Med Klin Intensivmed Notfmed 2014
DOI 10.1007/s00063-014-0415-7
Eingegangen: 10. Juli 2014
Überarbeitet: 31. Juli 2014
Angenommen: 9. August 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

D. Hasper[1] · J.C. Schefold[1,2] · A. Jörres[1]
[1] Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin
[2] Klinik für Intensivmedizin KIM, Universitätsklinik Bern Inselspital, Bern

Adsorbertherapie bei Sepsis

Die Sepsis ist eine der häufigsten Erkrankungen auf Intensivstationen. In Deutschland erkranken jedes Jahr ungefähr 150.000 Menschen an einer Sepsis, jeder 3. Patient verstirbt an dieser Erkrankung [1]. Die derzeitigen Behandlungsansätze beschränken sich im Wesentlichen auf die frühe und adäquate antibiotische Therapie, die Fokuskontrolle sowie die symptomatische Behandlung der Organdysfunktionen. Innovative Therapiestrategien zur Senkung der hohen Letalität würden daher für die klinische Praxis eine hohe Relevanz besitzen. Adsorptive Therapien könnten einen solchen neuen Therapieansatz darstellen.

Sepsis als sog. Mediatorerkrankung

Nach dem derzeitigen pathophysiologischen Verständnis kann die Sepsis als mediatorvermittelte Erkrankung beschrieben werden. Ausgehend von initialen Triggermolekülen, sog. „pathogen-associated molecular pattern molecules“ (PAMP) und „damage-associated molecular pattern molecules“ (DAMP), kommt es zur Ausschüttung einer ganzen Reihe von inflammatorischen Molekülen aus diversen Zellen. Die erste Phase der Sepsis ist dabei v. a. durch hohe Spiegel an proinflammatorischen Mediatoren, wie Tumornekrosefaktor(TNF)-α, Interleukin(IL)-1β und IL-6 geprägt, die vermutlich zu einer direkten Endorganschädigung führen können. Wird diese erste hyperinflammatorische Episode überlebt, entwickelt sich wahrscheinlich im Verlauf ein eher durch antiinflammatorische Zytokine, wie IL-10 und „transforming growth factor“ (TGF)-β, dominiertes „compensatory antiinflammatory response syndrome“. Klinischer Ausdruck dieser Phase könnte die erheblich erhöhte Suszeptibilität für Sekundärinfektionen in der Spätphase der Sepsis sein [2].

Extrakorporale Mediatorelimination

Eine akute Nierenschädigung gehört zu den häufigsten Manifestationen der septischen Multiorgandysfunktion. Entsprechend benötigen viele Patienten eine Nierenersatztherapie, die im Intensivbereich häufig als kontinuierliches Verfahren erfolgt. Die Entscheidung für den Beginn einer solchen Therapie wird gerade bei septischen Patienten häufig auch von der Vorstellung beflügelt, mit einer solchen Nierenersatztherapie gleichzeitig die Konzentration inflammatorischer Mediatoren zu reduzieren. In der Tat lassen sich im Ultrafiltrat verschiedene pro- und antiinflammatorische Mediatoren nachweisen, quantitativ reicht diese Elimination aber auch bei großen Austauschvolumina offenbar nicht für messbare klinische Effekte aus [3, 4]. Ursächlich für das Versagen dieser Therapiestrategie ist wahrscheinlich die im Verhältnis zu den relativ hochmolekularen Mediatoren zu geringe Porengröße herkömmlicher Hämofiltrationsfilter. Ein innovativer Ansatz ist daher die Verwendung modifizierter sog. High-cutoff(HCO)-Filtermembranen mit einer Durchlässigkeit für Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von etwa 50 kDa. In vitro können durch diese HCO-Membranen Zytokine eliminiert werden. Eine günstige Beeinflussung von Surrogatparametern ist beschrieben, ein überzeugender Nachweis einer klinischen Wirksamkeit steht bislang allerdings noch aus [5, 6].

Neben der konvektiven Elimination von Mediatoren über die Membran ist noch ein anderer Mechanismus vorstellbar: Bereits im Jahr 1999 konnten de Vriese et al. zeigen, dass insbesondere unmittelbar nach einem Filterwechsel ein signifikanter Abfall der Serumkonzentrationen inflammatorischer Zytokine zu beobachten ist. Erklärbar ist dieses Phänomen durch die Adsorption von Zytokinen an der Membranoberfläche [7]. Adsorption bezeichnet dabei die Anreicherung eines Stoffes an der Oberfläche eines festen Körpers durch physikalische Kräfte. Neben den relativ schwachen Van-der-Waals-Kräften spielen insbesondere hydrophobe und elektrostatische Wechsel-

Abb. 1 ◀ Toraymyxin®-Kartusche zur Endotoxinadsorption. (Mit freundl. Genehmigung von Toray Medical Co.)

source: https://doi.org/10.7892/boris.63311 | downloaded: 26.4.2024

Tab. 1 Zusammenfassung einiger wichtiger Studien zu Adsorptionsverfahren bei septischen Patienten[a].

Erstautor (Referenz)	Adsorber	Studiendesign	Intervention	Patientenzahl (Verum vs. Kontrollen)	Studienendpunkte	Ergebnisse
Shum H.P. [10]	oXiris™	Prospektive Fallserie mit historischen Kontrollen	CVVH	6 vs. 24	Reduktion SOFA-Score nach 48 h Veränderung Vasopressorbedarf Mortalität	Reduzierter SOFA-Score (p=0,013) Kein signifikanter Einfluss auf Vasopressorbedarf und Mortalität
Cruz D.N. [15]	Toraymyxin®	Prospektive randomisierte multizentrische Studie	2-malige Hämoperfusion über 2 h innerhalb von 48 h	34 vs. 30	Primär: Änderung Vasopressorbedarf Sekundär: Oxygenierungsindex Veränderung SOFA-Score 28-Tage-Mortalität	Höherer Blutdruck (p=0,001), geringerer Vasopressorbedarf (p=0,001) sowie besserer Oxygenierungsindex (p=0,049) nach Intervention, keine Änderung in Kontrollgruppe Stärkerer Abfall des SOFA-Scores nach 72 h in Interventionsgruppe (p=0,001) Mortalität signifikant geringer nach Intervention (32% vs. 53%)
Schädler D. [19]	CytoSorb®	Prospektive randomisierte multizentrische Studie	Tägliche Hämoperfusion über 6 h an 7 Tagen	18 vs. 25	Primär: Sicherheitsaspekte der Anwendung Reduktion der IL-6-Konzentration Sekundär: Mortalität	Keine schweren Nebenwirkungen während insgesamt 115 Behandlungen, moderater Abfall von Thrombozyten (<10%) und Albumin (<5%) Signifikante Reduktion von IL-6, MCP-1, IL-1RA und IL-8 (p=0,01) Kein Unterschied in 28-Tages-Mortalität (28% vs. 24%, p=0,84)
Ronco C. [21]	CPFA	Prospektive Cross-over-Studie	CPFA über 10 h	10 (Cross-over)	Mittlerer arterieller Blutdruck Vasopressorbedarf Spontane/induzierte TNF-α Produktion von Leukozyten	Blutdruckanstieg unter Behandlung (p<0,001) Geringerer Vasopressorbedarf nach Behandlung (p=0,003) Erhöhte TNF-α-Produktion von Leukozyten nach Behandlung (p<0,001)
Schefold J.C. [23]	Spezifische Immunadsorption für LPS, IL-6 und C5a	Prospektive randomisierte multizentrische Studie	Tägliche Immunadsorption über 7,5 h an 7 Tagen	11 vs. 22	Konzentration von IL-6 und C5a Verlauf der monozytären HLA-Expression Verlauf des APACHE-Scores	Signifikante Reduktion von IL-6 (p=0,02) und C5a (p=0,001) in Interventionsgruppe Verbesserung der monozytären HLA-DR-Expression in Interventionsgruppe, keine Änderung in Kontrollgruppe (p=0,001) Niedrigerer APACHE-Score in Interventionsgruppe nach Tag 7 (p=0,0001)

CVVH „continuous veno-venous hemofiltration", *SOFA* „sequential organ failure assessment", *IL* Interleukin, *MCP* „monocyte chemotactic protein", *TNF* Tumornekrosefaktor, *RA* Rezeptorantagonist, *CPFA* „coupled plasmafiltration with adsoption", *LPS* Lipopolysaccharide, *C* Komplementkomponente, *HLA* humanes Leukozytenantigen), *APACHE* „acute physiology and chronic health evaluation". [a]Nähere Erläuterungen im Text.

wirkungen zwischen Molekül und Oberfläche für die Adsorption eine Rolle.

» Adsorption beruht auf hydrophoben und elektrostatischen Wechselwirkungen

Parallel zur Mediatoradsorption findet wahrscheinlich häufig auch eine Adhäsion von Monozyten und neutrophilen Granulozyten an die Kunststoffoberfläche statt, die den immunmodulatorischen Effekt verstärken könnte [8].

Durch gezielte Veränderung der Oberfläche ist es nun möglich, die adsorptiven Eigenschaften einer Membran zu modifizieren bzw. zu verstärken. Dabei sind verschiedene technische Realisierungen einer adsorptiven Therapie möglich. Die Adsorption kann gewissermaßen als Nebeneffekt einer Nierenersatztherapie erfolgen oder ein eigenständiges extrakorporales Verfahren sein. Bezüglich der adsorbierten Mediatoren kann eine spezifische Adsorption mit Bindung nur bestimmter Mediatoren von unspezifischer Bindung eines großen Spektrums an Plasmaproteinen unterschieden werden. Zusätzlich können vollblutbasierte Verfahren von plasmabasierten Verfahren (mit vorheriger Plasmaseparation) unterschieden werden.

Im Folgenden sollen einige derzeit evaluierte adsorptive Verfahren vorgestellt werden.

oXiris™-Membran

Wie bereits erwähnt findet bereits bei „normaler" Nierenersatztherapie eine Adsorption an der Filtermembran statt. Mit der oXiris™-Membran (Gambro, Lund, Schweden) sollen diese adsorptiven Ei-

genschaften gezielt während einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie als „continuous veno-venous hemofiltration“ (CVVHF) oder „continuous venovenous hemodiafiltration“ (CVVHDF) intensiviert werden. Grundgerüst der Membran ist das in Dialysatoren oft genutzte AN-69, auf das das polykationische Polymer Polyethylenimin aufgetragen wird. Die Oberfläche ist mit Heparin beschichtet, was neben einem lokalen antikoagulatorischen Effekt evtl. die adsorptiven Eigenschaften weiter verstärkt. Die Gefahr des „filter clotting“ wird durch die Heparinbeschichtung reduziert, allerdings nimmt mutmaßlich die Adsorptionskapazität mit längeren Filterlaufzeiten ab. In vitro kann die Membran sowohl Endotoxin als auch proinflammatorische Zytokine, wie TNF-α, IL-6, IL-10 und IL-1RA, adsorbieren.

In einem Schweinemodell konnten bei septischen Tieren durch eine 6-stündige Hämofiltration mit der oXiris™-Membran im Vergleich mit einer Therapie über eine unbehandelte AN-69-Membran hämodynamische Parameter (Flüssigkeitsbedarf, Laktatazidose) signifikant verbessert werden. Dies korrelierte mit niedrigeren Endotoxinspiegeln in der Interventionsgruppe. Die Plasmakonzentrationen proinflammatorischer Zytokine waren dagegen in beiden Gruppen nicht unterschiedlich [9].

Bislang existieren nur wenig publizierte Daten über den klinischen Einsatz der Membran. Eine Arbeitsgruppe aus Hongkong berichtet bei 6 Patienten nach Behandlung mit der oXiris™-Membran über eine Verbesserung des Sequential-organ-failure-assessment(SOFA)-Scores als Marker für eine Organdysfunktion. Als Vergleichsgruppe diente eine Kohorte von historischen Kontrollen aus den Vorjahren, die eine kontinuierliche Nierenersatztherapie mit einem konventionellen Hämofilter erhalten hatte. Dieses Design schränkt neben der geringen Fallzahl sicher die Aussagekraft der Studie deutlich ein ([10]; ◘ **Tab. 1**).

Neben herstellerinitiierten Studien ist derzeit die 3-armige randomisierte kontrollierte ENDoX-Pilotstudie in Planung, die den Einsatz der oXiris™-Membran mit einer Polymyxinadsorption sowie einer Standardtherapiegruppe vergleichen möchte (http://clinicaltrials.gov/show/NCT01948778. Zugegriffen: 05. September 2014).

Zusammenfassung · Abstract

Med Klin Intensivmed Notfmed 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00063-014-0415-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

D. Hasper · J.C. Schefold · A. Jörres

Adsorbertherapie bei Sepsis

Zusammenfassung

Hintergrund. Diverse pro- und antiinflammatorische Mediatorkaskaden spielen in der Pathophysiologie der Sepsis eine Schlüsselrolle und führen zur Schädigung multipler Organsysteme. Bislang stehen aber nur sehr begrenzt Therapien zur Verfügung, die diese überschießenden Reaktionen des Immunsystems sinnvoll modulieren können.
Lösungsansatz. Eine Adsorption solcher Mediatoren mithilfe einer extrakorporalen Therapie könnte daher eine Bereicherung des therapeutischen Rüstzeugs bei schwerer Sepsis bedeuten. Technische Innovationen der letzten Jahre machen eine solche Therapie auch in der klinischen Praxis durchführbar. Dies kann als Nebeneffekt einer konventionellen Nierenersatztherapie oder als eigenständige extrakorporale Therapie erfolgen. Neben der relativ unspezifischen Adsorption eines breiten Spektrums an Mediatoren stehen sowohl Verfahren zur relativ selektiven Endotoxinadsorption als auch zur spezifischen Immunadsorption zur Verfügung.
Diskussion. Zwar konnten verschiedene Systeme ihre biochemische Wirksamkeit zeigen, jedoch ist für den breiten Einsatz adsorptiver Therapiestrategien derzeit sicherlich die ungenügende Studienlage bezüglich harter klinischer Endpunkte, wie z. B. einer Senkung der hohen Mortalitätsrate bei Sepsis, limitierend. Damit kann ein Einsatz solcher Therapien derzeit außerhalb klinischer Studien (noch) nicht empfohlen werden.

Schlüsselwörter
Endzündungsmediatoren · Extrakorporale Therapie · Filtration · Technische Inovationen · Behandlungserfolg

Adsorption therapy in sepsis

Abstract

Background. The activation of multiple pro- and anti-inflammatory mediators is a key feature in the pathophysiology of sepsis. Many of these mediators may directly contribute to organ dysfunction and determine disease severity. So far our ability to modulate these upregulated mediator pathways is very limited. Therefore the adsorption of such mediators via an extracorporeal circuit may be a beneficial intervention during sepsis.
Objectives. Recent technical innovations have made this intervention feasible. Both systems for exclusive mediator adsorption and for adsorption beside a conventional renal replacement therapy are now available. Some of the membranes can adsorb a broad range of mediators by rather unspecific binding, whereas others specifically adsorb endotoxin or mediators.
Discussion. Whilst biochemical efficacy could be demonstrated by some of the systems, controlled and randomized studies demonstrating improved clinical endpoints are still lacking. Therefore the use of such therapies outside clinical studies cannot yet be recommended.

Keywords
Mediators of Inflammation · Extracorporeal circulation · Filtration · Technological innovations · Treatment efficacy

Mit Polymyxin B beschichtete Adsorber

Polymyxin ist eine stark polare Substanz aus der Gruppe der Polypeptidantibiotika. Obwohl Polymyxin gut gegen gramnegative Keime wirksam ist, spielt die systemische Applikation aufgrund der hohen Nephro- und Neurotoxizität in der Humanmedizin keine Rolle. Interessant ist aber die hohe Bindungskapazität von Polymyxin B für Endotoxin.

» Polymyxin B hat eine hohe Bindungskapazität für Endotoxin

Endotoxin ist ein Bestandteil der Zellmembran gramnegativer Bakterien und wird bei Vermehrung oder Zerstörung aus diesen freigesetzt. Nach Bindung an den CD-14-Rezeptor auf Monozyten/Makrophagen ist Endotoxin ein potenter Stimulus proinflammatorischer Kaskaden

Abb. 2 ◀ CytoSorb®-Kartusche zur extrakorporalen Zytokinadsorption. (Mit freundl. Genehmigung der Fa. CytoSorbents™)

in der gramnegativen Sepsis. Auch bei grampositiver Sepsis sind erhöhte Endotoxinspiegel beschrieben. Als Quelle wird eine vermehrte Translokation von Bakterien oder Endotoxin aus dem Darm diskutiert [11].

Von der japanischen Firma Toray Medical Co. Ltd. wurde im Jahr 1983 unter dem Handelsnamen Toraymyxin® eine Kartusche entwickelt, deren Polystyrenoberfläche mit Polymyxin beschichtet ist. Die Adsorptionsoberfläche der Membran liegt bei etwa 500 m^2, typische Durchflussgeschwindigkeiten (entspricht dem Blutfluss) bei 80–120 ml/min ([12]; ◘ **Abb. 1**). Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass durch eine extrakorporale Therapie mit dieser Kartusche eine Senkung der Endotoxinspiegel ohne systemische Kontamination mit Polymyxin B möglich ist [13, 14]. Insbesondere in Japan hat das System breite Anwendung gefunden. Nach Angaben der Firma sind mittlerweile mehr als 80.000 Patienten mit einem heterogenen Spektrum an Indikationen (Sepsis, diverse Autoimmunerkrankungen etc.) mit dem System behandelt worden. Als potenzielle Nebenwirkungen sind ein mäßiger Thrombozytenabfall sowie transiente Hypotensionen beschrieben. Bislang existieren allerdings nur wenige Untersuchungen, die die Effekte einer solchen Therapie in einem kontrollierten Design analysierten. Erwähnenswert ist hier v. a die in Italien durchgeführte EUPHAS-Studie („early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal sepsis"). Dabei wurden in 10 Zentren insgesamt 64 postoperative Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock bei abdominellem Fokus eingeschlossen. Die Kontrollgruppe erhielt eine konventionelle Sepsistherapie, in der Interventionsgruppe erfolgte zusätzlich 2-malig eine 2-stündige Hämoperfusion über die Polymyxinkartusche. In der Interventionsgruppe fand sich nach 72 h eine signifikante Verbesserung hämodynamischer Parameter sowie des Oxygenierungsindex. Nach Adjustierung für den SOFA-Score zeigte sich für die Interventionsgruppe eine signifikante Mortalitätsreduktion, sodass die Studie von der supervidierenden Ethikkommission vorzeitig abgebrochen wurde [15]. Neben anderen Limitationen der Untersuchung ist insbesondere das vorzeitige Studienende im Nachhinein kritisiert worden, da aufgrund der geringen Fallzahl der Einschluss weniger weiterer Patienten einen deutlichen Einfluss auf das Studienergebnis gehabt haben könnte und die Letalität nur ein sekundärer Endpunkt der Studie war. Eine eindeutige Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Toraymyxin® bei gramnegativer Sepsis lässt sich daher aus der Untersuchung nicht ableiten.

Als „EUPHAS 2 trial" erfolgt derzeit in Europa eine prospektive multizentrische Datensammlung in einem offenen webbasierten Register [16].

In Nordamerika wird derzeit für die EUPHRATES Studie („evaluating the use of polymyxin B hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock"; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01046669. Zugegriffen: 05. September 2014) rekrutiert, die bis Januar 2016 360 Patienten in eine kontrollierte und randomisierte Untersuchung zur Polymyxinadsorption einschließen möchte.

CytoSorb®

Auch bei einer Behandlung mit der CytoSorb®-Kartusche der amerikanischen Fa. CytoSorbents™ (Monmouth Junction, USA) erfolgt die extrakorporale Therapie einzig zur Mediatorelimination. Die Kartusche (◘ **Abb. 2**) ist mit kleinen Polymerkügelchen, den „beads" mit einem Durchmesser um 500 µm, gefüllt. Im Gegensatz zu herkömmlichen Filtermembranen mit einer Oberfläche von etwa 1,5 m^2 lässt sich bereits mit 10 g des Materials eine erheblich größere Adsorptionsoberfläche von ungefähr 8500 m^2 erreichen. Die „beads" besitzen auf der Oberfläche Poren, die die Wanderung von Molekülen bis zu einem für inflammatorische Mediatoren typischen Molekulargewicht von 50.000 Da in das Kugelinnere erlauben. Entsprechend konnten in vitro beeindruckend hohe Eliminationsraten für Zytokine, wie IL-6, IL-1, IL-8,"monocyte chemotactic protein" 1 u. a., dokumentiert werden. Auch im Tiermodell ließ sich eine Reduktion proinflammatorischer Mediatoren nachweisen. Dabei zeigten die behandelten Tiere sowohl eine verbesserte Hämodynamik als auch eine längere Überlebenszeit [17, 18]. Im Gegensatz zu Toraymyxin® erfolgt über die CytoSorb®-Kartusche jedoch keine Adsorption von Endotoxin.

Bei einer bislang nur als Poster im Jahr 2013 publizierten klinischen Studie zu CytoSorb® erfolgte in der Interventionsgruppe zusätzlich zur Standardtherapie eine jeweils 6-stündliche Hämoperfusion durch die Kartusche über 7 Tage. Primäre Endpunkte waren eine Reduktion von IL-6 sowie Sicherheitsaspekte der Anwendung. Eingeschlossen wurden 43 Patienten mit schwerer Sepsis und akuter Lungenschädigung (ALI). Bei insgesamt 115 Behandlungen traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Beobachtet wurde eine geringe Reduktion von Thrombozyten und Albumin. Die IL-6-Spiegel konnten in der Interventionsgruppe signifikant reduziert werden. Obwohl nicht primärer Endpunkt der Studie zeigte die Analyse auch eine signifikante Verminderung der Mortalität am Tag 28 [19]. Eine derzeit noch rekrutierende Studie beschäftigt sich mit dem Effekt einer CytoSorb®-Behandlung bei kardiochirurgischen Patienten. Weitere Untersuchungen an septischen Patienten sind in Vorbereitung, um den Stellenwert dieses sicher interessanten Ansatzes zu definieren.

„Coupled plasma filtration with adsorption"

Im Gegensatz zu den vorgenannten vollblutbasierten Methoden beruht die „coupled plasma filtration with adsorption" (CPFA) auf einer adsorptiven Behandlung von Plasma. Daher muss vor der Adsorbertherapie das Blut über einen Plasmafilter geführt werden. Das damit separierte Plasma wird nachfolgend über eine Adsorberkartusche geleitet. In den bisher

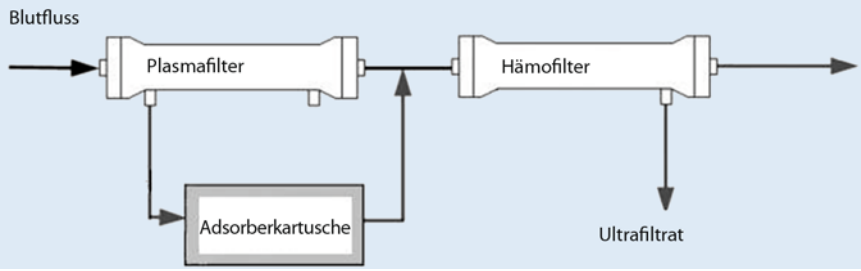

Abb. 3 ▲„Coupled plasma filtration with adsorption" (CPFA). Schematischer Aufbau eines Systems zur plasmabasierten Adsorption

Abb. 4 ◀ System zur spezifischen Immunadsorption: Auf der linken Bildseite erfolgt die Plasmaseparation, das Plasma wird nachfolgend auf der rechten Bildseite über die spezifischen Adsorberkartuschen geleitet

publizierten Studien erfolgte anschließend zusätzlich eine „normale" Nierenersatztherapie über einen nachgeschalteten konventionellen Hämofilter (**Abb. 3**). Die Adsorberkartusche ist mit Kügelchen aus einem speziellen Kunstharz (Resin) gefüllt, die ein breites Spektrum von Mediatoren unspezifisch adsorbieren können [20]. Systeme zur CPFA sind bereits von mehreren Anbietern kommerziell erhältlich, allerdings existieren bislang auch für dieses Verfahren nur wenige hochwertige Studien. In einer Pilotstudie wurden 10 Patienten mit schwerer Sepsis im Crossover-Design für 10 h mit CPFA und anschließend für 10 h mit konventioneller Hämodiafiltration behandelt. Obwohl die Adsorptionstherapie nicht zu einer signifikanten Veränderung der Plasmaspiegel von IL-10 und TNF-α führte, konnte ex vivo eine verbesserte Leukozytenfunktion nach der Behandlung nachgewiesen werden. Klinisch zeigte sich während der Behandlung ein verbesserter arterieller Mitteldruck bei geringerem Vasopressorbedarf [21]. Der Effekt einer hämodynamischen Stabilisierung durch CPFA (gemessen als arterieller Mitteldruck und Vasopressorbedarf vor und nach der Therapie) ließ sich auch in einer anderen kleinen Pilotstudie finden, in der 12 Patienten mit 10 konsekutiven CPFA behandelt wurden [22].

Spezifische Immunadsorption

Während die bislang vorgestellten Verfahren relativ unselektiv Mediatoren adsorbieren, sollen mithilfe der spezifischen Immunadsorption gezielt frühe Schlüsselmoleküle für die Sepsiskaskaden entfernt werden. In einer an der Klinik der Autoren durchgeführten prospektiven randomisierten und kontrollierten Pilotstudie an 33 Patienten wurde der Effekt einer simultanen Immunadsorption von Lipopolysacchariden (LPS), IL-6 und Komplementfaktor C5a untersucht. Dazu wurde nach vorheriger Plasmaseparation Plasma über Adsorbersäulen geführt, die mit einem spezifischen Antikörper gegen die entsprechende Substanz beschichtet waren (**Abb. 4**). Die Therapie erfolgte über 7,5 h an 5 konsekutiven Tagen.

Neben einer signifikanten Reduktion der Spiegel an LPS, IL-6 und C5a kam es durch die Behandlung zu einem Anstieg der Expression des monozytären humanen Leukozytenantigens HLA-DR als Marker für eine verminderte Immunparalyse. Dies korrelierte mit einer Verbesserung des Acute-physiology-and-chronic-health-evaluation(APACHE)-II-Scores in der Behandlungsgruppe [23].

Limitationen

Mediatorbasierte Therapiestrategien sind seit vielen Jahren ein Schwerpunkt der Sepsisforschung. Leider haben bislang alle untersuchten Ansätze, wie z. B. die Gabe von blockierenden Antikörpern gegen TNF-α oder IL-1, nicht zu den erhofften Verbesserungen klinischer Endpunkte geführt. Ursächlich für die fehlende klinische Wirksamkeit könnten Limitationen sein, die auch für adsorptive Therapiestrategien zutreffen könnten. So müsste z. B. zumindest in der inflammatorischen Frühphase der Sepsis eine Mediatorneutralisation möglichst frühzeitig, idealerweise noch vor mediatorinduzierter Organdysfunktion, erfolgen.

> » Eine Mediatorneutralisation muss möglichst frühzeitig erfolgen

Dies scheint in der klinischen Praxis oft schwer realisierbar. Darüber hinaus führt die Neutralisation eines einzelnen Mediators aufgrund der ausgeprägten Pleiotropie und Redundanz der Mediatorwirkung oft nicht zu relevanten klinischen Effekten, da die Inflammation dann offenbar problemlos über einen alternativen Signalweg vermittelt werden kann. Eine wichtige Voraussetzung für einen mediatorbasierten Therapieansatz ist daher die Identifikation von Schlüsselmediatoren, deren Blockade zu einem klinisch fassbaren Effekt führt.

Zusammenfassend besitzen adsorptive Therapien in der Sepsis durch die technischen Entwicklungen der letzten Jahre si-

cherlich ein enormes Potenzial und könnten durchaus den Sprung in die klinische Routine schaffen [24]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte bereits jetzt durchaus einen Nutzen durch sog. Blutreinigungsverfahren in der Sepsis herausarbeiten, wobei die positiven Daten v. a auf Studien zur Polymyxinadsorption beruhen [25]. Für die meisten Systeme fehlen allerdings bislang kontrollierte und randomisierte Studien, die dem Kliniker eine Einschätzung erlauben, welche Patientengruppe von welcher Therapie profitiert. Wichtig in diesem Zusammenhang ist sicher die Feststellung, dass die bisherigen Untersuchungen für ein akzeptables Sicherheitsprofil der adsorptiven Therapien sprechen. Dennoch muss beachtet werden, dass, wie bei jeder extrakorporalen Therapie, ein nicht unerhebliches Komplikationspotenzial z. B. durch den nötigen Gefäßzugang und die erforderliche Antikoagulation besteht [26]. Der Einsatz adsorptiver Verfahren außerhalb klinischer Studien kann daher derzeit nicht empfohlen werden.

Fazit für die Praxis

- **Der Therapieansatz einer Mediatorelimination durch Adsorption besitzt in der Sepsis eine gute Rationale.**
- **Neue technische Entwicklungen der letzten Jahre erlauben offenbar eine effiziente Elimination von Sepsismediatoren durch Adsorption.**
- **Bislang liegen v. a „feasibility trials" vor: Adsorbertherapie ist machbar und sicher.**
- **Problematisch ist das weitgehende Fehlen von Studien mit harten klinischen Endpunkten (Einfluss auf die Mortalität).**
- **Im Hinblick auf die potenziellen Komplikationen einer extrakorporalen Therapie kann daher bislang der Einsatz von Adsorbersystemen außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen werden.**

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. D. Hasper
Klinik für Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
dietrich.hasper@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Hasper, J.C. Schefold und A. Jörres geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG et al (2007) Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. Intensive Care Med 33(4):606–618
2. Angus DC, Poll T van der (2013) Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 369(9):840–851
3. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M et al (1999) Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? Intensive Care Med 25(9):903–910
4. Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P et al (2013) High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. Intensive Care Med 39(9):1535–1546
5. Morgera S, Haase M, Kuss T et al (2006) Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. Crit Care Med 34(8):2099–2104
6. Honore PM, Jacobs R, Boer W et al (2012) New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury. Blood Purif 33(1–3):44–51
7. De Vriese AS, Colardyn FA, Philippe JJ et al (1999) Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients. J Am Soc Nephrol 10(4):846–853
8. Rimmele T, Kaynar AM, McLaughlin JN et al (2013) Leukocyte capture and modulation of cell-mediated immunity during human sepsis: an ex vivo study. Crit Care 17(2):R59
9. Rimmele T, Assadi A, Cattenoz M et al (2009) High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. Nephrol Dial Transplant 24(2):421–427
10. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW (2013) Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to gram-negative bacterial infection. Hong Kong Med J 19(6):491–497
11. Ramsay G, Newman PM, McCartney AC, Ledingham IM (1988) Endotoxaemia in multiple organ failure due to sepsis. Prog Clin Biol Res 272:237–246
12. Shoji H (2003) Extracorporeal endotoxin removal for the treatment of sepsis: endotoxin adsorption cartridge (Toraymyxin). Ther Apher Dial 7(1):108–114
13. Issekutz AC (1983) Removal of gram-negative endotoxin from solutions by affinity chromatography. J Immunol Methods 61(3):275–281
14. Aoki H, Kodama M, Tani T, Hanasawa K (1994) Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. Am J Surg 167(4):412–417
15. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R et al (2009) Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 301(23):2445–2452
16. Martin EL, Cruz DN, Monti G et al (2010) Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. Contrib Nephrol 167:119–125
17. Peng ZY, Carter MJ, Kellum JA (2008) Effects of hemoadsorption on cytokine removal and short-term survival in septic rats. Crit Care Med 36(5):1573–1577
18. Kellum JA, Song M, Venkataraman R (2004) Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-κB DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia. Crit Care Med 32(3):801–805
19. Schädler D, Porcelius C, Jörres A et al (2013) A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoadsorption device in septic patients. Crit Care 17(Suppl 2):P62
20. Ronco C, Brendolan A, d'Intini V et al (2003) Coupled plasma filtration adsorption: rationale, technical development and early clinical experience. Blood Purif 21(6):409–416
21. Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G et al (2002) A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. Crit Care Med 30(6):1250–1255
22. Formica M, Olivieri C, Livigni S et al (2003) Hemodynamic response to coupled plasmafiltration-adsorption in human septic shock. Intensive Care Med 29(5):703–708
23. Schefold JC, Haehling S von, Corsepius M et al (2007) A novel selective extracorporeal intervention in sepsis: immunoadsorption of endotoxin, interleukin 6, and complement-activating product 5a. Shock 28(4):418–425
24. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O et al (2013) Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS – a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances: a systematic structured review. ASAIO J 59(2):99–106
25. Zhou F, Peng Z, Murugan R, Kellum JA (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med 41(9):2209–2220
26. John S (2014) Nierenersatztherapie als mögliches Trauma im akuten Nierenversagen. Med Klin Intensivmed Notfmed 109(5):342–347