), melyek klinikai javulással nem jártak (tehát a sokkos állapot refrakternek tekinthető)
- Írásos beleegyezés

#### 1.1. Kizárási kritériumok

- 18 év alatti és 80. életévüket betöltött betegek
- Egészségbiztosítás hiánya
- Várandósság (β-hCG teszt pozitivitás)
- Az irányelvekben foglalt standard terápiák még nem merültek ki
- Végstádiumú szervi elégtelenség
  - New York Heart Association IV. stádium

- Krónikus veseelégtelenség; számított glomeruláris filtrációs ráta <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Végstádiumú májelégtelenség (MELD score >30, Child-Pugh score C)
- Valószínűtlen 24 órán túli túlélés a kezelőorvos megfigyelése alapján
- Akut hemato-onkológiai betegség
- Post kardiopulmonaris reszusztitációs ellátás
- Reoperáció a szeptikus inzultussal összefüggésben
- Immunszuppresszió, szisztémás szteroid terápia
  - szisztémás szteroid terápia (>10 mg prednisolon/nap)
  - egyéb immunszuppresszív szerek alkalmazása (pl.: metotrexát, azatioprin, ciklosporin, takrolimus, ciklofoszfamid)
- Humán immundeficiencia vírus fertőzés (aktív AIDS): HIV viral load > 50 kópia/mL
- Létfontosságú szervtranszplantáción átesett beteg
- Thrombocytopenia (<20.000/ml)
- Harmadfokú égési sérülés a testfelszín több, mint 10%-án
- Akut coronaria szindróma
- Amennyiben a beteget szállítani kell (radiológiai vizsgálatra, operációra), és a CytoSorb kezelést fel kell függeszteni, az adszorbenst recirkulációs módban kell tartani. Ha az adszorbenst cserélni kéne (pl.: alvadás miatt), vagy ha a terápia felfüggesztése meghaladná a 2 órát, a beteget ki kell zárni a vizsgálatból.

### 5.2.2 Végpontok

Az elsődleges végpontunk a sokkos állapot visszafordulása (legalább 3 órán keresztül a vazopresszor-igény megszűnése vagy csökkenése a maximum dózis maximum 10%-ára), valamint a sokkos állapot visszafordulásáig eltelt idő (a kezelés kezdetétől, órákban mérve).

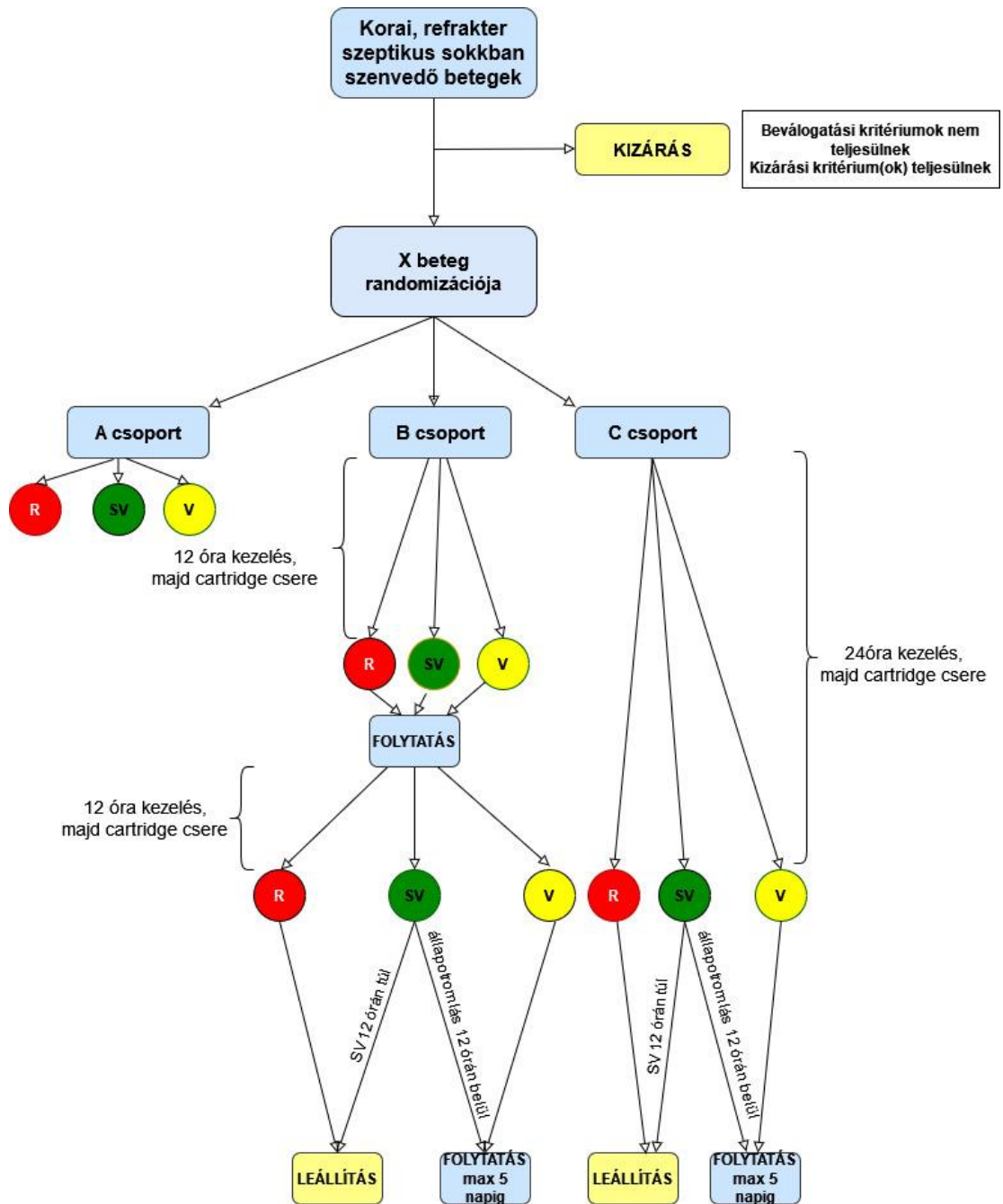
#### Másodlagos végpontok:

1. A vérmintánkat T<sub>0</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>12</sub>, T<sub>24</sub>, majd további 24 óránként vesszük, valamint a T<sub>0</sub> to T<sub>e</sub> között az alábbi paraméterek változását rögzítjük:
  - a. gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek: 1. Procalcitonin, 2. IL-6, 3. CRP, 4. IL-1, 5. IL-1ra, 6. IL-8, 7. IL-10, 8. TNF- $\alpha$ , 9. szindekán-1, 10. heparán-szulfát
  - b. artériás vérből mért laktát értékek
2. A SOFA score változása T<sub>0</sub> és T<sub>e</sub> között (a SOFA score mérése T<sub>0</sub>, T<sub>24</sub> időpontban, majd 24 óránként történik)
3. Az extravascularis tüdővíz változása T<sub>0</sub> és T<sub>e</sub> között

4. Gépi lélegeztetés hossza, napokban mérve (betöltött 24 óra számít egy napnak)
5. Katekolamin terápia hossza, napokban mérve
6. Vesepótló kezelés hossza, napokban mérve
7. Vesepótló kezelés szükségessége a  $28\pm 7$ . napon
8. Vesepótló kezelés szükségessége a  $90\pm 7$ . napon
9. Intenzív osztályon töltött napok száma
10. Kórházban töltött napok száma
11. Intenzív osztályos túlélés
12. Kórházi túlélés
13. Túlélés a 28. napon
14. Túlélés a 90. napon
15. Túlélt napok száma (betöltött 24 óra számít egy napnak)
16. Nemkívánatos események

A vizsgálat a randomizációt követően kezdődik. A CytoSorb terápiában részesülő csoportokban a mérések elvégzése, a vérminták levétele, illetve egyéb paraméterek rögzítése rögtön a CytoSorb kezelés elindítását követően történik ( $T_0$  időpont). A standard orvosi kezelésben részesülők csoportjában a  $T_0$ -t az első mérés elvégzése jelöli a randomizációt követően. A vizsgálati periódus vége ( $T_e$ ) lehet: 12 órával a sokkos állapot visszafordulása után, a randomizációt követő 5. napon, amennyiben a beteg állapota romlik minimum 24 órás kezelést követően vagy ezen perióduson belül az esetleges halál időpontjában (ezen opciók közül az tekinthető  $T_e$ -nek, mely a leghamarabb következik be). A betegek utánkövetését a randomizációt követő  $28\pm 7$ . és  $90\pm 7$ . napon végezzük.

1. ábra A terápia folyamatábrája a SPIRIT 2013 statementnek megfelelően



2.

Az ábra a terápia első 24 óráját mutatja R: (állapot)romlás, V: változatlan állapot, SV: sokkos állapot visszafordulása

A mintaméret becslése alapján a vizsgálatba 135 beteg (1:1:1) bevonása szükséges. Egy előre meghatározott időközi analízis tervezett a bevont betegek 50%-ánál, így a szignifikancia érték (p-érték) 0.0294-re módosult.

### **5.3 Etikai vonatkozások és az eredmények publikálása**

A vizsgálatot etikai szempontból az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (OGYÉI/65049/2020). Az eredményeket peer-reviewed tudományos folyóiratban kívánjuk közzéadni.

A vizsgálati protokollt a ClinicalTrials.gov protokollregisztrációs felületen rögzítettük: NCT04742764.

### **5.4 Vizsgálati tanácsok, szervezetek és bizottságok**

#### **5.4.1. Operatív Bizottság**

Az Operatív Bizottságot (OB) MZ vezeti (intenzív terápiás szakember). További tagok: KA (általános orvos), MM (intenzív terápiás szakember), KK (intenzív terápiás szakember), LB (intenzív terápiás szakember), BE (klinikai vizsgálati szakember) and PH (klinikai farmakológus). Az OB minden fontos kérdést megvitát, beleértve a nemkívánatos eseményeket és a lemorzsolódást (dropout).

#### **5.4.2. Résztvevő centrumok**

A vizsgálat 3 centrumban fog elindulni (Pécsi Tudományegyetem, Pécs, Magyarország; Emden Klinika, Emden, Németország; Poznani Orvosi Egyetem, Poznan, Lengyelország), ezt követően a vizsgálatba további centrumok is csatlakozhatnak.

### **5.5 Megbeszélés**

A legjobb tudásunk szerint ez az első multicentrumú klinikai vizsgálat, mely a CytoSorb terápiát összehasonlítja a standard orvosi kezeléssel terápiarefrakter septicus sokkban szenvedő betegek esetén. Ezentúl a dozírozást is vizsgálja önmagában, illetve standard, folyamatos vesepótló kezeléssel kombinálva.

#### **5.5.1. Erősségek és limitációk:**

Vizsgálatunk prospektív, randomizált, kontrollált, nemzetközi, multicentrumú klinikai vizsgálat, viszonylag homogén betegpopulációval. Kemény végpontok helyett – melyekkel szemben erős kritikai hangok merültek fel nemzetközi szinten, sepszis vizsgálatokban – fiziológiai paramétereket választottunk elsődleges végpontokként.



A vizsgálat egyik limitációja, hogy a sokkos állapot visszafordulása korábban nem szerepelt még végpontként randomizált vizsgálatokban, ezért a mintaméret-meghatározás alapjául viszonylag heterogén, szepszisben szenvedő betegpopulációval rendelkező vizsgálatokat tudunk venni. A betegbiztonság érdekében mindkét CytoSorb-bal kezelt csoportban legalább 24 órás kezelést végzünk – a jelenlegi gyakorlatnak megfelelően –, így az első 24 órában sokkos állapot visszafordulása nem lesz rögzíthető.

## **6. Konklúzió – új felfedezések**

Az extracorporealis terápiák javíthatják a betegek állapotát, azonban a klinikai vizsgálatok ellentmondásos eredményekre jutottak az általunk analizált betegpopulációkban. Tudomásunk szerint a májpótló kezeléseket nem vizsgálták még akut és hiperakut májelégtelenségben szenvedő betegek esetében, hálózati metaanalízis formájában. Ezzel a módszerrel a májpótló kezeléseket egymással és a standard orvosi kezeléssel is össze tudtuk hasonlítani.

Számos szakértő bírálta az intenzív osztályokon, kritikus állapotú betegcsoporton végzett randomizált kontrollált vizsgálatokat, azonban ezek a vizsgálatok képviselik a legmagasabb evidenciaszintet. Így olyan vizsgálatot kívántunk alkotni, mely a szakértők által felvetett problémákat ki tudja küszöbölni. Létrehoztuk az első prospektív, randomizált, kontrollált, multicentrikus vizsgálatot, viszonylag homogén szepszisben szenvedő betegcsoporton, elsődleges végpontként fiziológiai paramétereket alkalmazva; a CytoSorb kezelés hatékonyságát, biztonságosságát és a terápia megfelelő hosszát vizsgáljuk.

### **6.1 Májpótló kezelések hiperakut és akut májelégtelenség esetén**

Eredményeink alapján az alábbi új megállapításokat tudjuk tenni:

1. A rangsorolás alapján a BioLogic-DT kezelés tűnt a legjobbnak a mortalitás, legrosszabbnak a HE szempontjából, bár az eszközt már nem alkalmazzák a klinikai gyakorlatban. Az elérhető terápiák közül a MARS kezelés adódott a legjobbnak a kórházi kezelés csökkentésének szempontjából.
2. HE-ban a SUCRA értékek alapján az ELAD terápia csökkenti legnagyobb eséllyel a HE romlását.
3. Statisztikailag szignifikáns eredmények hiányában nincs megbízható bizonyíték arra, hogy az intervenciók közti különbségek – melyeket a SUCRA értékekből látunk – valósak-e vagy a véletlennek köszönhetőek. Ezért további, jó minőségű, randomizált, kontrollált vizsgálatokra van

szükség a meglévő és új vértisztító eljárásokkal akut májelégtelenségben szenvedő betegek esetében, hogy a májpótló kezelések szerepét megfelelően tudjuk vizsgálni.

## **6.2 Extracorporeális citokin eltávolítás szeptikus sokkban szenvedő betegekben**

A protokoll alapján új következtetéseket nem tudunk levonni, azonban a vizsgálat felépítésében az alábbi újításokat építettük be (a témában eddig megjelent klinikai vizsgálatokhoz képest):

1. Egy háromkarú vizsgálatot hoztunk létre, mellyel a (A) standard orvosi kezelést, a (B) standard orvosi kezelést folyamatos CytoSorb kezeléssel, 12 óránkénti adszorbens cserével, illetve a (C) standard orvosi kezelést folyamatos CytoSorb kezeléssel, 24 óránkénti adszorbens cserével tudjuk tanulmányozni, hogy megfigyeljük, melyik stratégia vezet a leggyorsabban a sokkos állapot visszafordításához – mely korábban még nem képezte vizsgálat tárgyát.
2. Kemény végpontok helyett – melyekkel szemben erős kritikai hangok merültek fel nemzetközi szinten, szepszis vizsgálatokban – fiziológiai paramétereket választottunk elsődleges végpontokként.
3. Kiemelt kérdés lesz vizsgálatunkban az EVLW változása a kezelés alatt, így többet tudhatunk meg a citokin eltávolítás és a tüdőfunkciót rontó fokozott kapilláris permeabilitás kapcsolatáról.

## **7. Anyagi támogatás**

Kutatásaink a GINOP-2.3.2-15-2016-00048, „Életet veszélyeztető Akut megbetegedések súlyossági és halálzási mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi megközelítésben - STAY ALIVE”, a Széchenyi 2020 program keretében, európai uniós (Európai Regionális Fejlesztési Alap) társfinanszírozással, valamint az EFOP-3.6.2-16-2017-00006; „Modern orvostudományi diagnosztikus eljárások és terápiák fejlesztése transzlációs megközelítésben: a laboratóriumtól a betegágyig”, a Széchenyi 2020 program keretében, európai uniós (Európai Regionális Fejlesztési Alap) társfinanszírozással, valamint a Transzlációs Medicina Alapítvány hozzájárulásával valósul meg. A DECRISS kutatói kezdeményezéssel, a CytoSorbents cég bármilyen finansziális hozzájárulása nélkül létrejött vizsgálat. A finanszírozóknak nincs szerepe a vizsgálat felépítésének kidolgozásában, az adatgyűjtésben, az adatok analízisében, illetve a kézirat elkészítésében sem.

## A szerző hozzájárulása a közleményekhez

### 8.1 Kanjo at al. Scientific Reports, 2021

A szerző elvégezte az adatbázisokban a szisztematikus keresést, a cikkeket tanulmányozta a beválogatási kritériumoknak megfelelően, az adatokat kinyerte a cikkekből a vizsgálati adatbázisba, elkészítette a torzítási rizikó-, valamint evidenciaszint-értékelést és a PRISMA ellenőrzési listát. A szerző megírta a kézirat nagy részét, illetve szerkesztette a táblázatokat és ábrákat.

### 8.2 Kanjo et al, BMJ Open, 2021

A szerző tanulmányozta az elérhető szakirodalmat, kulcsszerepe volt a vizsgálat felépítésében, megírta a kézirat nagy részét, valamint elkészítette a vizsgálati ábrát.

## 8. Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Molnár Zsolt Professor Úrnak**, aki bölcs megjegyzéseivel és kritikai észrevételeivel segítette munkámat, de leginkább azért, hogy példát mutat, hogyan lehet a kutatáshoz és a klinikai gyakorlathoz egyaránt szeretettel, lelkesedéssel, odaadással viszonyulni.

Szeretném köszönetemet kifejezni **Hegy Péter Professor Úrnak**, hogy a transzlációs medicina világába bevezetett, valamint, hogy kemény munkára és új készségek fejlesztésére ösztönzött, melyeket a klinikai és tudományos munkám során is alkalmazni tudok. Ezennel köszönöm a **Transzlációs Medicina Központ összes dolgozójának** – legfőképpen az adminisztrátoroknak, biostatistikusoknak, IT kollégáknak – támogatásukat és segítségüket.

Nagyon hálás vagyok a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Központ vezetőségének, **Dr. Nagy Anikónak, Dr. Fekete Ferencnek, Szabó László Professor Úrnak** és a Kórházban létrejött Transzlációs Medicina Központ vezetőjének, **dr. Párniczky Andreának**, akik lehetővé tették, hogy tudományos karriert kezdjek és haladhassak a kitűzött céljaim felé. Kórházunkban személyes és szakmai szempontból is példaképekre leltem.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm szépen a **családomnak és barátaimnak** – különösen a szüleimnek, a testvéreimnek és a férjemnek – akik megingathatatlanul hisznek bennem. **Dávid és Ábel**, köszönöm a feltétel nélküli szeretetet és támogatást.