

# Review: Klinischer Nutzen von CytoSorb Hämoadsorption in der Herzchirurgie

## ZUSAMMENFASSUNG

Verschiedene Faktoren wie chirurgisches Trauma, Kontaktaktivierung und vorbestehende Infektionen können mögliche Auslöser für eine systemische Entzündungsreaktion nach kardiopulmonalem Bypass (engl. cardiopulmonary bypass – CPB) sein [1]. Dieser hyperinflammatorische Zustand kann zur Beeinträchtigung der Hämodynamik und der Organfunktion führen. Ein therapeutischer Ansatz, um dieser hyperinflammatorischen systemischen Reaktion entgegenzuwirken, ist die Anwendung eines Zytokinadsorbersystems (z. B. CytoSorb® – CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, USA). Dieses Hämoadsorptionsverfahren soll immunregulatorische Mediatoren reduzieren und somit eine Verbesserung der hämodynamischen Stabilität und der Organfunktion erreichen. Eine internationale Zulassung dieses Verfahrens erfolgte im Jahr 2010. Seit 2011 ist CytoSorb (CS) auch in Europa zugelassen und darf als Zusatzbehandlung bei allen Indikationen im Zusammenhang mit erhöhten Zytokinwerten (SIRS – Systemisch Inflammatorisches Response Syndrom) genutzt werden. Bisher fehlen große multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien am Menschen. Fallserien weisen jedoch auf verbesserte klinische Ergebnisse im Zusammenhang mit CytoSorb während der Herztransplantation [2] oder schweren systemischen Entzündungsreaktionen nach CPB [3] hin. Es wird angenommen, dass eine frühzeitige Zytokinelimination mittels CytoSorb zu einer Reduktion inflammatorischer Parameter führt und damit ein verbessertes intra- und postoperatives Ergebnis zu erwarten ist. Allerdings müssen auch die Folgen einer übermäßigen Zytokinelimination bedacht werden. Im Rahmen einer Immunparalyse muss mit schwerwiegenden sekundären Infektionen gerechnet werden [5]. In dieser Literaturrecherche soll der klinische Nutzen während extrakorporaler Zirkulation analysiert werden.

## SCHLÜSSELWÖRTER

Hämoadsorption, Zytokine, Inflammation, Sepsis

## ABSTRACT

Various factors such as surgical trauma, contact activation and pre-existing infections can be potential triggers for a systemic cardiopulmonary bypass (CPB) inflammatory response [1]. This hyperinflammatory condition can lead to impaired hemodynamics and organ function. One therapeutic approach to counteract this systemic hyperinflammatory response is the use of a cytokine adsorber system (e.g. CytoSorb® – CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, USA).

This hemoadsorption procedure is intended to reduce immunoregulatory mediators and thus improve hemodynamic stability and organ function. The procedure received international approval in 2010. CytoSorb (CS) has been approved in Europe since 2011 and is authorized for use as an additional treatment for all indications associated with elevated cytokine levels (SIRS systemic inflammatory response syndrome). To date, there has been a lack of large multicenter, randomized, controlled studies in humans. Case series indicate improved clinical results associated with CytoSorb during heart transplantation [2] or severe systemic inflammatory reactions after CPB [3]. It is assumed that early cytokine elimination by CytoSorb leads to a reduction of inflammatory parameters and that, as a result, an improved intra- and postoperative outcome can be expected. However, the consequences of excessive cytokine elimination must also be considered. In the context of immunoparalysis, serious secondary infections are to be expected [5]. This literature review will analyze the clinical benefit during extracorporeal circulation.

## KEYWORDS

Hemoadsorption, cytokine, inflammatory response, sepsis

## EINLEITUNG

Eine adäquate Immunreaktion beruht auf einer Balance zwischen der proinflammatorischen und der antiinflammatorischen Antwort. Zytokine spielen dabei eine tragende Rolle. Durch die Forschungen der letzten Jahre konnten viele Zytokine und

ihre Funktionsweise identifiziert werden. Das Verständnis der außerordentlich komplexen Wirkungsweisen und Interaktionen ist bei weitem noch nicht vollständig. Der Mechanismus dieses kaskadenartigen Systems unterliegt im Wesentlichen den verschiedenen Zytokingruppen, der Klassifizierung, den Zytokinrezeptoren und der Signaltransduktion [4]. Zytokine werden von vielen verschiedenen Zelltypen produziert und wirken schon in minimaler Konzentration auf einen hochempfindsamen Rezeptor. Sie regeln unter anderem die Neutrophilaktivierung, die Thrombinbildung, die Gefäßpermeabilität und sind am Zellwachstum beteiligt. Proinflammatorische Zytokine sind unter anderem IL-1b, IL-6, IL-12 und der Tumornekrosefaktor TNF- $\alpha$ . Diese werden von Zellen als Reaktion auf schädigungsassoziierte molekulare Muster (DAMPs) durch nekrotische Zellen oder pathogen assoziierte molekulare Muster (PAMPs) durch das Eindringen von Mikroorganismen freigesetzt.

Antiinflammatorische Zytokine sind vor allem IL-1RA, IL-4 und IL-10. Auch sie bilden einen gleichermaßen wichtigen Teil des Immunsystems. Zu ihren Aufgaben gehören die Reduktion der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und die Wiederherstellung der Hämostase. Wie auch bei der Proinflammation ist hier eine Balance von entscheidender Bedeutung. So kann eine übermäßige IL-10-Antwort zur Immunparalyse und damit zu schwerwiegenden sekundären Infektionen führen [5].

## METHODE

Zur Identifikation der relevanten Studien zum Thema Hämoadsorptionsverfahren während extrakorporaler Zirkulation wurde die Datenbank Pubmed und google scholar genutzt. Im Pubmed wurde auch die Funktion der Verknüpfungssuche genutzt. Der Zeitraum der Literatursuche belief sich auf November 2018 bis Mai 2019. Stichworte, die bei der Suche verwendet wurden, waren: haemoadsorption, cytokine removal, inflammatory response, extracorporeal blood purification, cytokine storm, adsorption of inflammatory mediators und cytokine adsorbent. Im Auswahlprozess relevante Kriterien waren: Aktualität, Verbindung

mit Herzchirurgie, gleiches Verfahren und übereinstimmende Anwendungsmerkmale. In Abbildung 1 ist der Auswahlprozess graphisch dargestellt.

## ERGEBNISSE

### Vasoaktive Substanzen

Es ist bekannt, dass ein hoher Verbrauch von Vasopressoren im septischen Krankheitsgeschehen mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [6]. Der Verbrauch von vasoaktiven Substanzen ist selten ein primäres Ziel der Untersuchungen und wird oft sekundär erläutert. Hier sind die Ergebnisse sehr unterschiedlich. Während einige Studien einen konsequenten Rückgang des Vasopressorenbedarfs mit hämodynamischer Stabilisierung [7,8,9] beschreiben, zeigen andere Studien keine relevanten Unterschiede bei der Dosierung von Noradrenalin, Dobutamin oder Levosimendan [10].

### Zytokine

Einige Studien beschreiben den Einsatz von CytoSorb® während elektiver Herzoperationen bei Patienten mit einer zu erwartenden langen CPB-Zeit oder einem vorbestehenden komplikationsgefährdeten Gesundheitszustand. Poli et al. [11] (n = 30), Bernadi et al. [10] (n = 37) und Garau et al. [12] (n = 40) konnten einen Anstieg von IL-6 und IL-10 während CPB beobachten. Hier ergab sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Auch andere inflammatorische Parameter wie CRP und PCT wiesen keinen Gruppenunterschied auf. Begründet wird dieses Ergebnis mit geringer bis mäßiger Inflammation oder einer unzureichenden Therapiedauer. Eine retrospektive Observationsstudie von Born et al. [13] (n = 40) verwendete CytoSorb während Operationen mit hypothermem Kreislaufstillstand und antegrader Hirnperfusion. Hier konnte ein früherer Abfall von IL-6 und ein geringerer Anstieg von PCT in der Interventionsgruppe beobachtet werden. Nach einer Theorie von Honore et al. [14] ist diese Differenz zwischen den Ergebnissen nicht ungewöhnlich. Demnach können die Blutspiegel der Zytokine trotz laufender Hämoadsorption stabil bleiben, da Zytokinverschiebungen aus dem Interstitium in den Blutkreislauf erfolgen. Dieser Effekt wird durch die kontinuierliche Produktion von Zytokinen während der Behandlung und auch in Behandlungspausen noch verstärkt. Man vermutet, dass längere Behandlungsperioden über mehrere Tage die systemischen IL-6-Plasmaspiegel wirksamer senken könnten.

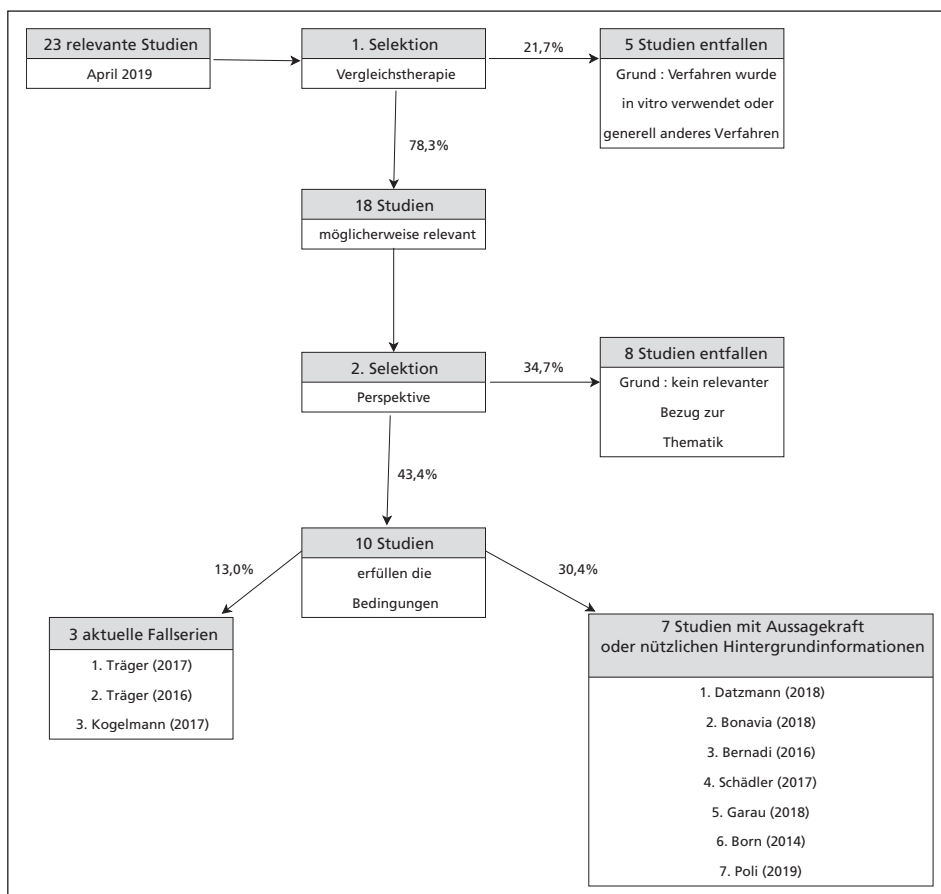


Abb. 1: Auswahlprozess relevanter Studien

### Arzneimitteladsorption

Der CytoSorb-Hämoabsorber ist möglicherweise in der Lage, Medikamente während der Behandlung aus dem Blutkreislauf zu entfernen. Der Hersteller empfiehlt daher eine kontinuierliche Überwachung der Arzneimittelspiegel während des Behandlungszyklus. In einer In-vitro-Studie wurde die Eliminationsleistung eines Hämoadsorbers auf verschiedene Medikamente getestet. Antibiotika, Herzglykoside und Psychopharmaka konnten nachweislich aus dem Blut entfernt werden [15]. Vor diesem Hintergrund könnte dieser Effekt bei Intoxikationen mit Medikamenten interessant sein. Auch für die Herzchirurgie wäre diese Tatsache nützlich. Die Entfernung von Thrombozytenaggregationshemmern ist aktuell Gegenstand von Forschungsanstrengungen [16].

### Gerinnung

In einer konsekutiven Untergruppe (n = 21) untersuchten Poli et al. [11] den Einfluss von CytoSorb während CPB auf verschiedene Gerinnungsfaktoren. Einzig Antithrombin und Faktor II zeigten eine signifikante Abnahme in der Interventionsgruppe. Dieser Effekt wird als Gerinnungsaktivierung über den Adsorber interpretiert. Alle anderen untersuchten Gerinnungsfaktoren unterschieden sich in beiden Gruppen nicht von

einander. Einige Studien beschreiben eine Tendenz zur Thrombozytopenie während CytoSorb-Therapie [17]. Diese Assoziation konnten Poli et al. [11] nicht beobachten.

### ECMO und Zytokin-Adsorption

Auch bei der ECMO-Therapie kommt es durch Kontaktaktivierung von Gerinnungs- und Komplementsystem möglicherweise zu einer vermehrten Freisetzung von Zytokinen. Die adsorbierenden Eigenschaften von CytoSorb können sich positiv auf die endotheliale Glykokalix auswirken, womit die vaskuläre Barrierefunktion aufrechterhalten wird. Durch die Reduktion von Entzündungsreaktionen soll es zu einer schnelleren hämodynamischen und metabolischen Stabilisierung des Patienten kommen. Datzmann et al. [8] beschreiben auch, dass bisher hauptsächlich Fallberichte über die Anwendung von CytoSorb während der ECMO-Behandlung vorliegen. Hier konnte gezeigt werden, dass es zu einer Abnahme der messbaren Entzündungsparameter (insbesondere IL-6, IL-8 und Procalcitonin) und hämodynamischer Stabilisierung mit verringertem Vasopressorenbedarf kam. Bisher fehlt es an kontrollierten prospektiven randomisierten Studien zur kombinierten Anwendung von ECMO und Hämoadsorption. Es muss berücksichtigt werden, dass die Hämoadsorptionstherapie in den aktuellen

Leitlinien [18] für die Behandlung von Sepsis und septischem Schock aufgrund des Mangels an solider Literatur keine Empfehlung für die klinische Anwendung enthält.

### **Sekundäre Infektion**

Durch eine dysregulierte Immunantwort sowohl von pro- als auch von antiinflammatorischen Zytokinen kann es im Verlauf zu einer Immunparalyse kommen. Das Risiko für eine sekundäre Infektion nimmt infolgedessen signifikant zu. Bei dem Versuch, eine systemische Entzündungsreaktion zu regulieren, müssen die kurz- und langfristigen Risiken einer generalisierten Immunsuppression sowie Sekundärinfektion und Malignität bedacht werden. Dies sollte insbesondere dann berücksichtigt werden, wenn nicht nur eines, sondern ein breites Spektrum an Zytokinen verändert wird [5].

### **Mortalität**

Laut Datzmann et al. [8] gibt es Hinweise auf eine verringerte Mortalität unter dem Einfluss von Hämoadsorption bei Patienten mit septischen Krankheitsbildern. Hier ist zu beachten, dass der Großteil der verwendeten Studien mit einem Polymyxin B Hämoadsorber (PMX-DHP) durchgeführt wurde. Dabei handelt es sich um einen mit Polypeptid-Antibiotikum benetzten Hämoadsorber, welcher wirksam gegen gram-negative Bakterien ist. Weitere Studien und Fallanalysen berichten zunächst sogar über eine erhöhte Mortalität unter Hämoadsorption [17, 7]. Nach statistischen Korrekturberechnungen bezüglich Komorbidität war die Hämoadsorption jedoch nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

### **Messverfahren im Labor**

Eine geringe Wirkkonzentration und eine kurze Plasmahalbwertszeit können die Messung von Zytokinen im Serum schwierig gestalten. Nach längerer Lagerzeit der Laborprobe (> 2 h) kann es durch einsetzende Hämolyse zu verfälschten Ergebnissen kommen. Üblich ist hier das unverzügliche Einfrieren bei -80 Grad Celsius. Bernadi et al. [10] berichten in einer Untersuchung von technischen Problemen bezüglich der gefrorenen Blutproben. Nach dem Auftauprozess war bei insgesamt 3 Patienten keine verlässliche Zytokinmessung im Blut möglich. Schädler et al. [17] beschreiben Messungenauigkeiten bezüglich des niedrigen Serumspiegels. Hier lagen die Ergebnisse unterhalb des Nachweisniveaus.

### **Zeitlicher Faktor**

Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn scheint sich bezüglich der Mortalität und der

hämodynamischen Stabilisierung positiv auszuwirken [9]. Ebenso wird das Ausbleiben von Behandlungserfolgen auf eine unzureichende Therapiedauer zurückgeführt [11].

### **Adsorption von Blutbestandteilen**

Die Entfernung von relevanten Blutbestandteilen, wie zum Beispiel der Leukozyten und Immunglobuline, wurde bisher nicht nachgewiesen. Es wird beschrieben, dass der Abfall der Albumin-Plasmakonzentration um weniger als 5 % und ein Thrombozytenabfall um weniger als 10 % auf den Mechanismus der extrakorporalen Zirkulation zurückzuführen ist [8]. Auch Bernadi et al. [10] schildern in einer Untersuchung als sekundären Endpunkt keine Unterschiede in beiden Gruppen bezogen auf Albumin oder Leukozytenzahl. Schädler et al. [17] fanden keinen Einfluss von Hämoadsorption auf Thrombozyten, Leukozyten, Albumin und Gesamteiweiß.

### **Vaskuläre Funktion**

Es ist bekannt, dass hohe Plasmakonzentrationen von Zytokinen, insbesondere IL-6 eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese eines Kapillarlecksyndroms spielen. Generalisierte Ödeme, Hypoxie und nekrotische Gewebsveränderungen können die Folge sein. Datzmann et al. [8] schlussfolgerten, dass die Zytokinentfernung mittels Hämoadsorption mit CytoSorb einen positiven Effekt auf die Gefäßbarrierefunktion haben kann. Hier wird sich lediglich auf einen Fallbericht eines septischen Patienten berufen [19]. Auch Garau et al. [12] interpretieren eine erhöhte Messung des extravasalen Lungenwassers (ELWI) in der Behandlungsgruppe mit Hämoadsorption als eine besser erhaltene Endothelfunktion.

### **FAZIT**

Im Rahmen einer herzchirurgischen Intervention kann es zur Aktivierung des Immunsystems und dem damit verbundenen Anstieg von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen kommen [20]. Die Kontrolle dieser gesteigerten Entzündungsreaktion durch Hämoadsorptionsverfahren scheint eine nützliche Option, um die Ergebnisse nach kardiochirurgischen Eingriffen mit hohem Risiko zu verbessern. Erste Studien und Fallserien beschreiben ein sicheres Verfahren zur Zytokinelimination, einhergehend mit hämodynamischer Stabilisierung und der Verbesserung von klinischen Parametern [3,7,8,9,12,13]. Andere Studien fanden keine Vorteile durch Hämoadsorptionsbehandlung [11,10,17]. Bei dem Versuch, eine systemische

Entzündungsreaktion zu regulieren, kann das Risiko einer allgemeinen Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden. Die Entfernung von IL-6 und TNF- $\alpha$  kann beispielsweise die Zellsignalwege verändern und somit die angeborene Immunantwort auf PAMPS und DAMPS reduzieren [5]. Auch die Entfernung von antiinflammatorischen Zytokinen kann einen dauerhaften Entzündungszustand nach sich ziehen. Folglich geht dieser Effekt mit gesteigerter Thrombogenität, Zelladhäsion, mikrovaskulären Verschlüssen und Schädigung von Endorganen einher. Auch die Risiken einer karzinogenen Erkrankung durch anhaltende und chronische Entzündung können die Folge sein [5]. Auch wenn Risiken und Nebenwirkungen in Bezug auf Immunsuppression und sekundäre Infektionen auf den ersten Blick nicht sichtbar erscheinen, können sie bisher nicht vollständig ausgeschlossen werden. Andere Bedenken könnten technische Aspekte im Rahmen einer CytoSorb-Therapie sein. Die Hämoadsorptionsbehandlung erfordert den Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufs. Daraus ergeben sich verschiedene Risiken, die bei der klinischen Anwendung berücksichtigt werden müssen. Durch versehentliches Eindringen von Luft, Kontamination oder thromboembolischen Ereignissen kann es zu schwerwiegenden Komplikationen kommen.

Auch die Verwendung im ECMO-Kreislauf muss bedacht werden. Die Integration eines Adsorbers erfordert hier einen Parallelkreislauf, da CytoSorb nur für eine bestimmte Blutflussmenge (maximal 700 ml/min) zugelassen ist. Häufig bieten ECMO-Systeme keine standardisierten, vom Hersteller zugelassenen Verbindungsanschlüsse zur Integration eines Hämoadsorbers [8]. Der Hersteller von CytoSorb empfiehlt ebenso eine Ultraschallflussmessung zur Überwachung der Durchflussraten, sowohl während CBP als auch in der Anschlussbehandlung (CVVH oder ECMO). Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass die Effektivität der adsorbiven Eigenschaften von CytoSorb möglicherweise mit den unterschiedlichen Durchflussraten zusammenhängen könnte [12], was ebenfalls für eine kontinuierliche Überwachung der Durchflussraten spricht. Ebenso bleibt die Frage nach einer geeigneten Dauer der Therapie widersprüchlich. Ein frühzeitiger Beginn und die Dauer der Behandlung scheinen wichtige Faktoren zu sein [9]. In-vitro-Tests laufen meist über mehrere Stunden bis Tage. In vielen Studien oder Fallserien wird der Einsatz nur

innerhalb eines geringen Zeitraumes beschrieben. Diese Tatsache könnte erklären, warum die Ergebnisse sehr unterschiedlich ausfallen.

CytoSorb ist laut Herstellerangaben möglicherweise in der Lage, Medikamente wie Vasopressoren und Antibiotika aus dem Blut zu entfernen. Hier ist zu bedenken, dass Hämoadsorption als solches die primäre Therapie beeinflussen kann. Entsprechende Arzneimittelspiegel sollten kontrolliert und gegebenenfalls eine Dosisanpassung vorgenommen werden.

Bei der Beurteilung von Studien hinsichtlich der Inflammation muss ebenso die primäre Therapie mitbedacht werden. Therapeutische Maßnahmen wie Antibiotikagabe oder Hydrocortison können ebenso zu einer Verringerung der Entzündungsparameter führen [7]. Damit lässt sich der Behandlungseffekt von CytoSorb nicht eindeutig zuordnen.

Weiter muss auch die konzentrationsabhängige Eliminationsleistung von CytoSorb berücksichtigt werden. Substanzen werden abhängig von der Konzentration durch physikochemische Bindung adsorbiert. Daher ist die Wirksamkeit bei Substanzen in hohen Konzentrationen am ausgeprägtesten, während sie bei Substanzen in niedrigen Konzentrationen signifikant weniger effektiv ist [8]. Diese Gegebenheit könnte auch hier ursächlich für die abweichenden Studienergebnisse sein.

Viele Studien beschreiben im Verlauf keine gerätetechnischen Komplikationen sowie eine einfache Anwendung [9,10,11]. Ein breites Spektrum an Faktoren scheint hier Auswirkungen zu haben. Vor diesem Hintergrund sollte der Einsatz dieser Therapiemöglichkeit immer ausreichend begründet sein.

## AUSBLICK

Der Hersteller gibt an, dass bis zum Jahr 2018 mehr als 40.000 CytoSorb-Behandlungen an mehr als 70 medizinischen Zentren erfolgt sind. Die ersten randomisierten Studien einer CytoSorb-Hämoadsorption im Zusammenhang mit der Herzchirurgie erschienen im Jahr 2016. Nicht nur die patientenspezifischen Unterschiede (genetische Faktoren, Krankheitsverlauf) sondern auch unterschiedliche Behandlungsverfahren erschweren eine Aussage über den klinischen Nutzen dieses Verfahrens.

Vorab bleibt festzuhalten, dass die klinischen Ergebnisse nach einer Hämoadsorptionstherapie zwischen den Patienten stark variieren. Auch im Hinblick auf die langfristigen Auswirkungen

einer vollständigen Zytokinneutralisation kann bisher noch keine Aussage getroffen werden. Umfassende Ergebnisse soll die derzeitig laufende REFRESH II-AKI-Studie aus den USA liefern. Hier wird die Wirkung von CytoSorb während herzchirurgischer Prozeduren auf postoperative Nierenfunktion, Krankenhausaufenthalt und Mortalität an 400 Patienten untersucht. Die Ergebnisse werden im August 2020 erwartet. Um ein langfristiges Sicherheitsprofil zu bestimmen, wurde ein internationales CytoSorb-Register zur Erfassung und Analyse internationaler Behandlungsdaten eingerichtet und an der Universität Jena (Deutschland) unabhängig verwaltet.

## LITERATUR

- [1] Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. *Eur. J. Cardiothorac Surg* 2002; 21(2): 232–244
- [2] Nemeth E, Kovacs E, Racz K, Soltesz A, Szigeti S, Kiss N, Csikos G, Koritsanszky KB, Berzsenyi V, Trembickij G, Fabry S, Prohaszka Z, Merkely B, Gal J: Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation – an observational study. *Clin Transplant* 2018; 32(4):e13211
- [3] Träger K, Fritzler D, Fischer G, Schröder J, Skrabal C, Liebold A, Reinelt H: Treatment of Post-Cardiopulmonary Bypass SIRS by Hemoadsorption: A Case Series. *Int J Artif Organs* 2016; 39(3): 141–146
- [4] Loppnow H: Zytokine: Klassifikation, Rezeptoren, Wirkungsmechanismen. *Der Internist* 2001; 42(1): 13–27
- [5] Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K: Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review. *Blood Purif* 2018; 46(4): 337–349
- [6] Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, Jakob S, Takala J: Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009; 13(6): R181
- [7] Träger K, Skrabal C, Fischer G, Datzmann T, Schroeder J, Fritzler D, Hartmann J, Liebold A, Reinelt H: Hemoadsorption Treatment of Patients with Acute Infective Endocarditis during Surgery with Cardiopulmonary Bypass – A Case Series. *Int J Artif Organs* 2017; 40(5): 240–249
- [8] Datzmann T, Träger K: Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption. *J Thorac Dis* 2018; 10(S5): S653–S660
- [9] Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M: Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care* 2017; 21(1): 74
- [10] Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, Lamm C, Preifing F, Wiedemann D, Hiesmayr M J, Spittler A: Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care* 2016; 20(1): 96

[11] Poli EC, Alberio L, Bauer-Doerries A, Marcucci C, Roumy A, Kirsch M, De Stefano E, Liaudet L, Schneider AG: Cytokine clearance with CytoSorb® during cardiac surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2019; 23(1):108

[12] Garau I, März A, Sehner S, Reuter DA, Reichenspurner H, Zöllner C, Kubitz JC: Hemadsorption during cardiopulmonary bypass reduces interleukin 8 and tumor necrosis factor  $\alpha$  serum levels in cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Minerva Anestesiol* 2018; 85(7), 715–723

[13] Born F, Pichlmaier M, Peterß M, Khaladj N, Hagl C: Systemic Inflammatory Response Syndrome in der Herzchirurgie: Neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz eines Zytokin-Adsorbers während EKZ? Klinische Evaluation des Medtronic Affinity Pixie Oxygenators. *Kardiotechnik* 2014; 2, 41–46

[14] Honoré PM, Matson JR: Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level – the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 896–897

[15] Reiter K, Bordoni V, Dall’Olio G, Grazia Ricatti M, Soli M, Ruperti S, Soffiati G, Galloni E, D’Intini V, Bellomo R, Ronco C: In vitro Removal of Therapeutic Drugs with a Novel Adsorbent System. *Blood Purif* 2002; 20(4): 380–388

[16] Angheloiu GO, Gugiu GB, Ruse C, Pandey R, Dasari RR, Whalling C: Ticagrelor removal from human blood. *JACC Basic to Transl Sci* 2017; 2(2): 135–145

[17] Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, Marx G, Putensen C, Spies C, Jörres A, Quintel M, Engel C, Kellum JA, Kuhlmann MK: The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12(10): e0187015

[18] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801

[19] David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT: Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J. Intensive Care* 2017; 5(1): 12

[20] Gravlee GP, Davis RF, Hammon JW, Kussman BD: Inflammatory Responses to Cardiopulmonary Bypass In: *Cardiopulmonary bypass and mechanical support: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2016: 358

## INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren haben keine finanziellen Interessen oder Beziehungen, die zu Interessenkonflikten führen können.

Michaela Walter  
UMG Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
michaela.walter@med.uni-goettingen.de