

**A hemadszorpció vazoplégiás sokkot mérséklő hatása kritikus állapotú
betegek esetén**

Tézis

dr. Hawchar Fatime

Multidiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola, Doktori Intézet

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Molnár Zsolt

Szeged

2023

A tézis alapjául szolgáló tudományos közlemények:

1. Fatime Hawchar, Cristina Rao, Ali Akil, Yatin Mehta, Christopher Rugg, Joerg Scheier, Harriet Adamson, Efthymios Deliargyris, Zsolt Molnar: The Potential Role of Extracorporeal Cytokine Removal in Haemodynamic Stabilisation in Hyperinflammatory Shock, July 2021, *Biomedicines* 9:768, IF: 4.757. SCImago Journal Rank: Q1.
2. Fatime Hawchar, Ildikó László, Nándor Öveges, Domonkos Trásy, Zoltán Ondrik, Zsolt Molnár: Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomised, controlled pilot study, November 2018, *Journal of Critical Care* 49:172-178, IF: 2.685. SCImago Journal Rank: Q1.
3. Fatime Hawchar, Dana Tomescu, Karl Träger, Dominik Joskowiak, Klaus Kogelmann, Jens Soukup, Singrun Friesecke, David Jacob, Jan Gummert, Andreas Falthaus, Filippo Aucella, Martijn van Tellingen, Manu L N G Malbrain, Ralph Bogdanski, Günter Weiss, Andreas Herbrich, Stefan Utzolino, Axel Nierhaus, Andreas Baumann, Andreas Hartjes, Dietrich Henzler, Evgeny Grigoryev, Harald Fritz, Friedhelm Bach, Stefan Schröder, Andreas Weyland, Udo Gottschaldt, Matthias Menzel, Olivier Zachariae, Radovan Novak, Jernej Berden, Hendrik Haake, Michael Quintel, Stephan Kloesel, Andreas Kortgen, Stephanie Stecher, Patricia Torti, Frieder Nestler, Markus Nitsch, Detlef Olboeter, Philip Muck, Michael Findeisen, Diane Bitzinger, Jens Kraßler, Martin Benad, Martin Schott, Ulrike Schumacher, Zsolt Molnar, Frank Martin Brunkhorst: Haemoadsorption in the critically ill - final results of the International CytoSorb Registry, October 2022, *PlosOne* 17(10):e0274315, IF: 3.752. SCImago Journal Rank: Q1.

I. Bevezetés

A szepszis egy potenciálisan életveszélyes állapot, amely akkor fordul elő, amikor a szervezet fertőzésre adott immunválasza szabályozatlanná válik, ami szervi diszfunkcióhoz vezet. A szepszis jelenlegi definíciója 2016-ban a Nemzetközi Szepszis és Szeptikus Sokk Konszenzus Konferencián született (Sepsis-3), amely szerint a szepszis egy, a szervezetnek egy infekcióra adott diszregulált immunválasza nyomán létrejövő életveszélyes állapot. A szepszis súlyosbodásával szeptikus sokk alakulhat ki. A szeptikus sokk a szepszis részhalmaza, súlyos hemodinamikai eltérésekkel és anyagcsere-károsodással, ami magasabb mortalitáshoz vezet. A klinikai képet adekvát folyadékreszuszcitáció ellenére is fennálló hipotenzió uralja, vazopresszor adásával érhető el a $MAP \geq 65$ Hgmm célérték, mindemellett a laktát koncentráció ≥ 2 mmol/l. Az akut következmények mellett a szakemberek figyelve egyre inkább a hosszútávú egészségügyi következményekre is kiterjed: a szepszis túlélőit érintheti fizikális, pszichológiai és kognitív diszfunkció is, amely további kórházi és szociális ellátást tehet indokolttá. Ahogy a szepszis kórélettanát egyre mélyebben feltérképezi a tudomány, egyre összetettebb kórképként kell tekintenünk rá. Ennek ellenére a klinikusok továbbra is egy vagy legalábbis néhány vizsgálat alapján szeretnék nagy pontossággal diagnosztizálni a szeptikus betegeket, azonban az állapot bonyolultsága miatt ez valószínűleg nem fog megvalósulni.

Az adaptív és a veleszületett immunitás egy komplex, koherens rendszerként dolgozik együtt, megtartva az egyensúlyt a pro- és antiinflammatorikus folyamatok között. A veleszületett immunrendszer a „gyorsan reagáló alakulat”, amely proinflammatorikus mediátorokat, citokineket, szabadgyököket stb. szabadít fel. Képes felismerni a kórokozók széles spektrumát az azok felszínén található molekuláris mintázatok alapján. A folyamat kordában tartása érdekében az adaptív immunitás által vezérelt antiinflammatorikus mechanizmusok is aktiválódnak. A „citokinvihar” egy akut állapot, amelynek során proinflammatorikus citokinek és mediátorok nagy mennyiségben szabadulnak fel egy gyulladásos válasz során. Ez a diszregulált immunválasz vezet a szepszis, szeptikus sokk kialakulásához. Az utóbbi időben a kimenetel javítását az immunrendszer modulációján keresztül próbálták elérni, az antiinflammatorikus terápiák azonban nem hoztak áttörést.

Egy viszonylag új módszer az immunrendszer működésének befolyásolására az a vértisztító eljárás, amely a citokinek adszorpciójával, a citokinvihar csillapításával segíthet a diszregulált immunválaszt csökkenteni. Ehhez használható a CytoSorb® (CytoSorbents, Corporation, New Jersey, USA) hemadszorpciós kapszula, amely az intenzív osztályokon rutinszerűen alkalmazott hemodialízis gépekbe illeszthető. Biokompatibilis, porózus

polisztrén polimer gyöngyöket tartalmaz, az adszorpciós spektrum a citokinadszorpcióhoz megfelelő, 5-60 kDa. Ezzel a módszerrel a vazoplégiás sokk korai fázisában hatékonyan mérsékelhető a citokinvihar, csökkentve a vazoplégiát, amely az esettanulmányok alapján a vazopresszor igény csökkenésében nyilvánul meg. Jelenleg randomizált kontrollált vizsgálatok eredményei nem állnak rendelkezésre, ismereteink főképp állatkísérleteken, esettanulmányokon és kisebb klinikai vizsgálatokon alapulnak.

II. Célok

A szakirodalom áttekintését követően a következő célokat tűztük ki a hemadszorpciós kezelés és a vazoplégiás sokk közötti összefüggések megértése céljából: 1) egy proof-of-concept, randomizált pilot vizsgálat elvégzése vesepótló kezelést nem igénylő vazoplégiás sokkos betegek bevonásával; 2) gyulladási markerek szérumszintjének mérésével a hemadszorpciós kezelés hatékonyságának meghatározása (procalcitonin, IL-6,8,10, TNF- α); 3) a randomizált kontrollált vizsgálatok hiánya miatt a rendelkezésre álló közlemények adatait összesítő áttekintő közlemény elkészítése; 4) a Nemzetközi CytoSorb Regiszter adatainak összesítése és értékelése, amely a klinikai alkalmazásról adhat átfogóbb képet.

III. Anyagok és módszerek

a) *Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomised, controlled pilot study*

2015. január és 2017. december között a Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézetének 36 ágyas, terciér ellátási szintű Központi intenzív osztályán fekvő, belgyógyászati eredetű vazoplégiás sokkos betegeket vizsgáltunk a vizsgálatba bevonás céljából. Azokat a pácienseket vontuk be, akiknél az adekvát folyadékreszuszcitáció és antimikrobiális kezelés megkezdését követő 6 órán belül a vazopresszor igény stagnált vagy növekedett. A citokinadszorpciós kezelést az intenzív osztályra való felvételt követő első 24 órában, vagy a sokk első 24 órájában kezdtük meg.

A bevont betegeket CytoSorb vagy Kontroll csoportokba randomizáltuk. Mindkét csoport az intézetünkre adaptált Surviving Sepsis Guidelines által ajánlott standard kezelésben részesült. Rutin multimodális monitorizálást kezdtünk: 5-elvezetéses EKG, pulzoximetria, invazív vérnyomásmérés, óradiurézis követése, kilégzett CO₂, légúti nyomások követése stb., ezt invazív hemodinamikai monitorizálással egészítettük ki (PiCCO, PULSION-Maquet,

Germany) az adekvát folyadékreszuszcitáció vezetése céljából, amelyhez a cardiac index (CI), pulzusnyomás variabilitás (PPV), szisztémás vaszkuláris rezisztencia index (SVRI) és extravaszkuláris tüdővíz index (ELWI) paramétereket vettük alapul. A CytoSorb kezelést a gyártó ajánlása alapján hemodialízishez használatos centrális vénás kanülön keresztül alkalmaztuk. A kanülok behelyezése intézeti protokoll alapján femoralis, subclavia vagy jugualis interna vénába történt. A kapszulát dialízis gépbe helyeztük (MultiFiltrate, Fresenius Medical Care, Bad Homburg von der Höhe, Germany), antikoaguláláshoz heparint alkalmaztunk, a vérátáramlás 250–400 ml/perc volt.

A T₀ értékeket a kontroll csoport esetében a bevonás időpontjában, a CytoSorb csoportnál pedig a hemadszorpciós kezelés megkezdésekor rögzítettük. A további mérési időpontok 12, 24 és 48 órával később történtek (T₁₂, T₂₄, T₄₈): vérminták vétele laboratóriumi paraméterek vizsgálatához (C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), big endothelin-1 (BigET-1)), és vérgáz analízishez, invazív hemodinamikai paraméterek rögzítése és SOFA pont számítása a szervdiszfunkció követésére. Mivel tanulmányunk egy proof-of-concept pilot study volt, hogy további vizsgálatok erőanalíziséhez alapul szolgáljon, ezért mindössze 20 betegre terjedt ki.

b) The Potential Role of Extracorporeal Cytokine Removal in Haemodynamic Stabilisation in Hyperinflammatory Shock

Szisztematikus irodalmi áttekintésünk szakirodalmi keresésen alapul “CytoSorb” kulcsszóval (PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, 2021. március 10.). A tanulmányok struktúrájára vonatkozóan nem volt kikötés. Célunk volt olyan vizsgálatok összesítése, amelyek CytoSorb kezelésben részesülő vazoplégiás sokkos betegek noradrenalin igényét tárgyalják. Csak azokat vontuk be, amelyek a noradrenalin dózist $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ formátumban közölték és mind a hemadszorpciós kezelés előtti, mind az azt követő adatok elérhetőek voltak. Az értékek kinyerését követően leíró statisztikát és összehasonlító analízist végeztünk, valamint meghatároztuk a standardizált átlagkülönbséget a vazopresszorigényben a baseline és a 24-órás adatok között.

c) Hemoadsorption in the critically ill – final results of the International CytoSorb Registry

A regiszter protokollját 2014. december 9-én regisztráltuk a ClinicalTrials oldalon (NCT02312024), valamint a jénai Friedrich Schiller Egyetem Orvostudományi Karának helyi etikai bizottsága is jóváhagyta. A további vizsgálati helyek önkéntesen csatlakozhattak a helyi

etikai bizottságok engedélyével. A bevonási kritériumoknak megfelelő páciensek (CytoSorb kezelésben részesül, legalább 18 éves, érvényes beleegyező nyilatkozat) bevonását követően klinikai adataik rögzítésre kerültek. Kizárási kritérium nem volt.

A betegeket négy vizsgálati csoportba soroltuk: szepszis, szeptikus sokk ("Sepsis"), szívűtét kardio-pulmonalis bypass-szal (CBP), intraoperatíván alkalmazott CytoSorb kezelés ("Preemptív"), szívűtét után, a posztoperatív időszakban az intenzív osztályon (ICU) CytoSorb-bal kezelt betegek ("Posztoperatív"), bármely más indikációval alkalmazott CytoSorb kezelés ("Other").

A hemadszorpciós kezelés a gyártó ajánlásai alapján történt: az adszorbenst egy extrakorporális körbe helyeztük önmagában vagy RRT/CBP/ECMO-val kombinálva. Egy kapszula ajánlott alkalmazási időtartama 24 óra volt. Az adatokat a vizsgálatban részt vevő centrumok elektronikus űrlapokba (eCRF) rögzítették négy időpontban, amelyeket a Jena University Hospital Center for Clinical Studies szerverein az OpenClinica study management szoftver segítségével tároltak. A primer végpont a regiszterek számára ajánlott APACHE II alapján számított várható mortalitás és a valós mortalitás közötti különbség volt.

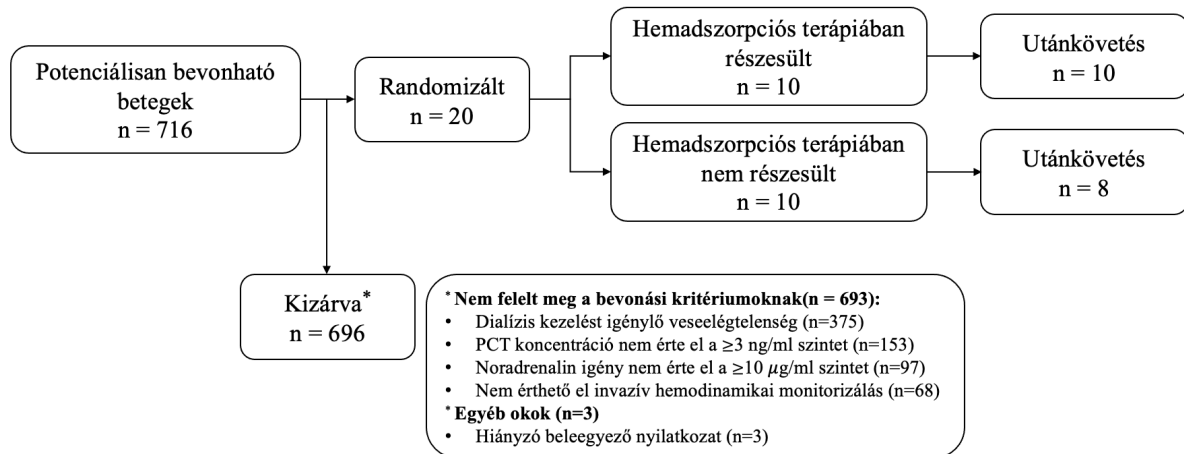
A másodlagos végpontok a következők voltak: szervdiszfunkció a SOFA pontszám változása alapján (T2-T1), biomarkerek változásai: IL-6, CRP, PCT, myoglobin, szabad haemoglobin (T2-T1), intenzív osztályos és kórházi tartózkodás hossza (napok száma), gépi lélegeztetés időtartama (napok), vesepótló kezelés időtartama (napok), vazopresszor terápia időtartama (napok), a kezelőorvos által a klinikai képet érintő változás mértéke egy szubjektív skálán, amely a "sokat javult" és "sokat romlott" spektrumot foglalta magában. A fent említett végpontok mellett a regiszter célja a hemadszorpciós terápia lehetséges nem várt káros hatásait volt hivatott feltérképezni.

Minden adat esetében végeztünk leíró statisztikát. Az APACHE II pontokat Knaus és mtsai. munkája nyomán értékeltük: a várható és a valós mortalitást logisztikus regressziós modellel hasonlítottuk össze. A szignifikancia szintje $\alpha=0,05$ volt. A SAPS II pontszámot a fentieknek megfelelően értékeltük. A SOFA pontszámok változását lineáris modellel és t-tesztel egyaránt vizsgáltuk.

IV. Eredmények

a) *Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomised, controlled pilot study*

A páciensek bevonása 2015. januártól 2017 decemberig tartott. Az 1. ábra mutatja a bevonás folyamatát.



1. ábra A betegbevonás folyamatábrája

A betegek életkora, testtömegindexe, intenzív osztályos tartózkodásuk hossza és APACHE II pontszáma mindkét csoportban hasonló volt. A bevonást követő első 24 órában mind a 20 páciens életben volt, azonban a kontroll csoport 2 betege a bevonást követő 48 órán belül elhunyt. A SOFA pontszámok tekintetében nem volt különbség a két csoport között (CytoSorb csoport: $T_0 = 13,6 \pm 3,2$; $T_{12} = 13,1 \pm 3,6$; $T_{24} = 13 \pm 5,4$; $T_{48} = 11,6 \pm 6,3$; Kontroll csoport $T_0 = 12,8 \pm 3,9$; $T_{12} = 12,9 \pm 5,0$; $T_{24} = 12,6 \pm 5,9$; $T_{48} = 11,0 \pm 6,3$). Artériás középnyomás, szívfrekvencia, cardiac index, pulzusnyomás variabilitás tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget sem a két csoport között, sem a csoporton belül.

A noradrenalin igény szignifikáns, közel 70%-os csökkenést mutatott a CytoSorb csoportban, míg a Kontroll csoportban változatlan maradt. A két csoport folyadék egyensúlya hasonló volt. A vérgázparamétereket tekintve a korábban emelkedett laktát szint mindkét csoportban csökkent. Az $ScvO_2$ és a PaO_2/FiO_2 arány nem változott.

A biomarkerek tekintetében a CRP nem mutatott változást, míg a PCT mindkét csoportban csökkent, habár különböző időbeli dinamikát követve: a Kontroll csoport esetében a PCT csökkenése a T_{48} ($p = 0,04$ vs. T_0) időpontban volt észlelhető, míg a CytoSorb csoportnál ez a koncentrációesés szignifikánsan korábban, a T_{24} időpontban már megtörtént és tovább csökkent.

T₄₈-ra. Egy kevésbé széles körben használt biomarker, a big endothelin-1 (BigET-1) szignifikáns mértékben csökkent a CytoSorb csoportban T₁₂ és tovább csökkent T₂₄ időpontra a T₀-hoz viszonyítva, meg a Kontroll csoportban változatlan maradt. Nem észleltünk a kezeléshez köthető káros eseményt a vizsgálat során.

b) The Potential Role of Extracorporeal Cytokine Removal in Haemodynamic Stabilisation in Hyperinflammatory Shock

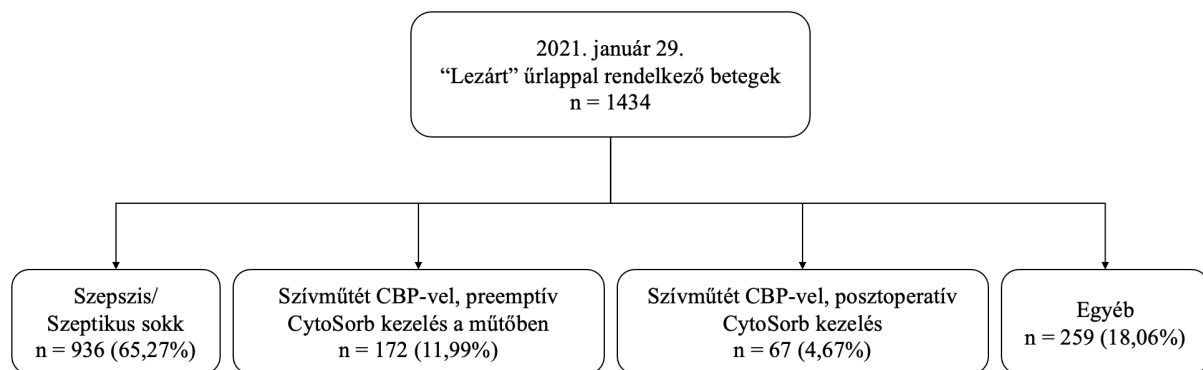
Az összesítő tanulmányunk a PubMed adatbázisában történő keresésen alapul. Azon cikkek adatait összesítettük, amelyek CytoSorb kezelésben részesülő, septicus sokkban szenvedő betegek vazopresszorigényét tárgyalták. 163 tudományos közleményben jelent meg a CytoSorb kulcsszó, ezek 58 esetben említettek catecholaminokat és/vagy vazopresszorokat is. 25 tanulmányt kizártunk, ebből 12 nem írt le számunkra összehasonlítható adatokat, 4 nem konkretizálta az alkalmazott vazopresszor típusát és/vagy dózisát, 1 noradrenalin és adrenalin kombinált alkalmazásáról szólt, 7 nem tartalmazott hemadszorpciós kezelés előtti és utáni adatokat. Végül 33 tanulmány 353 páciensének az adatait összesítettük. A leíró tanulmányunk 21 esettanulmányt, 11 esettanulmány-sorozatot és 1 randomizált vizsgálatot tartalmaz.

A noradrenalin dózisokat (legmagasabb és legalacsonyabb) 24, 48, 72 és 96 órával a hemadszorpciós kezelés megkezdését követően jegyezték fel. Az egymás után alkalmazott kapszulák számát és a terápia időtartamát nem vettük figyelembe. 14 vizsgálat mutatta, hogy a noradrenalin igény teljesen megszűnt a CytoSorb kezelést követően. Egy esettanulmány, és két esettanulmány-sorozat mutatott a kezelés végén 0,5 µg/kg/perc noradrenalin dózist. A szükséges keringéstámogatás kifejezett csökkenést mutatott a hemadszorpciós terápia végén, amely a meglévő evidenciákkal párhuzamba állítható. A publikációk egy alcsoportját külön is megvizsgáltuk, mivel azok a kezelt betegek mellett kontroll csoportot is tartalmaztak. Négy ilyen közleményt értékeltünk, ezek közül három septicus sokkos, egy pedig aorta műtéten átesett betegeket tanulmányozott. Szeptikus sokkos betegek esetén a hemadszorpciós kezeléssel összefüggésbe hozható hemodinamikai stabilizálódást észleltünk, amely a noradrenalinigény korai csökkenésében nyilvánult meg. Egy általunk végzett pilot vizsgálatban mind a kezelt, mind a kontroll csoportban csökkent a vazopresszorigény, azonban a kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb mértékű volt ez a csökkenés, amely nemcsak a két csoport között, hanem a kiindulási időpont és a kezelés megkezdése után 48 órával regisztrált vazopresszor dózis között is megjelent (0,67 µg/kg/perc vs. 0,10 µg/kg/perc; p = 0,047). Az aortaműtéten átesett betegek esetében is alacsonyabb vazopresszorigény volt jelen a kezelés után 24 órával. Akil és mtsai. prospektíven vizsgált 13 ECMO és CytoSorb kombinált kezelésben részesülő,

ARDS-ben szenvedő beteget és őket 7, csak ECMO kezelésben részesülő beteggel hasonlították össze. Ebben a tanulmányban minden hemadszorpciós kezelésen átesett páciensnél 72 órán belül megszűnt a keringéstámogatási igény, míg a kontroll csoportban továbbra is fennállt. Rugg és mtsai. 42 beteget vizsgált, akik folyamatos vesepótló kezelést és hemadszorpciós kezelést is kaptak, őket 42 olyan beteggel hasonlította össze, akik csak folyamatos vesepótló kezelésben részesültek. Kezdetben a kombinált terápiában részesülő pácienseknél nagyobb volt a vazopresszorigény, mint a kontroll csoportnál, azonban 24 óra elteltével a vizsgált csoportnál ez csökkenni kezdett, míg a kontroll csoportban változatlan maradt. 96 óra elteltével a két csoport noradrenalinigénye hasonló volt, habár a csökkenés a kezelt csoportban nagyobb mértékben ment végbe.

c) Hemoadsorption in the critically ill – final results of the International CytoSorb Registry

2015. május 18. és 2021. január 29. között 46 centrum 1434 pácienszt regisztrált. A 2. ábra mutatja a vizsgálati csoportokat.



2.ábra A bevont betegek száma indikáció szerint csoportosítva.
CBP: kardio-pulmonalis bypass.

A teljes kohort

A betegek 43,7%-a egyetlen alkalommal részesült hemadszorpciós kezelésben, míg 88,4% többször, akár 5 alkalommal is. Az esetek 96%-ban a CytoSorb kezelést RRT-vel kombinálva alkalmazták. A való kórházi halálozás 50,1% volt, míg az intenzív osztályos mortalitás 47,8%. Összességében kevés vagy semmilyen különbség nem mutatkozott a várt és a valós mortalitás között. Az APACHE II 15-20 pontszámmal értékelt betegek között a tényleges halálozás jóval magasabb volt, mint a várt arány, miközben a magasabb, APACHE II 30 vagy afölötti pontszámmal bíró pácienseknél a valós mortalitás alacsonyabb volt. T1 és T2 között a SOFA

értékek szignifikáns mértékben nem változtak, azonban a légzési és kardiovaszkuláris pontszámok tekintetében változás volt észlelhető T2 időpontra.

A gyulladáshoz kapcsolódó markerek közül interleukin (IL)-6-ot a betegek 34,1%-nál, PCT-t 70,4%-nál, CRP-t 91,6%-nál mérték. T1-től T2-ig tekintve a CRP és a PCT drámaian csökkent. A kezelőorvosok szubjektív értékelése alapján a páciensek 53,8%-a mutatott javulást, 30,2%-ban nem volt változás és 4,0%-nál állapotromlást állapítottak meg.

„Szepszis/Szeptikus sokk” csoport

A 936 bevont beteggel (65,3%) ez a regiszter legnagyobb elemszámú kohortja. A leíró statisztikák a teljes regiszter adataihoz hasonló karakterisztikájúak. A szepszis/szeptikus sokk kezdetét követően 35,5 órával [min: 0; max: 720] indult a hemadszorpciós kezelés. A páciensek 80,6%-a a kezelést követően is életben volt. A valós kórházi mortalitás nem különbözött a várt halálozástól. Az APACHE II pontszámok alapján szétválasztott csoportok esetében hasonló mintázatot láttunk, mint a teljes adatbázis elemzése során.

A betegek 83%-át noradrenalin, 43,2%-át dobutamin, 37,1%-át adrenalin, 40,7%-át vazopresszinnel, 7,5%-át dopaminnal kezelték. A kezelés megkezdésekor már 48,9% részesült hidrokortizon terápiaiban.

A teljes regiszterhez hasonlóan a légzési és a kardiovaszkuláris SOFA pontszámok itt is szignifikáns javulást mutattak. A gyulladáshoz kapcsolódó markerek kiinduló értékei magasabbak voltak, mint a teljes kohorté. A CRP esetében a betegek 67,5%-nál, a PCT esetében 45,5%-nál, az IL-6 esetében 20%-nál állt rendelkezésre elegendő adat az időbeli összehasonlításhoz. A CytoSorb terápia végére a CRP és a PCT koncentráció is csökkenést mutatott.

Szívműtéten átesett betegek csoportja

A regiszter ezen részében két betegcsoportot különítettünk el: intraoperatív hemadszorpciós kezelés („Preemptív” csoport, n=172), CBP után a posztoperatív szakban részesült kezelésben az intenzív osztályon („Posztoperatív” csoport, n=67). A medián EUROscore II [IQR] a preemptív páciensek esetében 5,1 [2,6-14,2] a posztoperatív betegeknél 9,7 [5,0-21,5] volt. A „Preemptív” csoport betegeinek többsége koronáriumműtéten (n=40, 23,3%) és/vagy szívbillentyűműtéten esett át. Ez az arány a posztoperatív csoportban 61,2% és 41,8%, százalék volt. A többi csoporttal ellentétben az intraoperatív csoport különlegessége volt, hogy a kezelés időtartama csak néhány órára limitálódott. A terápia befejeztével a túlélők aránya 98,8% („Preemptív” csoport) és 94,0% („Posztoperatív” csoport) volt. Az intenzív osztályos/kórházi mortalitás a preemptív csoportban 9,9%, illetve 10,5% volt, míg a posztoperatív csoportban 25,8% volt.

A betegek ebben a csoportban is részesültek már gyógyszeres keringéstámogatásban a hemadszorpciós kezelés megkezdésének időpontjában (preemptív csoport: 73,3%, posztoperatív csoport: 78,2%). A leggyakrabban alkalmazott vazopresszorok a noradrenalin és az adrenalin voltak. Hidrokortizont a páciensek 53,0%, illetve 57,8%-a kapott.

A gyulladási markerek tekintetében a CRP mindkét csoportban emelkedett. Az IL-6, amely a páciensek 46,3%-nál volt elérhető, csökkent T1 és T2 között.

A tanulmány összes betegét tekintve a preemptív csoport mutatta a legkisebb arányú szubjektíven értékelhető javulást (35,6%), míg a posztoperatív csoport a legnagyobb arányban javult klinikailag (77,3%).

Egyéb indikációk

A regiszter negyedik kohortjában a páciensek diverz okokból részesültek CytoSorb kezelésben. A valós mortalitásuk, amely 50%-hoz közeli értéket mutatott, konzisztens volt a várt értékekkel. SOFA pontszám tekintetében a kardiovaszkuláris alpontszám jelentős javulást mutatott.

A PCT és az IL-6 a betegek 38,2% és 26,6%-ban csökkent. A csoportból 26 betegnél mérték mioglobint, az eredmények alapján a T1 időponthoz képest a T2 időpontban csökkenést mérték (T2-T1: -11,578 [-20,594; -2,562] µg/l). A legmagasabb bilirubinszintet ebben a csoportban mérték, azonban a kezelést követően nem lehetett szignifikáns változást kimutatni. A szubjektív véleményezés alapján a kezelőorvosok 69,9%-ban jeleztek klinikai javulást, amely a teljes regiszterhez hasonló eredmény.

A kezelés biztonságossága

A tanulmány során vizsgálat paraméterek közül a vérlemezkek száma volt az egyetlen rutin laboratóriumi paraméter, amely szignifikáns változást mutatott a kezelés során. A teljes kohort értékei alapján (n=1130) ez a csökkenés -74,2 [-84,7; -63,7] G/l volt.

A kezelt betegek 97,8%-nál (n=1403) nem észleltek nem várt eseményt. 31 páciens esetében merültek fel problémák a kezelés során, ezeket a tanulmány melléklete részletezi.

Limitációk

A pilot tanulmányunk legfőbb limitációját a kis elemszáma adja, emiatt következtetéseinket további, nagyobb elemszámú vizsgálatok támaszthatják csak alá. Mindemellett eredményeink a kórházak között tapasztalható különbségek miatt nem univerzálisan adaptálhatók. Korábbi vizsgálatok nem álltak rendelkezésünkre a tanulmány megtervezésekor, ezért erőanalízisre nem volt lehetőségünk. Mivel egy viszonylag homogén betegcsoportot szerettünk volna bevonni, több, mint 2 évig tartott, mire 716 potenciálisan bevonható betegből 20-at be tudtunk a

vizsgálatba vonni. A beteg kiválasztást tekintve a biomarkerek alapján felmerült, hogy a CytoSorb kezelt betegek súlyosabb állapotban voltak a Kontroll csoport betegeihez képest. Az összefoglaló tanulmányunk limitációja a rendelkezésre álló közlemények sokfélesége, emiatt nehezen volt megoldható az egységes adatkinyerés. A CytoSorb regiszter a hemadszorpciós terápiát tekintve a legnagyobb elemszámú tudományos munka. Az összesen 1434 bevont betegből 1432-nél volt elérhető T1 adat, 1421 esetében T2 és utánkövetés során gyűjtött értékek. Habár a T2 időpontban lényegesen több hiányzó paraméter volt, különösen a gyulladáshoz kapcsolódó paraméterek esetében, továbbra is nagy elemszámmal tudunk dolgozni

V. Megbeszélés

A terápiarezisztens szeptikus sokk korai időszakában 24 órán át önmagában végzett citokinadszorpciós kezelés pilot vizsgálatunkban biztonságosnak bizonyult és csökkentette a betegek gyógyszeres keringéstámogatási igényét a kontroll csoporthoz viszonyítva. Habár a SOFA pontszámok nem mutattak különbséget 24 óra alatt, valószínű, hogy ezen pontszám túlságosan robusztus végpont egy ilyen rövid időtartam hatásának értékeléséhez. További vizsgálatok szükségesek a kezelés időtartamának és gyakoriságának megállapításához.

A biomarkerek és citokinek közül számos olyan van, amelynek mérésére lehetőség van, azonban rutinszerűen csak egy-két értéket követünk. Ezek közül a PCT értékét képes csökkenteni a CytoSorb, valószínűleg direkt adszorpció révén. Ennek kapcsán kiemelő, hogy hemadszorpciós kezelés esetén felmerülhet, hogy a PCT kinetikája alapján vezérelt antimikrobiális terápia nem állja meg a helyét. A PCT szerepe a sepszisben továbbra sem pontosan ismert. Fontos biomarker lehet citokinviharban, habár önmaga is veszélyes mediátor lehet a vazoplégias sokk kialakulásában. A CRP szintjében nem észleltünk hasonló változást. Ennek oka lehet, hogy habár a monomer molekulatömege mindössze 25 kDa, általában pentamerként van jelen a keringésben, ezért valószínűleg nem alkalmas a CytoSorb általi direkt adszorpcióra. Egy kevésbé ismert biomarker a BigET-1, az endothelin-1 természetes prekursora. Szeptikus betegekben emelkedett szintet mértek egészséges önkéntesekhez képest. Magasabb szérumszintjét összefüggésbe hozták emelkedett IL-6 és IL-8 koncentrációval és veseelégtelenséggel is. Tanulmányunkban szintje szignifikánsan csökkent T₀ és T₁₂, T₂₄ között. A korábban publikált tanulmányok és saját eredményeink alapján összefüggés lehet az alacsonyabb BigET-1 koncentráció és magasabb SVRI, valamint alacsonyabb keringéstámogatási igény között, habár ennek tisztázására további vizsgálatok szükségesek. A

fent leírt eredmények kiemelik a sokk minél hamarabb történő mérséklését/visszafordítását és ezzel együtt a „dekatokolaminizációt”.

Összefoglaló tanulmányunkban ismertetett eredményeink alapján a citokinadszorpciós terápia hozzájárulhat a hemodinamikai stabilitás visszanyeréséhez, a keringéstámogatási igény csökkenéséhez.

A nemzetközi regiszter adatai alapján a mortalitás nem csökkent szignifikánsan a CytoSorb kezelés hatására, azonban a hemodinamikai stabilizálódás majdnem minden alcsoportban megfigyelhető volt, kivéve a „Preemptív” csoportban. Ezek alátámasztják a hipotézist, amely alapján a sokk állapotának visszafordításában szerepet kaphat a hemadszorpciós kezelés. A gyulladáshoz kapcsolódó markerek csökkenése alapján további vizsgálatok tárgya lehet ezen molekulák koncentrációjának dinamikája a citokinadszorpciós kezelés során.

Az, hogy a „szepszis/szeptikus sokk” alcsoport volt a legnagyobb elemszámú csoport, azt jelzi, hogy a klinikusok továbbra is a szepszist tekintik a kezelés elsődleges indikációjának. A regiszter legújabb adatai alapján azok a refrakter sokkos páciensek, akik RRT kezelésre is szorulnak, profitálnak a legnagyobb valószínűséggel a hemadszorpcióból, azonban ezt további vizsgálatokkal szükséges alátámasztani.

A tény, hogy a CBP képes gyulladáshoz vezetni, széles körben ismert. Mindez alátámasztja, miért részesült majdnem háromszor annyi páciens CBP előtt CytoSorb terápiában, mint utána, habár az előbbi csoportban mutatták a betegek a legkisebb mértékű javulást. Ez az eredmény konzisztens a szakirodalomban fellelhető megállapításokkal. A nem várt káros szövődményeket tekintve a legtöbb beteg szövődménymentesen esett át a kezelésem, a regiszter adatai által mutatott vérlemezkeszám-változás és a citokinadszorpciós terápia közötti összefüggések mélyebb megértéséhez további vizsgálatokra van szükség.

Összességében az orvostudományi regiszterek fontosak a kutatási eredmények klinikai gyakorlatba való ültetéséhez, a minőségbiztosításhoz és a terápia optimalizálásához.

VI. Következtetések

Jelen tudásunk szerint az általunk végzett pilot tanulmány volt az első, amely az önmagában végzett 24-órás citokinadszorpciós kezelés hatásait vizsgálta. A terápia pozitív hatásai a kontroll csoporthoz képest csökkent keringéstámogatási igény, csökkent gyulladáshoz kapcsolódó markerek (PCT, CRP, BigET-1) voltak. Munkánk további, nagyobb elemszámú vizsgálatok alapját képezheti. Összefoglaló tanulmányunk szintén alátámasztotta, hogy a citokinadszorpciós kezelés hozzájárulhat a hemodinamikai stabilitás korábbi visszanyeréséhez. A témát érintő

eddig legnagyobb elemszámú adatbázis, a Nemzetközi CytoSorb Regiszter adatainak átfogó értékelésével nem találtunk különbséget a várt és a valós halálozás tekintetében, azonban a kardiovaszkuláris és légzési SOFA pontszámok javulást mutattak a kezelést követően, valamint a PCT, CRP, és IL-6 szintek csökkentek. További randomizált vizsgálatok támaszthatják alá a kezelés valós pozitív hatását a kimenetelre.

Az intenzív terápia napjaink orvostudományának egyik legdinamikusabban fejlődő ága, amelyben a betegségek és állapotok mélyebb, komplexebb megismerésével egyre specifikusabb terápiák nyerhetnek teret. Ilyen komplex kórállapot a szepszis is, amelynek pontosabb megértése, az új definíciójában szereplő „diszregulált immunválasz”, háttérében a hiperinflammációval, citokinviharral, következményes vazoplégiás sokkal egy új szemléletet, új terápiás megközelítést hívhat életre, ezzel pedig további tudományos kutatásoknak ad teret.

VII. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kinyilvánítani témavezetőmnek, prof. Dr. Molnár Zsoltnak, aki mind tudományos, mind általános szakmai tanácsaival, tapasztalataival hozzájárult munkámhoz és eddigi pályafutásomhoz. Köszönöm az általuk átadott tudást és a társaságot kedves volt kollégáimnak és barátaimnak, dr. Öveges Nándornak, dr. László Ildikónak és Dr. Trásy Domonkosnak, akiket a PhD tanulmányok során ismertem meg. Külön köszönettel tartozom a SZAKK AITI Központi intenzív osztályán dolgozó valamennyi orvosnak és szakdolgozónak, valamint Bodnár Tündének, aki sokat segített a bürokrácia útvesztőiben és Dr. Kaszaki Józsefnek, akihez mindig fordulhattam a felmerülő kérdésekkel. Köszönöm a családomnak és a közeli barátaimnak, kifejezetten a vőlegényemnek, Budavári Mátyásnak, aki mindvégig támogatott.