

Aus der  
Klinik für Anaesthesiologie  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Prospektive Observationsstudie zur Anwendung von CytoSorb®  
bei Intensivpatienten mit akutem Leberversagen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von  
Antonia Maria Greimel

aus  
München

Jahr  
2024

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: PD Dr. Michael Zoller

Zweites Gutachten: PD Dr. Mathias Brügel

Drittes Gutachten: Prof. Dr. Enrico De Toni

weitere Gutachten:

Promovierte Mitbetreuerin: PD Dr. Christina Scharf-Janßen

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.2024

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>VI</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>XII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>XIV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Akutes Leberversagen auf Intensivstation .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition und Ursachen.....	1
1.1.2 Pathogenese des akuten Leberversagens bis hin zum Multiorganversagen.....	2
1.1.3 Klinisches Bild.....	2
1.1.4 Diagnostik und prognostische Einschätzung .....	5
1.1.5 Therapie.....	5
<b>1.2 Extrakorporale Leberersatzverfahren .....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Artifizielle Verfahren.....	6
1.2.2 Bioartifizielle Verfahren .....	8
<b>1.3 CytoSorb®-Adsorber .....</b>	<b>9</b>
1.3.1 Indikationen.....	9
1.3.2 Technische Eigenschaften .....	9
1.3.3 Adsorptionsspektrum .....	9
<b>1.4 Ziele der prospektiven Qualitätssicherungsstudie .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Studiendesign .....</b>	<b>12</b>
2.1.1 Patientenkollektiv .....	12
2.1.2 Patientendokumentation .....	13
2.1.3 Einbau CytoSorb®-Adsorber .....	14
2.1.4 Blutentnahmeschema .....	15
2.1.5 Serumgewinnung und Lagerung.....	15
<b>2.2 Analytik der Blutproben .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 Nierenersatzverfahren .....</b>	<b>16</b>
<b>2.4 Simplified Acute Physiology II Score .....</b>	<b>17</b>

<b>2.5</b>	<b>Software und Statistische Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.5.1	Software .....	18
2.5.2	Deskriptive Statistik .....	18
2.5.3	Induktive Statistik .....	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientendatenanalyse</b> .....	<b>21</b>
3.1.1	Demographische Parameter .....	21
<b>3.2</b>	<b>Studienparameter im Verlauf der Behandlung</b> .....	<b>22</b>
3.2.1	Gesamt-Bilirubin .....	22
3.2.2	Direktes Bilirubin .....	25
3.2.3	Indirektes Bilirubin .....	28
3.2.4	Gesamt-Gallensäuren .....	31
3.2.5	Ammoniak .....	34
<b>3.3</b>	<b>Routineparameter im Verlauf der Behandlung</b> .....	<b>38</b>
3.3.1	Aspartat-Aminotransferase .....	38
3.3.2	Alanin-Aminotransferase .....	39
3.3.3	Gamma-Glutamyl-Transferase .....	41
3.3.4	Glutamat-Dehydrogenase .....	42
3.3.5	Alkalische Phosphatase .....	43
3.3.6	Thrombozyten .....	45
3.3.7	Albumin .....	46
<b>3.4</b>	<b>Noradrenalinbedarf im Verlauf der Behandlung</b> .....	<b>47</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>49</b>
<b>4.1</b>	<b>Wurden die Ziele der Studie erreicht?</b> .....	<b>49</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Methoden</b> .....	<b>49</b>
4.2.1	Studiendesign .....	49
<b>4.3</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse</b> .....	<b>50</b>
4.3.1	Bewertung des Patientenguts .....	50
4.3.2	Bewertung der Adsorptionsleistung von CytoSorb® .....	50
4.3.3	Bewertung des Katecholaminbedarfs .....	57
4.3.4	Bewertung des Simplified Acute Physiology Score II .....	57
4.3.5	Bewertung der Laufzeit .....	58
<b>4.4</b>	<b>Vergleich zu anderen Leberersatzverfahren</b> .....	<b>59</b>
<b>4.5</b>	<b>Relevanz der Studie für die Zukunft</b> .....	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>62</b>

<b>6</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>71</b>
6.1	<b>Case Report Form</b> .....	<b>71</b>
6.2	<b>Ergänzende Tabellen</b> .....	<b>74</b>
6.2.1	SAPS II Score .....	74
<b>7</b>	<b><i>Publikationsverzeichnis</i></b> .....	<b>75</b>
<b>8</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>76</b>
<b>9</b>	<b><i>Eidesstattliche Erklärung</i></b> .....	<b>77</b>

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in dieser Doktorarbeit sind geschlechtsneutral zu verstehen.

## ZUSAMMENFASSUNG

Das akute Leberversagen ist mit einer hohen Letalität assoziiert (1). Durch die Akkumulation von toxischen Metaboliten kann es zu einem Untergang der Hepatozyten und irreversiblen Zellschäden kommen (2). Der Zytokinadsorber CytoSorb® (CS) kann potenziell Moleküle mit einer Größe von bis zu 55 kDa entfernen und ist seit 2019 für die Behandlung von Leberversagen zugelassen (3). Zu den Zielpartikeln gehören die meisten Gallensäuren (z.B. Cholsäure 408 Da) und Bilirubin (585 Da). Ziel der Studie war, die Adsorption der genannten Substanzen durch die Kartusche sowie deren Sättigung zu beurteilen.

Im Rahmen einer prospektiven Observationsstudie wurden 13 Patienten mit Gesamt-Bilirubin >10 mg/dl und CS-Therapie (integriert in ein kontinuierliches veno-venöses Nierenersatzverfahren nach dem Dialysefilter) in die Studie eingeschlossen. Gesamt-Bilirubin, direktes und indirektes Bilirubin, Ammoniak und Gesamt-Gallensäuren wurden extrakorporal vor und nach dem CS-Adsorber zu definierten Zeitpunkten bestimmt (nach 10 Minuten, 1, 3, 6 und 12 Stunden). Ebenso wurden diese Parameter im Rahmen von Routineparameter nach Stationsstandard im arteriellen Blut erhoben (vor Beginn, nach 6 und 12 Stunden). Tests mit verbundenen Stichproben wurden zur Detektion von signifikanten Unterschieden verwendet. Die relative Reduktion (RR, %) wurde berechnet mit:  $0 - (100 - ((100 / \text{Parameter Prä-Adsorber}) * \text{Parameter Post-Adsorber}))$ .

Es zeigte sich eine signifikante ( $p < 0.05$ ) Elimination von Gesamt-Bilirubin, direktem und indirektem Bilirubin und Gesamt-Gallensäuren innerhalb der Kartusche, wobei die Adsorptionsleistung im Verlauf deutlich abnahm. Die mediane relative Reduktion für alle Abnahmezeitpunkte betrug -34%, -11%, -8%, -6% und -3% für Gesamtbilirubin und -88%, -45%, -27%, -17% und -9% für die Gallensäuren. Die extrakorporale Elimination spiegelte sich initial in einer signifikanten Reduktion im Blut wider (Median vor Beginn vs. sechs Stunden: Bilirubin 13,6 vs. 9,6 mg/dl,  $p < 0.001$ , Gallensäuren 55,2 vs. 34,6  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0.011$ ), was in der zweiten Hälfte der Laufzeit nicht mehr der Fall war (Median sechs vs. zwölf Stunden: Bilirubin 9,6 vs. 9,3 mg/dl,  $p = 0.130$ , Gallensäuren 34,6 vs. 42,3 mg/dl,  $p = 0.099$ ). Diese Ergebnisse waren auch auf die Eliminationsleistung von direktem und indirektem Bilirubin übertragbar. Für Ammoniak wurde an der CS-Kartusche zu keinem Zeitpunkt eine Reduktion detektiert. Die signifikante Reduktion von Ammoniak im arteriellen Blut (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 71,7 vs. 59,9  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0.037$ ) weist bei einer signifikanten relativen Reduktion am Dialysefilter (mediane RR zu Beginn, sechs und zwölf Stunden: -42%, -40% und -38%,  $p < 0.005$ ) auf eine Elimination durch den Dialysefilter hin.

Die Reduktion der Leberenzyme im arteriellen Blut war nicht signifikant. Für die Parameter Thrombozyten und Albumin wurde initial eine signifikante Elimination im

arteriellen Blut gemessen (Median vor Beginn vs. sechs Stunden: Thrombozyten 103 vs. 80 G/l,  $p = 0.001$ , Albumin 2,6 vs. 2,1 g/dl,  $p = 0.021$ ); in der zweiten Hälfte der Laufzeit kam es zu keiner weiteren signifikanten Veränderung. Die Ursache dafür konnte nicht abschließend geklärt werden und fordert weitere Untersuchungen. Durch den Einbau von CS kam es zudem zu einer signifikanten Zunahme des Noradrenalinbedarfs innerhalb der ersten Stunde (vor Beginn vs. zehn Minuten nach Beginn: 0,50 vs. 0,60 mg/h,  $p = 0.037$ ; zehn Minuten nach Beginn vs. eine Stunde 0,60 vs. 0,80 mg/h,  $p = 0.003$ ).

Zusammenfassend eignet sich der Einsatz von CS bei Patienten mit akutem Leberversagen zur Elimination von Gesamt-Bilirubin, direktem und indirektem Bilirubin und Gesamt-Gallensäuren. Nach sechs Stunden Laufzeit ist die mediane relative Reduktion im extrakorporalen System deutlich reduziert, weshalb eine schnelle Sättigung des Adsorbens vermutet wird. Um eine optimale Therapie zu gewährleisten, empfiehlt sich ein früherer Wechsel der Kartusche. Ob die Hämoadsorption mit CS zu einer Verbesserung des Outcomes führt, sollte Ziel weiterer Studien sein.

---

## ABSTRACT

---

Acute liver failure is associated with high mortality rate (1). Accumulation of toxic metabolites can lead to hepatocyte death and irreversible cell damage (2). The cytokine adsorbent CytoSorb® (CS) can potentially remove molecules up to 55 kDa in size and has been permitted für use in liver failure treatment since 2019 (3). Targeted particles include most bile acids (e.g., cholic acid 408 Da) and bilirubin (585 Da). The aim of this study was to assess the adsorption of the above substances by the cartridge, as well as their saturation.

In a prospective observational study, 13 patients with total bilirubin >10 mg/dl and CS therapy (integrated with continuous veno-venous renal replacement after dialysis filter) were included in the study. Total bilirubin, direct and indirect bilirubin, ammonia, and total bile acids were determined extracorporeally before and after CS-adsorber at pre-defined time intervals (after 10 minutes, 1, 3, 6, and 12 hours). Similarly, these parameters were collected in arterial blood as part of routine parameters according to ward standards (before initiation, after 6 and 12 hours). Linked-sample tests were used to detect significant differences. Relative reduction (RR, %) was calculated as:  $0 - (100 - ((100 / \text{parameter pre-adsorber}) * \text{parameter post-adsorber}))$ .

There was significant ( $p < 0.05$ ) elimination of total bilirubin, direct and indirect bilirubin, and total bile acids within the cartridge, with a significant decrease in adsorption performance over time. The median relative reduction for each time interval was -34%, -11%, -8%, -6%, and -3% for total bilirubin and -88%, -45%, -27%, -17%, and -9% for bile acids. Extracorporeal elimination was initially reflected in a significant reduction in blood (median before start vs. six hours: Bilirubin 13.6 vs. 9.6 mg/dl,  $p < 0.001$ , bile acids 55.2 vs. 34.6  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0.011$ ), which was no longer the case in the second half of the period (median six vs. twelve hours: Bilirubin 9.6 vs. 9.3 mg/dl,  $p = 0.130$ , Bile acids 34.6 vs. 42.3 mg/dl,  $p = 0.099$ ). These results were also applicable to the elimination performance of direct and indirect bilirubin. For ammonia, no reduction was detected at any time point on the CS-cartridge. Significant reduction of ammonia in arterial blood (median before start vs. twelve hours: 71.7 vs. 59.9,  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0.037$ ) with significant relative reduction at the dialysis filter (median RR at baseline, six and twelve hours: -42%, -40%, and -38%,  $p < 0.005$ ) indicates elimination through the dialysis filter.

The reduction of liver enzymes in arterial blood was not significant. Significant elimination in arterial blood was measured initially for two parameters, platelets and albumin (median before start vs. six hours: platelets 103 vs. 80 G/l,  $p = 0.001$ , albumin 2.6 vs. 2.1 g/dl,  $p = 0.021$ ); there was no further significant change in the second half of the duration. The cause of this could not be conclusively determined and calls for further investigation. The addition of CS also resulted in a significant increase in noradrenaline requirements within



the first hour (before onset vs. ten minutes after onset: 0.50 vs. 0.60 mg/h,  $p = 0.037$ ; ten minutes after onset vs. one hour 0.60 vs. 0.80 mg/h,  $p = 0.003$ ).

In conclusion, the use of CS in patients with acute liver failure is suitable for the elimination of total bilirubin, direct and indirect bilirubin, and total bile acids. After six hours of running time, the median relative reduction in the extracorporeal system is significantly decreased, which is why rapid saturation of the adsorber is suspected. Earlier cartridge replacement is recommended to ensure optimal therapy. Whether hemoadsorption with CS leads to an improvement in outcome should be the aim of further studies.

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Einbau von CytoSorb®-Adsorber in Reihe hinter dem Dialysefilter .....	14
Abbildung 2: Gesamt-Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem.....	22
Abbildung 3: Relative Reduktion (%) von Gesamt-Bilirubin innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13).	23
Abbildung 4: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von Gesamt-Bilirubin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	24
Abbildung 5: Direktes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem.....	25
Abbildung 6: Relative Reduktion (%) von direktem Bilirubin innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13).	26
Abbildung 7: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von direktem Bilirubin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	27
Abbildung 8: Indirektes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem.	28
Abbildung 9: Relative Reduktion (%) von indirektem Bilirubin innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13).	29
Abbildung 10: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von indirektem Bilirubin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	30
Abbildung 11: Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem.	31
Abbildung 12: Relative Reduktion (%) von Gesamt-Gallensäuren innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13).....	32
Abbildung 13: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von Gesamt-Gallensäuren im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	33
Abbildung 14: Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem.....	34

---

Abbildung 15: Relative Reduktion (%) von Ammoniak innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13).	35
Abbildung 16: Gemessene Parameter ( $\mu\text{mol/l}$ ) und relative Veränderung (%) von Ammoniak im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	36
Abbildung 17: Gemessene Parameter ( $\mu\text{mol/l}$ ) und relative Reduktion (%) von Ammoniak vor und nach der semipermeablen Membran des Dialysefilters zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	38
Abbildung 18: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Aspartat-Aminotransferase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	39
Abbildung 19: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Alanin-Aminotransferase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	40
Abbildung 20: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Gamma-Glutamyl-Transferase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	42
Abbildung 21: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Glutamat-Dehydrogenase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	43
Abbildung 22: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Alkalischer Phosphatase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	44
Abbildung 23: Gemessene Parameter (G/l) und relative Veränderung (%) von Thrombozyten im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h).....	46
Abbildung 24: Gemessene Parameter (g/dl) und relative Veränderung (%) von Albumin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) .....	47
Abbildung 25: Verlauf der medianen Noradrenalinosis (mg/h) während der CS-Behandlung pro Patienten (1-11) .....	48

---

## TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 1: Übersicht der erhobenen Daten in der Studie .....	13
Tabelle 2: Blutentnahmeschema.....	15
Tabelle 3: Demographische Parameter der Patienten .....	21
Tabelle 4: Veränderung der Parameter für Gesamt-Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber .....	22
Tabelle 5: Veränderung der Parameter für Gesamt-Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut .....	24
Tabelle 6: Veränderung der Parameter für direktes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber .....	25
Tabelle 7: Veränderung der Parameter für direktes Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut .....	27
Tabelle 8: Veränderung der Parameter für indirektes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber .....	28
Tabelle 9: Veränderung der Parameter für indirektes Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut .....	30
Tabelle 10: Veränderung der Parameter für Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber .....	31
Tabelle 11: Veränderung der Parameter für Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) im arteriellen Blut .....	33
Tabelle 12: Veränderung der Parameter für Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber.....	34
Tabelle 13: Veränderung der Parameter für Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) im arteriellen Blut.....	36
Tabelle 14: Veränderung der Parameter für Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem Dialysefilter.....	37
Tabelle 15: Veränderung der Parameter für Aspartat-Aminotransferase (AST, U/l) im arteriellen Blut .....	39
Tabelle 16: Veränderung der Parameter für Alanin-Aminotransferase (ALT, U/l) im arteriellen Blut .....	40
Tabelle 17: Veränderung der Parameter für Gamma-Glutamyl-Transferase (U/l) im arteriellen Blut .....	41
Tabelle 18: Veränderung der Parameter für Glutamat-Dehydrogenase (GLDH, U/l) im arteriellen Blut .....	42

Tabelle 19: Veränderung der Parameter für Alkalische Phosphatase (AP, U/l) im arteriellen Blut .....44

Tabelle 20: Veränderung der Parameter für Thrombozyten (G/l) im arteriellen Blut.....45

Tabelle 21: Veränderung der Parameter für Albumin (g/dl) im arteriellen Blut .....46

Tabelle 22: SAPS II Score .....74

---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

SI-Einheiten wurden als bekannt vorausgesetzt und werden deshalb nicht aufgelistet.

ADVOS	Advanced Organ Support
ALT	Alanin-Aminotransferase
ALV	Akutes Leberversagen
AP	alkalische Phosphatase
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartat-Aminotransferase
CE	Europäische Konformität
CK	Kreatin Kinase
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRF	Case Report Form
CRRT	Kontinuierliche Nierenersatztherapie
CS	CytoSorb®
CVVHD	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
CVVHDF	Kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration
DAMPs	damage-associated molecular patterns
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
ECMO	Extrakorporale Membran Oxygenierung
EEG	Elektroenzephalografie
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Beschleunigung als Vielfaches der Erdschwerebeschleunigung
G/l	Giga pro Liter
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HE	Hepatische Enzephalopathie
HWZ	Halbwertszeit

IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
ITS	Intensivstation
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MARS	Molecular Adsorbents Recirculation System
max	Maximum
MELD	Model of End-Stage Liver Disease
min	Minimum
MOV	Multiorganversagen
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
pH	pondus hydrogenii, Potential des Wasserstoffs
RR	relative Reduktion
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF	Tumornekrosefaktor

# 1 EINLEITUNG

---

Das akute Leberversagen (ALV) wird oft bei schwerkranken Patienten auf Intensivstation beobachtet und ist mit einer hohen Letalität assoziiert (1). Trotz Verbesserung des Managements in den letzten Jahrzehnten lag die Sterblichkeit des ALV in einer Studie an 4652 Patienten in Deutschland aus dem Jahr 2020 bei 47% (4).

Die Hauptaufgaben der Leber sind die Synthese von Plasmaproteinen, die Entgiftung körpereigener und körperfremder Stoffe und die Stoffwechselregulation. Durch das ALV kommt es zu einer kritischen Einschränkung dieser Leberfunktionen bis hin zum kompletten Ausfall des Organs. Folgen reichen von Ikterus, Koagulopathie und Enzephalopathie bis hin zu Schock mit der Gefahr eines Multiorganversagens (5).

Die zwei Säulen der intensivmedizinischen Therapie sind die kausalen und supportiven Maßnahmen. Allerdings stellt die einzige bestätigte Verbesserung im Überleben des ALV die Lebertransplantation dar (6). Wegen dem Mangel an Organen und den Kontraindikationen für eine Lebertransplantation werden immer mehr extrakorporale supportive Systeme entwickelt, um der Leber durch Entfernung der toxischen Stoffe eine Regeneration zu ermöglichen oder die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken. Jedoch sind diese Devices aufwändig in der Bedienung und bis jetzt konnte noch kein Vorteil im Überleben gegenüber der medikamentösen Standardtherapie nachgewiesen werden (4, 7).

Eine neue Möglichkeit der extrakorporalen Unterstützung bietet hierfür der Zytokinadsorber CytoSorb®, dessen Zulassung erst 2019 um die Indikation Leberversagen erweitert wurde (8). Aktuell fehlen aber noch ausreichend klinische Studien, um Aussagen zu Elimination und Outcome machen zu können. In dieser Doktorarbeit sollen im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie genauere Einblicke in die Adsorptionsleistung und Sättigungskinetik des CS-Adsorbers gewonnen werden.

## 1.1 AKUTES LEBERVERSAGEN AUF INTENSIVSTATION

### 1.1.1 Definition und Ursachen

Definiert wird das ALV für Erwachsene nach *O`Grady et al.* als potenziell reversible Störung der Leberfunktion bei Patienten ohne vorbestehende chronische Lebererkrankung (9). Es werden das primäre und sekundäre Leberversagen unterschieden. Die Ursachen für ein primäres Leberversagen sind hepatotoxische Agenzien wie Paracetamol oder Amatoxine, Virusinfektionen, vaskuläre Syndrome, schwangerschaftsassozierte Verletzungen oder Autoimmunerkrankungen. Auf



Intensivstation tritt häufiger das sekundäre Leberversagen auf. Dessen Ursachen stellen cholestatische oder hypoxische Schädigungen, bedingt durch Sepsis oder Schock, dar. Diese haben eine deutlich schlechtere Prognose als das primäre Leberversagen (6, 10-12). Dennoch sind die Ursachen für ein ALV nur in 60–80% der Fälle eruierbar (13).

### **1.1.2 Pathogenese des akuten Leberversagens bis hin zum Multiorganversagen**

Die Pathogenese des ALVs umfasst sowohl direkte, durch Krankheitserreger oder Toxine verursachte, als auch indirekte Hepatozytenschäden, die immunvermittelt von einer zugrundeliegenden Ursache ausgelöst werden und somit vielfältig sind. Gemeinsames Endstadium ist der irreversible Untergang an Hepatozyten durch Apoptose oder Nekrose (14, 15). Der Zelltod wird verstärkt durch eine Aktivierung von zytotoxischen Botenstoffen, die die Mikrozirkulation der Leber stören; Folge sind massive Zellschäden der Leber. Es kommt zu einer kritischen Einschränkung der Leberfunktion bis hin zum funktionellen Verlust des Organs (2, 16). Diese immunologische Verstärkung wird durch eine angeborene Immunaktivierung als Reaktion auf molekulare Stoffe, wie pathogen associated molecular patterns (PAMPs) und damage associated molecular patterns (DAMPs), ausgelöst. *Chung et al.* konnten in Tierexperimenten die Freisetzung dieser Stoffe nachweisen: PAMPs aus hepatotropen Viren und DAMPs aus verletzten Hepatozyten. Zudem kann die angeborene Immunabwehr auch direkt von vorhergegangenen Verletzungen eingeleitet werden (5, 14).

Durch den massiven Verlust von Hepatozyten und der damit einhergehenden Freisetzung der molekularen Stoffe (PAMPs und DAMPs) kommt es zu weiteren Infiltrationen von Immunzellen (u.a. Monozyten, Makrophagen und Leukozyten) in die Leber mit Aktivierung intrahepatischer Entzündungskaskaden. Es kommt zur Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies und der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (v.a. Tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$ , IL-1, IL-6), die eine massive hepatische und systemische Entzündungsreaktion freisetzen können. Dies kann die meist rasche, fulminante Verschlechterung des Patienten erklären. Die Klinik präsentiert sich hierbei als Systemisches Inflammatorisches Response Syndrom (SIRS) mit dem Fortschreiten zu einem sekundären Multiorganversagen (MOV) (17-20).

### **1.1.3 Klinisches Bild**

Die Klinik der Leberschädigung kann sich anfangs mit unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen und Fatigue präsentieren. Bei Organausfall kommt es zu Einschränkungen der Hauptfunktionen Proteinsynthese, Stoffwechselregulation und Entgiftung. Zudem ist ein Anstieg von Leberenzymen

messbar, die durch die Hepatozytenverletzung ins Blut freigesetzt werden; diese dienen der Diagnostik (21, 22).

*Proteinsynthese:* Die eingeschränkte Proteinsynthese zeigt sich durch den Mangel an Albumin, Gerinnungsproteinen, und Akute-Phase-Proteinen. Klinisch kann dies zu Aszites, einer hämorrhagischen Diathese mit der Gefahr einer Disseminierten Intravasalen Koagulopathie (DIC) und einer reduzierten Infektabwehr führen (2, 16, 23). *Rolando et al.* wies nach, dass es im ALV zu einer Beeinträchtigung verschiedener Abwehrzellen kommt, u.a. der Leukozyten und Phagozyten, und somit ein hohes Risiko für bakterielle Infektionen und Sepsis besteht (24). Durch Mangel von Thrombopoetin, einem Hormon das in der Leber produziert wird, kann es zu einer eingeschränkten Plättchenproduktion kommen mit der Folge einer Thrombozytopenie (25).

*Stoffwechselregulation:* Die Störungen in der Stoffwechselregulation betreffen die Gluconeogenese, Laktatelimination und den Elektrolythaushalt. Folgen können Hypoglykämie, Laktatazidose, Hyponatriämie und Hypophosphatämie sein (21, 26). Zusätzlich wird eine inadäquate Glukokortikoidproduktion der Nebennierenrinden beschrieben; dies ist mit einer hämodynamischen Instabilität und erhöhten Sterblichkeit assoziiert (27).

*Entgiftung:* Durch die eingeschränkte Entgiftung von anfallenden Metaboliten aus Stoffwechselprozessen kommt es unter anderem zu einer Anreicherung von Ammoniak, Gallensäuren und Bilirubin in der Leber und in dessen Folge im systemischen Kreislauf. Durch Akkumulation können diese Stoffe zu Gewebeschäden in Leber und im gesamten Organismus führen.

Ammoniak entsteht beim Abbau von Proteinen und Aminosäuren im Körper. Aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion, Ammoniak zu Harnstoff zu metabolisieren, der über die Nieren ausgeschieden wird, lagert sich das wasserlösliche Ammoniak in Muskeln und im Gehirn ab. Im Gehirn wird Ammoniak zu Glutamin umgewandelt und reichert sich in den Astrozyten an, die an der Bildung der Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind. Durch die Anreicherung kommt es zu einer Zellschwellung der Astrozyten. Die Folge ist eine Hepatischen Enzephalopathie (HE) mit Schwellung des Gehirns, was zu erhöhtem Hirndruck bis hin zur tödlichen zerebralen Einklemmung führen kann (28-30). Nach der West-Haven-Klassifikation wird die HE nach dem Grad der Bewusstseinsstörung, EEG-Veränderungen und Asterixis in vier Stadien unterteilt und ist ein Indikator für die Indikation zur Lebertransplantation (2). Die HE stellt einen signifikanten Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit dar (31, 32).

Gallensäuren entstehen durch den Abbau von Cholesterin in der Leber und werden über die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Durch Cholestase kommt es zur Akkumulation von Gallensäuren in der Leber (33, 34). Die Gallensäuren können dabei die Produktion von

proinflammatorischen Zytokinen in den Hepatozyten stimulieren und dadurch eine Entzündung der Leberzellen auslösen (35, 36). *Perez et al.* konnte zeigen, dass vor allem die hydrophoben Gallensäuren über verschiedene Wege zu irreversiblen Zerstörungen der Hepatozyten führen: Über Aktivierung von Todesrezeptoren und Auslösung von oxidativem Stress an den Hepatozyten kommt es zu intrazellulären Dysfunktionen und Stress, bis hin zu Apoptose und Nekrose der umliegenden Leberzellen (37). Im systemischen Kreislauf führt die Akkumulation der Gallensäuren zu frühzeitiger Eryptosis (38), zu toxischen Einflüssen auf die Mitochondrien des Myokards (39) und zu Schädigungen des Endothels an Nieren (40) und Lunge (41). Klinische Zeichen einer Cholestase sind entfärbter Stuhl, dunkler Urin und Pruritus. Eine Cholestase bei kritisch kranken Patienten ist mit einer hohen Letalität assoziiert (42).

Bilirubin entsteht als Endprodukt beim Abbau von Hämoglobin. Das zuerst indirekte, unkonjugierte Bilirubin wird aufgrund seiner starken lipophilen Eigenschaft an Albumin gebunden im Blut transportiert. In der Leber wird es in das direkte, konjugierte Bilirubin umgewandelt. Das direkte Bilirubin ist wasserlöslich und wird über die Galle ausgeschieden. Bei Gesunden ist das direkte Bilirubin kaum im Blut nachzuweisen, wohingegen es bei lebererkrankten Patienten aufgrund der eingeschränkten Ausscheidung erhöht ist (43, 44). Hyperbilirubinämie präsentiert sich klinisch als Ikterus von Haut und Skleren und führt bei Erwachsenen, aufgrund der intakten Blut-Hirn-Schranke, zu keinen direkten toxischen Nebenwirkungen (45). Im Gegensatz dazu kann bei Neugeborenen, wenn die Bilirubinparameter im Blut zu hoch sind und nicht mehr ausreichend von den Plasmaproteinen gebunden werden, Bilirubin aufgrund der reifungsbedingten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangen. Dort lagern sich die Bilirubinaggregate intrazellulär an und schädigen die Nervenzellen mit der Folge einer Bilirubinenzephalopathie (46, 47). *Arai et al.* konnte an *in vitro* Studien zeigen, dass Bilirubin antioxidativ wirkt und dadurch die bakterizide Aktivität der neutrophilen Granulozyten beeinträchtigt. Die Folge ist eine reduzierte bakterielle Abwehr mit Komplikationen wie Sepsis (48). Des Weiteren konnte *Horvatits et al.* nachweisen, dass Bilirubin mit der Höhe der Gallensäuren korreliert (11). Bilirubin gilt somit auch als ein Ersatzmarker für die Cholestase und spiegelt die eingeschränkte Gallensäuresekretion wider (42, 49, 50). Bilirubin ist ein einfach zu erhebender Parameter und wird in etablierten intensivmedizinischen Scores wie SAPS II und SOFA-Score zur Bewertung der Leberfunktion herangezogen (51). Zudem ist ein erhöhtes Bilirubin mit einer erhöhten Letalität assoziiert (10, 52).

Wie in der Pathogenese beschrieben, führt der Verlust der Hepatozyten zu einer fortschreitenden Lebernekrose mit Freisetzung von Entzündungszellen und Toxinen, die zu einer schweren systemischen Entzündung führen können. Folgen auf den Organismus sind: vaskuläre Dysfunktion mit peripherer Vasodilatation und zentraler

Hypovolämie mit der Gefahr eines akuten Nierenversagens und Kreislaufinsuffizienz bis hin zu Schock, zerebrale Hyperperfusion mit der Folge eines erhöhten intrakraniellen Drucks, Schädigung des Lungengewebes mit Gefahr eines Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) und Pankreatitis (19, 22, 53-58). Die häufigsten Todesursachen des ALV sind das Hirnödem und das MOV (14).

#### **1.1.4 Diagnostik und prognostische Einschätzung**

Das ALV stellt einen hohen Anspruch an die Therapie der Intensivmedizin dar und fordert eine multidisziplinäre Behandlung. Frühzeitige Diagnostik und eine schnelle Therapieeinleitung sind notwendig, um irreversible Schäden an den Hepatozyten zu vermeiden und sekundäre Organdysfunktionen zu verhindern, die zu einem Ausschluss einer notwendigen Transplantation führen können (59). Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sind umfassende Laboruntersuchungen durchzuführen, um die Schwere und das Ausmaß des ALV einschätzen zu können: Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) für den Grad der Leberschädigung; Bilirubin, Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) und Alkalische Phosphatase (AP) als Zeichen der Cholestase; Albumin, INR, Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten für die Syntheseleistung; Ammoniak für die Ausscheidungskapazität und Glukose mit Elektrolyten zum Einschätzen der Stoffwechselregulation. Neben der Sonographie der Leber müssen auch begleitende Komplikationen anderer Organe umfassend detektiert werden. Hierzu dienen die z.B. die Bestimmung einer Blutgasanalyse, Messung von Laktat, Differentialblutbild, Kreatinin und Harnstoff, wobei die letzten beiden als Anzeichen für ein akutes Nierenversagen dienen. Weitere Untersuchungen sind neben immunologischer und virologischer Diagnostik die Leberbiopsie (2, 6, 43).

Zur frühzeitigen Beurteilung der Prognose und einer möglichen Lebertransplantation stehen je nach Ätiologie verschiedene Scores zur Verfügung (13): Für die Notwendigkeit einer Lebertransplantation werden die King's-College-Kriterien (9) oder die Clichy-Kriterien verwendet (60); der Model of End-Stage Liver Disease (MELD) Score wird zur Einschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation ermittelt (61).

#### **1.1.5 Therapie**

Die konservative Therapie setzt sich vor allem aus kausalen und supportiven Maßnahmen zusammen; spezifische Therapien sind nur für wenige Auslöser bekannt, wie z.B. N-Acetylcystein bei Paracetamolintoxikation. Kausale Optionen umfassen antivirale Medikamente oder das vorzeitige Beenden der Schwangerschaft (2). Der Schwerpunkt der Behandlung liegt in der supportiven intensivmedizinischen Therapie mit der Stabilisierung von Gerinnung und Kreislauf, der Prophylaxe von Leberkoma und

dem Vermeiden von Infektionen und MOV. Bei Organversagen von Lunge und Nieren kann es zum Einsatz von Beatmung, ECMO und Nierenersatztherapie kommen (13, 16, 62).

Die einzige kurative Therapie, wenn eine spontane Heilung der Leber unwahrscheinlich ist, ist die orthotope Lebertransplantation. Jedoch machen Faktoren wie die Organknappheit oder ein zu schlechter Allgemeinzustand des Patienten eine Transplantation oft nicht möglich (57, 63). Eine Möglichkeit bieten hier die extrakorporalen Ersatzverfahren.

## **1.2 EXTRAKORPORALE LEBERERSATZVERFAHREN**

Durch die intensivmedizinische Therapie sind die verschiedenen Teilfunktionen der Leber zeitweilig zu kompensieren. Besonders die Syntheseleistung der Proteinbildung und die Stoffwechselregulation kann meist bis zu einem gewissen Grad ausreichend substituiert werden. Allerdings gibt es für die Entgiftungsfunktion der eiweißgebundenen Metaboliten durch konservative Methoden kaum Optionen (64). Herkömmliche Nierenersatzverfahren können wasserlösliche Stoffe wie Ammoniak eliminieren, proteingebundene Stoffe, wie Bilirubin und Gallensäuren, jedoch nicht (65).

Aufgaben der extrakorporalen Leberersatzverfahren sind die Elimination der akkumulierten Metaboliten aus dem systemischen Kreislauf mit dem Ziel der Leberregeneration oder der Überbrückung bis zu einer Transplantation und das Verhindern sekundärer Organdysfunktionen (66). Zusätzlich soll es durch eine mögliche Reduktion proinflammatorischer Zytokine durch diese Verfahren zu einem Eindämmen der systemischen Inflammationsantwort auf das ALV kommen (67). Der Einsatz der extrakorporalen Leberersatzverfahren wird seit den 1970er Jahren zunehmend erforscht (64). Zu unterscheiden sind artifizielle und bioartifizielle Verfahren (68).

Nachfolgend soll eine Übersicht die etablierten Systeme kurz vorstellen. Im Anschluss wird konkret auf den CytoSorb®-Adsorber eingegangen, der eine neue Option unter den Leberersatzverfahren darstellt und in dieser Doktorarbeit untersucht wurde.

### **1.2.1 Artifizielle Verfahren**

Artifizielle Verfahren sind maschinelle, zellfreie Systeme, die zur Entgiftung eingesetzt werden können und im Vergleich zu den bioartifiziellen Verfahren in der klinischen Routine zugelassen sind. Zu ihnen zählen unter anderem (13, 64):

- Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)
- Fraktionierte Plasma Separation und Adsorption (Prometheus)
- Advanced Organ Support (ADVOS)
- Klassische Blutreinigungsverfahren (Plasmapherese)

### **1.2.1.1 Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS)**

Das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) wurde in den 1990ern von *Stange et al.* vorgestellt und ist das bekannteste und meist untersuchteste Verfahren unter den artifiziellen Leberersatzverfahren; es stellt eine Weiterentwicklung der Albumindialyse dar (69). Das Patientenblut wird über eine semipermeable Membran (nicht albuminpermeabel) dialysiert und gibt darüber Moleküle bis 55 kDa an eine Albuminlösung ab, die die Giftstoffe abtransportiert. Über einen sekundären Niedrigfluss-Dialysefilter wird das Albumin von den wasserlöslichen Metaboliten gereinigt und mittels Kohleadsorber und Ionenaustauscher von den größeren Stoffen entgiftet. Das regenerierte Albumin kann an der semipermeablen Membran erneut weitere Metaboliten aufnehmen (16, 70).

Es konnte gezeigt werden, dass es zu einer Reduktion von Bilirubin, Gallensäuren und zu einer Verbesserung der HE und Hämodynamik kommt; die Handhabung war sicher. Es konnte kein Vorteil im Überleben nachgewiesen werden (71-73).

### **1.2.1.2 Fraktionierte Plasma Separation und Adsorption (Prometheus)**

Seit 2001 wird das Prometheus System im klinischen Alltag eingesetzt (7). Es besteht aus einem Filter, dessen Membran Moleküle bis zu einer Größe von 250 kDa durchlässt und somit auch Albumin (66 kDa) und albumingebundene Substanzen filtert. Das Patientenplasma wird dabei getrennt und die größeren Bestandteile verbleiben im Blut. Die albumingebundenen Toxine werden in einem Sekundärkreislauf über zwei Adsorber (Neutralharz und Anionentauscher) transportiert, die die Albuminbindungen lösen und die gebundenen Stoffe zurückhalten. Das regenerierte Albumin wird dann dem Blut zurückgeführt (64, 70).

Autoren beschrieben eine signifikante Reduktion von Bilirubin, Gallensäuren, Ammoniak und Leberenzymen durch das Prometheus Verfahren; es gab keine Komplikationen. Es konnte keine Verbesserung im Überleben gezeigt werden (74-76).

### **1.2.1.3 Advanced Organ Support (ADVOS)**

Das ADVOS-Verfahren ist ein Multiorganunterstützungssystem, das erst 2013 die CE-Kennung erhalten hat. Es basiert auf dem Prinzip der Albumindialyse in Kombination mit einem Hämodialysesystem. Das Schlauchsystem besteht aus einem extrakorporalen Blutkreislauf, einem Dialysat-Kreislauf und dem ADVOS-multi-Kreislauf; die Dialysatoren haben eine semipermeable Membran (77, 78). Durch Anreicherung des Dialysats mit Albumin können eiweißgebundene Toxine aus dem Blut eliminiert werden. Dem ADVOS-multi-Kreislauf werden in zwei Teilkreisläufen Säuren und Basen zugefügt und das angereicherte Albumin durch die pH-Änderung von den Toxinen wieder entgiftet. Das regenerierte Albumin fließt zurück in den Dialysator und kann wieder neue Toxine

aufnehmen. Dadurch kann es wasserlösliche Stoffe und proteingebundene Toxine entfernen, sowie den Säure-Basen Haushalt regulieren (79, 80).

In Studien konnte gezeigt werden, dass es unter einer ADVOS-Therapie zu einer signifikanten Reduktion von Bilirubin und Ammoniak kommt. Durch die individuelle Einstellung von Säure- und Basenzufuhr kann der pH-Wert angepasst und CO<sub>2</sub> eliminiert werden. Es konnte keine Verbesserung im Überleben gezeigt werden (80-83).

#### **1.2.1.4 Plasmapherese**

Die Plasmapherese besteht aus einem Plasmafilter, der extrakorporal das Plasma vom Restblut entfernt und durch gespendetes Frischplasmakonzentrat (Fresh Frozen Plasma, FFP) ersetzt. Es kann somit zu einer Normalisierung der biochemischen Zusammensetzung des Blutes führen, jedoch kommt es auch zu einer unspezifischen Entfernung fast aller nichtzellulären Blutbestandteile. Die Plasmapherese findet schon seit den 1970ern Anwendung bei verschiedenen Krankheitsbildern, vor allem bei Autoimmunerkrankungen (70).

Es konnte eine Reduktion von Bilirubin und Ammoniak, eine Eliminierung von inflammatorischen Zytokinen, die durch das ALV freigesetzt werden, sowie eine Reduktion von Katecholaminen und Verbesserung der HE-Stadien gezeigt werden; es wurden keine Nebenwirkungen beschrieben (18, 84). In den Studien kam es zu einer Verlängerung der transplantationsfreien Zeit, aber zu keiner Verbesserung der Gesamtmortalität (18, 85).

#### **1.2.2 Bioartifizielle Verfahren**

Bioartifizielle Verfahren sind zellbasierte Systeme, die im Vergleich zu den artifiziellen Verfahren in der klinischen Routine nicht zugelassen sind und nur in kleinen Studien untersucht wurden. Sie bestehen aus Hepatozytenkulturen, die in Bioreaktoren gehalten und von Patientenvollblut umspült werden. Das Ziel ist, eine ausreichend funktionelle Leberzellmasse zur Verfügung zu stellen, um die Leber entweder zu regenerieren oder die Funktionen bis zu einer Transplantation zu kompensieren (66). Theoretisch sollen damit die Leberfunktionen Entgiftung, Biotransformation und Proteinsynthese vollständig ersetzt werden. Ein Beispiel hierfür ist das HepatAssist, das mit Schweinehepatozyten bestückt ist. Aktuell sind noch viele Fragen zu dem Gebrauch in der klinischen Routine offen und es ist kein Überlebensvorteil nachgewiesen worden (64, 68).

## 1.3 CYTOSORB®-ADSORBER

### 1.3.1 Indikationen

Der CytoSorb®-Adsorber (CS) wurde 2011 von der Firma CytoSorbents GmbH in Berlin, Deutschland entwickelt und ist ein CE-zertifiziertes Produkt (86, 87). Ursprünglich war die Zulassung auf Patienten mit Zytokinsturm beschränkt und wurde 2019 um die Indikationen Leberversagen und Rhabdomyolyse erweitert (8, 88, 89).

Außerdem ist der CS-Adsorber zur Entfernung des P2Y12-Inhibitors Ticagrelor und des Faktor-Xa-Inhibitors Rivaroxaban bei kardiovaskulären Bypass-Operationen zugelassen (90). Einige Autoren beschreiben auch den erfolgreichen Einsatz bei Intoxikationen bestimmter Medikamente wie z.B. Venlafloxin, fordern jedoch noch weitere klinische Untersuchungen (91, 92). Zudem wird eine mögliche Antibiotika-Elimination durch CS diskutiert (91) und eine deutliche Senkung von Laktatwerten beobachtet (93).

### 1.3.2 Technische Eigenschaften

Laut Herstellerangaben ist der Adsorber ein Vollblut-Filter, dessen Kartusche ein Blutvolumen von 150 ml fasst (94). Der Adsorber kann als eigenständige Therapie oder eingebaut in ein extrakorporales System verwendet werden. In der Literatur wird die Integration in kontinuierliche Nierenersatzverfahren, ECMO und Herz-Lungen-Maschine beschrieben (91).

Der CS-Adsorber besteht aus biokompatiblen Polystyrol-Divinyl-Benzol-Polymerkügelchen, die mit Polyvinylpyrrolidon beschichtete Poren besitzen. Durch die Größe der Kugeln (300–800  $\mu\text{m}$ ) entsteht eine Gesamtoberfläche von 45.000m<sup>2</sup> und stellt damit die größte Oberfläche unter den Dialyseverfahren dar, deren herkömmliche Oberfläche nur 1–2m<sup>2</sup> betragen (95, 96).

Die Anwendung ist mit Citrat oder Heparin möglich. Die Laufzeit pro Kartusche ist für 24 Stunden zugelassen und kann einmalig oder an zwei bis sieben aufeinanderfolgenden Tagen eingesetzt werden. Als Blutfluss ist eine Rate von 150–700 ml/min möglich (97).

### 1.3.3 Adsorptionsspektrum

Adsorption wird als die Anreicherung von Stoffen oder Molekülen aus Flüssigkeiten oder Gasen an einer Oberfläche eines Festkörpers definiert (98). Aufgrund der physikalischen Bindungseigenschaften der Polymerkügelchen können hydrophobe Moleküle aus dem Blut aufgenommen und konzentrationsabhängig entfernt werden (86, 99). Die Größe der Poren fungiert als Sieb und verhindert den Eintritt von größeren Molekülen. Eine Porengröße von 30–40 nm gilt als beste Größe für albumingebundene Stoffe, die vor allem im Leberversagen anfallen (100, 101). Beim CS-Adsorber wird eine Adsorption



nieder- und mittelmolekularer Substanzen von bis zu 55 kDa beschrieben. Dies inkludiert bestimmte Zytokine, Entzündungsmediatoren, Proteine, sowie endogene und exogene Metabolite, aber kein Albumin (66 kDa) (3, 100, 102). Anhand der großen Oberfläche des CS soll zusätzlich eine höhere Eliminationsleistung erreicht werden (97). Die vorliegende Doktorarbeit konzentriert sich bevorzugt auf die Adsorption der Lebermetabolite, die aufgrund ihrer Größe und Bindungseigenschaften in das Adsorptionsspektrum fallen und somit den Gebrauch des CS-Adsorbers beim ALV indizieren: Ammoniak (17 Da), Gallensäuren (z.B. Cholsäure 408 Da) und Bilirubin (585 Da).

*Faltlhauser et al.* beschrieb als erster 2016 in einem Fallbericht eine Reduktion von Bilirubin beim Einsatz von CS beim ALV (103). Seit 2017 wurde zunehmend in wenigen klinischen Fallberichten und retrospektiven Untersuchungen eine Reduktion von Bilirubin und Gallensäuren durch den Einsatz des CS-Adsorbers beobachtet (50, 104-106). *Gemelli et al.* untersuchte 2019 in einer *in vitro* Studie die Bindungseigenschaften der CS-Kartusche und die Kinetik der Bilirubinelimination; bei hohen Bilirubinparameter in Blut war der Eliminationseffekt höher (3). Ferner konnte *Dominik et al.* in einer *in vitro* Studie nachweisen, dass es auch zu einer Reduktion von Gallensäuren und Ammoniak kam (107). Allerdings fehlen ausreichend klinische Daten.

Der Einbau wurde als sicher und problemlos beschrieben (105, 108). Es wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet, nur eine nicht signifikante Reduktion der Thrombozyten, die aber kein erhöhtes Blutungsrisiko zeigte (109). Eine Reduktion von Albumin war nicht statistisch relevant (87). Eine signifikante Reduktion der Leberenzyme AST, ALT, AP und Gamma-GT durch eine CS-Behandlung werteten verschiedene Autoren als Zeichen einer möglichen Leberregeneration (50, 110). Aussagen über eine Reduktion von Katecholaminen durch die CS-Therapie wurden kontrovers diskutiert (50, 110-112).

Die Sterblichkeit nach APACHE II Score und SAPS II wurde als geringer beschrieben, als vor Beginn der Therapie mit CS zu erwarten war (96, 113, 114). Auch kam es zu einer Reduktion des SOFA-Unterscore „Leber“ (111). Demgegenüber äußerten sich viele Studien kritisch und forderten weitere Untersuchungen über den genauen Effekt auf das Outcome (50, 104, 113, 115, 116).

## 1.4 ZIELE DER PROSPEKTIVEN QUALITÄTSSICHERUNGSTUDE

- **Wie ist die Adsorptionsleistung von CytoSorb® beim akuten Leberversagen?**

Das primäre Studienziel war, die Adsorptionsleistung des CS-Adsorbers an einer heterogenen Patientengruppe kritisch Kranker mit Leberversagen zu evaluieren. Bis jetzt wurde die Qualität der Adsorption nur in wenigen *in vitro* Studien (3, 107) untersucht und

es existieren keine ausreichenden Daten aus klinischen Studien. Es ist noch fraglich, ob Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak zu einem relevanten Anteil adsorbiert werden und ob bzw. wann es zu einer Sättigung des Adsorbers kommt. Jedoch ist diese Frage von großer Bedeutung, da durch den optimierten Einsatz (z.B. frühere Wechsel der Kartusche bei schneller Sättigung, längere Behandlungsdauer) potenziell die Behandlung des Leberversagens verbessert werden kann. Insbesondere bei anhaltendem Leberversagen kann es zu einer schnellen Sättigungskinetik des Adsorbers kommen und die Patienten würden von einem häufigeren Wechsel profitieren. Gleichzeitig soll der CS-Adsorber bei hohen Kosten auch wirtschaftlich eingesetzt werden, sodass die Kenntnis der Adsorption *in vivo* von großer Relevanz ist.

- **Führt der CytoSorb®-Adsorber zu einer Veränderung der Leberenzyme im Blut, die Hinweise auf eine Leberregeneration geben?**

Durch die Verletzung der Hepatozyten kommt es zu einer Freisetzung der Leberenzyme, die vor allem Verwendung in der Diagnostik finden. Aufgrund der Größe der Metabolite kann eine direkte Elimination durch den CS-Adsorber ausgeschlossen werden (50). Somit ist es von Interesse, ob es durch Elimination der Gallensäuren zu einem Eindämmen der hepatotoxischen Reaktionen kommt und fallende Leberenzyme erste Hinweise auf eine mögliche Leberregeneration liefern können. Es gibt dazu wenige Aussagen in der Literatur und es könnte eine weitere Möglichkeit sein, die Effektivität des CS-Adsorbers zu beurteilen.

- **Hat der CytoSorb®-Adsorber Einfluss auf den Katecholaminbedarf?**

Patienten im ALV sind aufgrund von Kreislaufinsuffizienz oft auf die kontinuierliche Gabe von Katecholaminen mittels Spritzenpumpe angewiesen. Bis jetzt basiert die Datengrundlage nur auf retrospektive Beobachtungen und Vergleiche des Katecholaminbedarfs vor und nach der Behandlung. Hingegen gibt es keine Aussagen für den Katecholaminbedarf während der Laufzeit. Vor allem bei diesem schwer kranken Patientengut ist es von Bedeutung, ob der Einbau der Kartusche einen Einfluss auf die Hämodynamik hat.

- **Kommt es durch den Einsatz von Cytosorb® zu einer Prognoseverbesserung im Vergleich zur vorhergesagten Mortalität durch den SAPS II?**

Der CS-Adsorber wird routinemäßig am Klinikum Großhadern eingesetzt, jedoch wurde der Behandlungserfolg nur an einzelnen Patienten und retrospektiv an den Veränderungen der Laborwerte beurteilt. Es soll die Qualität der Behandlung der Patienten verbessert werden, da diese kritisch krank sind und somit eine hohe Sterblichkeit aufweisen. Die einfache Handhabung des CS-Adsorbers bietet einen vielversprechenden Ansatz zur Therapieverbesserung. Allerdings ist es noch unklar, ob der Einsatz von Leberersatzverfahren auch zu einem verbesserten Outcome führt (116).

---

## 2 MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1 STUDIENDESIGN

Das Studiendesign war als prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von Cytosorb® bei Intensivpatienten angelegt. Die vorliegende Doktorarbeit konzentriert sich auf die Indikation Hyperbilirubinämie im Rahmen des ALVs. Sie hat zum Ziel, die Adsorptionsleistung und Sättigungskinetik des Adsorbers zu beurteilen.

Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München hat vor Studienbeginn die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit anerkannt (Projekt-Nummer: 21 - 0236) und die Studie wurde bei Clinical Trails registriert (NCT 04913298).

#### 2.1.1 Patientenkollektiv

Die genannten Fragestellungen wurden im Zeitraum Mai 2021 bis Januar 2022 auf den anästhesiologischen Intensivstationen (ITS) am Klinikum Großhadern der LMU, Marchioninistrasse 15, 81377 München untersucht. Auf den beteiligten Intensivstationen werden Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen, mit schweren Pneumonien oder Polytrauma, die eine intensivmedizinische Behandlung bedürfen, versorgt.

Die Auswahl der potenziellen Studienpatienten erfolgte, nach Indikationsstellung des behandelten Stationsarztes zum Einsatz von CS, durch die Studienleitung. Die Therapie mit CS war dabei unabhängig vom Studieneinschluss.

Nach den folgenden Kriterien wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen:

#### Einschlusskriterien

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung nach Studienaufklärung mittels Unterschrift des Betreuers, Sorgebevollmächtigten oder Patienten
- Hyperbilirubinämie  $>$  10 mg/dl
- Kontinuierliches Nierenersatzverfahren
- Intakter arterieller Zugang und veno-venöser Highflow-Dreilumen-Katheter

#### Ausschlusskriterien

- Alter  $<$  18 Jahren
- Fehlende Einwilligung
- Bereits erfolgte CS-Therapie für die Indikation Hyperbilirubinämie
- Bereits erfolgte CS-Behandlung ohne Pause von zwölf Stunden
- Parallellaufende Leberersatzverfahren, wie z.B. Plasmapherese

Bei einer bereits erfolgten CS-Therapie für eine andere Indikation wurde eine Pause der CS-Therapie von mindestens zwölf Stunden eingehalten.

Zu Beginn der Studie wurden der Patient oder der rechtmäßige Betreuer schriftlich aufgeklärt. Die Aufklärung des Patienten selbst war in den meisten Fällen nicht möglich, da die Patienten kritisch krank waren und aufgrund einer Analgosedierung nicht einwilligungsfähig waren. Somit war die Zustimmung durch die Betreuer nötig.

### 2.1.2 Patientendokumentation

Dem elektronischen Patientendokumentationssystem wurden die nötigen Informationen, wie personenbezogene Daten und klinisch-chemische Parameter entnommen. Dies diente dazu, Abweichungen von der Eliminationsleistung des CS mit den personen- und diagnosespezifischen Parametern in Zusammenhang zu bringen. Alle Daten wurden manuell in den Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF) übertragen.

Nach dem vollständigen Ausfüllen des CRFs wurden diese pseudonymisiert, d.h. jedem Patienten wurde eine Identifikationsnummer zugewiesen und das erste Blatt, das Hinweise auf den Patienten enthielt, wurde verworfen. Für die weitere Auswertung wurde eine geeignete Tabelle in anonymer und strukturierter Form erstellt. Der verwendete CRF-Bogen befindet sich im Anhang.

In der folgenden Tabelle werden alle erhobenen Parameter tabellarisch gezeigt:

*Tabelle 1: Übersicht der erhobenen Daten in der Studie*

Bereich	Erhobene Parameter
<b>Patientenbezogene Daten:</b>	
Demographische Daten	Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht
Diagnose	Aufnahme- und Verlaufsdiagnose mit Datum, Nebenerkrankungen
<b>Labordiagnostische Daten:</b>	
Leberparameter	Bilirubin gesamt und direkt, Gallensäuren, Ammoniak, ALT, AST, Glutamatdehydrogenase, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Lipase, LDH, Albumin, Faktor V, Cholinesterase
Gerinnungsparameter	Quick, aPTT, Antithrombin 3, Fibrinogen
Entzündungsparameter	CRP, Procalcitonin, IL6
Elektrolyte	Natrium, Chlorid
Blutbild	Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Thrombozyten,
Blutgasanalyse	Laktat
<b>Cytosorb® Behandlung:</b>	
	Indikation, Beginn, Ende

**Klinische Daten:**

Apache II-Score (117)	Am Tag der Aufnahme auf Intensivstation
SAPS II (118)	Am Tag der CS-Therapie
SOFA-Score (119)	Am Tag der CS-Therapie
Daten zu Nierenersatzverfahren	Hämofiltermodell, Modus der Behandlung, Dialysat, Ultrafiltrationsrate, Blutfluss, Dialysatfluss, Dauer, Unterbrechungen
Invasive Beatmung	Dauer
Extrakorporale Unterstützung	Dauer, VV-ECMO, VA-ECMO
Katecholamine	Lauftrate von Noradrenalin, Vasopressin
Blutprodukte	Humanalbumin, FFP, Thrombozytenkonzentrat (TK)

**2.1.3 Einbau CytoSorb®-Adsorber**

Nach Einschluss des Patienten in die Studie konnte der Einbau des CS-Adsorbers zusammen mit dem Stationsarzt geplant werden. Nach Herstellerangabe erfolgte die luftfreie Vorfüllung der CS-Kartusche mit zwei Litern steriler physiologischer Kochsalzlösung. Die Kartusche wurde in Reihe hinter dem Dialysefilter in das Schlauchsystem des kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens (CRRT) eingebaut, um eine extrakorporale Probeentnahmestelle vor und hinter dem CS-Adsorber zu erhalten. Die Integration erfolgte entweder in ein neu vorbereitetes CRRT-Schlauchsystem oder nachträglich in ein bereits laufendes System. In der folgenden Abbildung wird der Einbau des CS-Adsorbers in das CRRT-Schlauchsystem dargestellt.

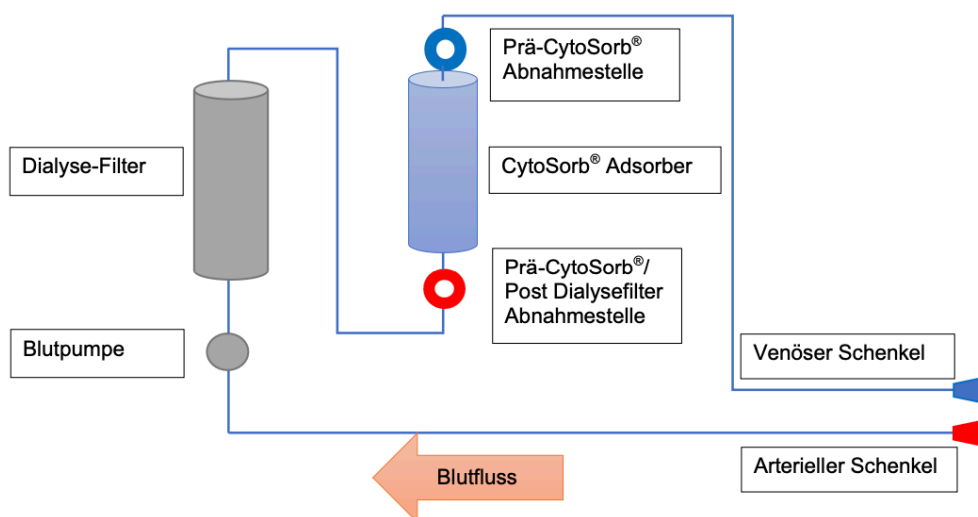



Abbildung 1: Einbau von CytoSorb®-Adsorber in Reihe hinter dem Dialysefilter

### 2.1.4 Blutentnahmeschema

In der folgenden Tabelle 2 ist das Blutabnahmeschema für den Beobachtungszeitraum von zwölf Stunden schematisch illustriert:

Tabelle 2: Blutentnahmeschema

Zeit in Stunden (h)	Vor Beginn	0	Nach Beginn	1	3	6	12
Routineabnahmen arteriell	x					x	x
Extrakorporalabnahmen Prä- und Post-Adsorber			x	x	x	x	x
CS-Laufzeit							

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS; nach Beginn: zehn Minuten nach Einbau von CS

An drei definierten Zeitpunkten erfolgten Routineblutentnahmen am arteriellen Zugang (Routineabnahmen arteriell: vor Beginn [innerhalb 30 Minuten vor Einbau von CS], sechs und zwölf Stunden nach Beginn). Diese enthielten zu allen drei Zeitpunkten festgelegte Routineparameter nach Stationsstandard. Für die Studie waren vor allem folgende Werte von Bedeutung: Gesamt-Bilirubin, direktes Bilirubin, Gesamt-Gallensäuren und Ammoniak.

Zu fünf festgelegten Zeitpunkten nach Beginn der CS-Behandlung wurden jeweils an den extrakorporalen Abnahmestellen vor und nach dem CS-Adsorber Proben für die Studienanalytik entnommen (Extrakorporalabnahmen Prä- und Post-Adsorber: nach Beginn [zehn Minuten nach Einbau von CS], eine, drei, sechs und zwölf Stunden nach Einbau von CS). Die Abnahmemenge am extrakorporalen System betrug maximal 10 ml Blut pro Patienten. Die untersuchten Parameter waren auch hier: Gesamt-Bilirubin, direktes Bilirubin, Gesamt-Gallensäuren und Ammoniak.

Die Blutproben aus dem arteriellen Zugang (Routineparameter) wurden nach Standard in das Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Großhadern geschickt. Das Röhrchen für die Ammoniakbestimmung wurde dabei standardgerecht unmittelbar nach Abnahme bei -4 °C gekühlt, um eine falsch positive Veränderung der Werte zu verhindern. Die Blutproben aus dem extrakorporalen System wurden direkt auf Station ITS 2 für die Einlagerung vorbereitet (siehe nächster Abschnitt).

### 2.1.5 Serumgewinnung und Lagerung

Die Proben für die Studienanalytik von der Prä- und Post-Adsorber Abnahmestelle am extrakorporalen Schlauchsystem wurden unmittelbar nach Entnahme prozessiert. Dafür wurden die Proben für zehn Minuten bei 2000 g mit einer Eppendorf Zentrifuge 5415 D zentrifugiert. Der Überstand jeder Probe wurde pipettiert und jeweils in ein neues Safe-

lock Eppendorfer Tube 1,5 ml gefüllt. Die Tubes mit dem Überstand wurden zehnmal geschwenkt, um das Serum sicher zellfrei zu erhalten.

Anschließend wurde das jeweilige Serum für die späteren Messungen in vier Aliquots aufgeteilt: Für die Parameter Gesamt-Bilirubin, direktes Bilirubin, Gesamt-Gallensäuren und Ammoniak insgesamt 250 µl, für die Differenzierung der speziellen Gallensäuren mittels Batch 100 µl und zur Reserve zwei Aliquots mit je 100 µl. Mithilfe der klinikinternen Studiensoftware des Instituts für Laboratoriumsmedizin wurden pseudonymisierte Etiketten für jedes Aliquot erstellt.

Innerhalb 30 Minuten nach Abnahme erfolgte die vorübergehende Einlagerung des Aliquots auf der Station ITS 2 bei -30 °C. Nach spätestens 24 Stunden wurden alle gesammelten Serumproben in das Institut für Laboratoriumsmedizin gebracht und dort bei -80 °C gelagert. Somit konnte das Serum bis zu der Messung der Leberexkretionswerte stabil gehalten werden.

Bei allen Proben wurde die genaue Uhrzeit der Blutentnahmen im CRF und der Zeitpunkt der Einlagerung im Institut für Laboratoriumsmedizin dokumentiert.

## **2.2 ANALYTIK DER BLUTPROBEN**

Die Proben der Routineparameter aus dem arteriellen Zugang wurden unmittelbar nach Abnahme im Institut für Laboratoriumsmedizin mittels Routinemethoden an Großgeräten nach den Richtlinien der RiliBÄK gemessen.

Die Proben für die Studienanalytik, die aus dem extrakorporalen Schlauchsystem gewonnen wurden, wurden in der Abteilung für Klinische Studien im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Großhadern gemessen. Die Messungen der Proben erfolgten einmal pro Quartal; durch das gleichzeitige Messen aller Proben konnte ein höherer Qualitätsstandard erzielt werden. Die Werte wurden nach Auftauen der Proben in standardisierten Routinemethoden mittels farbfotometrischen Großgeräten nach den Richtlinien der RiliBÄK bestimmt.

Mittels Massenspektrometrie wurden die spezifischen Gallensäuren analysiert. Die Methode zur Messung der spezifischen Gallensäuren ist Teil einer anderen Studie und die gewonnenen Ergebnisse stellen keinen Themenpunkt dieser Doktorarbeit dar.

## **2.3 NIERENERSATZVERFAHREN**

Alle Patienten waren aufgrund eines Nierenversagens auf ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren via eines veno-venösen Highflow-Dreilumen-Katheter der Firma Achim Schulz-Lauterbach angewiesen. Der Stoffaustausch beim Nierenersatzverfahren erfolgt über eine semipermeable Membran; die Transportmechanismen sind je nach Modus Diffusion, Konvektion und Ultrafiltration (120).

Auf den Intensivstationen des Klinikums Großhadern erfolgten die kontinuierlichen Nierenersatzverfahren mit den multiFiltrate Geräten der Firma Fresenius (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland). Die verwendeten Modi waren die kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) mit Citratantikoagulation oder die kontinuierliche veno-venöse Hämodiafiltration (CVVHDF) mit Heparin-Antikoagulation und MultiBic-Lösung. MultiBic ist eine 100% bicarbonatgepufferte Lösung, die bevorzugt bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verwendet wird.

Die verwendeten Dialysefilter der multiFiltrate Geräten (Ultraflux AV 1000S, Oberflächengröße 1,8m<sup>2</sup>) besitzen eine semipermeable Membran, deren Porengröße wasserlösliche Stoffe mit einem Molekulargewicht von 10–30 kDa passieren lässt (121). Die Filtrationsfähigkeit der semipermeablen Membran wird zudem durch den Siebkoeffizienten beeinflusst, der die Barrierefunktion der Dialysemembran beschreibt. Ein Siebkoeffizient von 1 gilt für Stoffe, die die Membran ungehindert durchqueren können; bei 0 ist kein Durchtritt möglich (122). Das Filtrationsspektrum der Dialysefilter beinhaltet grundsätzlich kleine und mittelgroße Substanzen, wie Ammoniak, Harnstoff, Kreatinin und Elektrolyte (123, 124). Es können keine lipophilen und albumingebundenen Stoffe, wie Bilirubin und Gallensäuren, filtriert werden (125, 126).

Die empfohlene Einsatzzeit der multiFiltrate Schlauchsysteme beträgt in der Regel 72 Stunden (124). Bei bereits begonnener Nierenersatztherapie mit nachträglicher Integration des CS-Adsorbers wurde darauf geachtet, dass die Laufzeit des Schlauchsystems bei Studienstart nicht mehr als 60 Stunden betrug. Somit wurde sichergestellt, dass eine aussagekräftige Datenerhebung von zwölf Stunden gewährleistet werden konnte.

## 2.4 SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY II SCORE

Um eine Aussage über die Sterblichkeit treffen zu können, wurde der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) am Tag der CS-Behandlung erhoben.

Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) wurde als Alternative zum APACHE II entwickelt und berechnet auch die Mortalitätswahrscheinlichkeit für den Krankenhausaufenthalt. Der Score setzt sich aus 17 Variablen zusammen: zwölf physiologische Routinemessungen, dem Alter, dem Glasgow Coma Scale, die Art der Zuweisung (elektiv, medizinisch ohne OP, ungeplant chirurgisch) und Informationen über Vorerkrankungen (metastasierendes Karzinom, maligne hämatologisch Erkrankung, AIDS). Der Score wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation berechnet und dann täglich neu erhoben. Je nach Schweregrad wird ein bestimmter Punktwert vergeben; es wird immer der schlechteste Parameter der letzten 24 Stunden betrachtet. Der Score reicht von 0–163 Punkten und mittels einer speziellen Formel wird die Mortalitätsvorhersage von 0–100% ermittelt. Die



Aufnahmediagnose fließt nicht in den Score mit ein (118, 127). Siehe Tabelle 7.2.2 im Anhang.

## 2.5 SOFTWARE UND STATISTISCHE METHODEN

### 2.5.1 Software

Alle erhobenen Daten wurden in einer Datei des Programms *Microsoft® Office Excel 2021* der Microsoft Corporation tabellarisch erfasst. Hiermit erfolgte auch die Quartilsberechnung mittels Quantil.INKL und die Erstellung der Liniendiagramme. *Microsoft® Office PowerPoint 2021* der Microsoft Corporation wurde zum Erstellen der Boxplots verwendet.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm *SPSS® Statistics Version 28* der Firma IBM. Mit *Microsoft® Office Word 2021* der Microsoft Corporation wurde die Arbeit verfasst.

### 2.5.2 Deskriptive Statistik

Um einen Eindruck über die Merkmalsverteilung zu erhalten, wurden der Median, Minimum, Maximum und der Interquartilsabstand (IQR, 25. und 75. Perzentile) für die jeweiligen Parameter angegeben. Für eine gute Übersicht wurden die ermittelten Ergebnisse in tabellarischer Form dargestellt und graphisch als Boxplots präsentiert.

Die Box-Plots stellen in der Mitte den Median dar. Die beiden Quartile (25.–75. Perzentile) begrenzen die Box und präsentieren somit den Bereich, in dem 50% der Messwerte liegen. Die Antennen (Whiskers) stellen das obere und untere Quartil bis zu einer maximalen Ausdehnung vom 1,5-fachen Interquartilsabstand dar. Ausreißer außerhalb der Antennen werden für eine bessere Darstellung der Daten grafisch nicht dargestellt.

Um das indirekte Bilirubin zu erhalten, wurde folgende Rechnung durchgeführt:

- Indirektes Bilirubin = Gesamt-Bilirubin – direktes Bilirubin

Mit Hilfe der relativen Reduktion (RR) wurde die Eliminationsleistung von CS folgendermaßen berechnet (50):

Für die Berechnung der Elimination im extrakorporalen Schlauchsystem wurde die RR Adsorber (%) zwischen den Abnahmestellen Prä- und Post-Adsorber ( $C_{Prä}$ ,  $C_{Post}$ ) zu den gleichen Zeitpunkten berechnet.

- $RR \text{ Adsorber } (\%) = 0 - (100 - ((100 / C_{Prä}) * C_{Post}))$

Für die Berechnung einer Reduktion oder Zunahme der Parameter im arteriellen Blut während der CS-Behandlung wurde die relative Veränderung (%) als Differenz der

Ausgangs- und Endkonzentration ( $C_A$ ,  $C_E$ ) der Routineparameter zwischen den Abnahmezeiten ermittelt.

$$- \text{Relative Veränderung arterielles Blut (\%)} = 0 - (100 - ((100 / C_A) * C_E))$$

Um eine Aussage über eine Elimination von Ammoniak über die semipermeable Membran des Dialysefilters treffen zu können, wurde die RR-Dialysefilter (%) als Differenz der Ausgangs- und Endkonzentration berechnet. Als Ausgangskonzentration wurden die Parameter aus dem arteriellen Blut verwendet ( $C_{\text{art.Blut}}$ ) und zu den zeitgleichen Abnahmezeitpunkten die Ammoniakwerte aus der Prä-Adsorber Abnahmestelle ( $C_{\text{Prä}}$ ) für die Endkonzentration. Da der CS-Adsorber nach dem Dialysefilter in Reihe geschaltet war, widerspiegelt der Prä-Adsorber Ammoniakwert das Post-Dialysefilter Ammoniak. Siehe auch Kapitel 2.1.3, Einbau CytoSorb®-Adsorber, Abbildung 1, Seite 14.

$$- \text{RR Dialysefilter (\%)} = 0 - (100 - ((100 / C_{\text{art.Blut}}) * C_{\text{Prä}}))$$

Zur besseren Übersichtlichkeit wurden die berechneten Reduktionen ebenfalls als Median, Minimum, Maximum, IQR (25. und 75. Perzentile) tabellarisch dargestellt und mit Boxplot und Liniendiagramm graphisch präsentiert.

Signifikante Reduktionen wurden in den Abbildungen gekennzeichnet.

### 2.5.3 Induktive Statistik

Um die Normalverteilung der Parameter zu beurteilen, wurde die Differenz zwischen Prä- und Post-Adsorber-Abnahmestelle oder Ausgangs- und Endkonzentration berechnet. Für diese Ergebnisse wurde ein *Shapiro-Wilk* Test für Normalverteilung durchgeführt; zusätzlich wurden auch die errechneten relativen Reduktionen auf Normalverteilung analysiert. Normalverteilung ist gegeben, wenn der Signifikanzwert ( $p$ -Wert) der jeweiligen Parameter größer als 0.05 ist. Die Normalverteilung war in der Mehrheit der Fälle gegeben.

Der Test auf Normalverteilung bildet eine Grundlage, um parametrische Tests durchführen zu können. Viele Statistiker sehen eine Größe  $n < 30$  Proben als Verletzung der Normalverteilung an und rechnen direkt mit non-parametrischen Tests. Jedoch konnte *Rasch et al.* in Stimulationsstudien zeigen, dass der  $t$ -Test allgemein sehr robust in Fällen ist, in denen kein Vorwissen über eine Normalverteilung verfügbar ist oder eine Verletzung der Normalverteilung angenommen wird. Somit kann laut *Rasch et al.* der  $t$ -Test immer angewandt werden, egal wie groß die Probandengruppe ist (128).

Es wurde auf Grundlage der Aussage nach *Rasch et al.* für die statistischen Auswertungen der  $t$ -Test mit abhängigen Variablen durchgeführt. Es erfolgte die

einseitige  $p$ -Wert-Testung. Ein  $p$ -Wert von  $\leq 0.05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

Für den Parameter Albumin konnte bei einer Stichprobengröße von nur fünf Patienten kein Test auf Normalverteilung nach *Shapiro-Wilk-Test* durchgeführt werden. Somit wurde für Albumin bei abhängigen Variablen der *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test* gewählt. Zum Erhalt des einseitigen  $p$ -Werts wurde der analysierte zweiseitige  $p$ -Wert durch 2 geteilt.

Für die Variable Noradrenalin wurde der  $t$ -Test mit abhängigen Variablen zu Ermittlung der Signifikanz verwendet.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 PATIENTENDATENANALYSE

#### 3.1.1 Demographische Parameter

Insgesamt wurden 13 kritisch kranke Patienten mit ALV in die durchgeführte Beobachtungsstudie eingeschlossen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der CS-Behandlung lag bei 57 Jahren. Der CS-Adsorber wurde im Median 15 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation eingebaut. Bei zwei Patienten konnte aufgrund vorzeitigen Clotten des Adsorbers nur für sechs Stunden Daten erhoben werden.

Der Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation war bei fünf Patienten eine Lebertransplantation, bei vier Patienten ARDS bei Covid-Infektion, bei zwei Patienten eine Sepsis bei Cholangitis und jeweils ein Patient wurde wegen Nachblutung bei herzchirurgischer Revision bei Infektion einer Aortenbogenprothese und Nachblutung bei Lungentransplantation auf die Intensivstation aufgenommen. Zum ALV kam es in absteigender Reihenfolge durch: Sekundär sklerosierende Cholangitis (31%, vier Patienten), hypoxisches Leberversagen (23%, drei Patienten), septisches Multiorganversagen (23%, drei Patienten), Abstoßung des Lebertransplantats (15 %, zwei Patienten) und medikamentös-toxische Genese (8%, ein Patient). Zehn Patienten (77%) sind im Krankenhaus, während des Aufenthalts auf Intensivstation, verstorben.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die demographischen Parameter.

Tabelle 3: Demographische Parameter der Patienten

	Anzahl n (%)	Median	IQ- Range
Patienten	13 (100)	-	-
Männlich	8 (62)	-	-
Alter (Jahre)	-	57	37–66
Größe (cm)	-	165	162–178
Gewicht (kg)	-	74	57–83
SAPS II Score (am Therapietag)	-	82	70–88
ECMO	2 (15)	-	-
CVVHD	9 (69)	-	-
CVVHDF mit MultiBic Lösung	4 (31)	-	-
Einbau von CS nach ITS-Liegedauer (Tage)	-	15	7–36
ITS-Liegedauer gesamt (Tage)	-	60	40–69

## 3.2 STUDIENPARAMETER IM VERLAUF DER BEHANDLUNG

Für die Studie wurden Gesamt-Bilirubin, direktes Bilirubin, Gesamt-Gallensäuren und Ammoniak im arteriellen Blut und am extrakorporalen Schlauchsystem bestimmt. Indirektes Bilirubin wurde anschließend durch Berechnung ermittelt.

### 3.2.1 Gesamt-Bilirubin

#### 3.2.1.1 Gesamt-Bilirubin extrakorporal vor und nach dem CytoSorb®-Adsorber

Es konnte eine signifikante ( $p < 0.01$ ) Elimination von Gesamt-Bilirubin innerhalb des Adsorbers zu jedem definierten Zeitpunkt festgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt Gesamt-Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem Adsorber im extrakorporalen Schlauchsystem zu den jeweiligen Messzeiten. Nach Erheben dieser Werte wurde die Adsorptionsleistung des CS-Adsorbers mit Hilfe der Rechnung für die RR (%) berechnet (RR Adsorber). In Abbildung 2 werden die tabellarisch gelisteten Werte vor und nach dem Adsorber anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 4: Veränderung der Parameter für Gesamt-Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Gesamt-Bilirubin Prä-Adsorber Median (mg/dl) [min; max]	Gesamt-Bilirubin Post-Adsorber Median (mg/dl) [min; max]	RR Adsorber Median (%) [min; max]	$p$ -Wert
Nach Beginn, n=13	11,0 [9,1; 18,9]	7,3 [6,6; 14,2]	-34 [-11; -42]	< 0.001*
1h, n=13	10,3 [8,2; 15,9]	9,0 [7,4; 14,8]	-11 [-6; -17]	< 0.001*
3h, n=13	10,0 [7,4; 15,2]	9,2 [7,2; 14,6]	-8 [-2; -17]	< 0.001*
6h, n=13	10,1 [7,0; 14,8]	9,6 [6,4; 13,7]	-6 [-1; -13]	< 0.001*
12h, n=11	9,7 [7,4; 15,1]	9,3 [7,3; 14,4]	-3 [-1; -11]	0.006*

Hinweis: Nach Beginn: zehn Minuten nach Einbau von CS

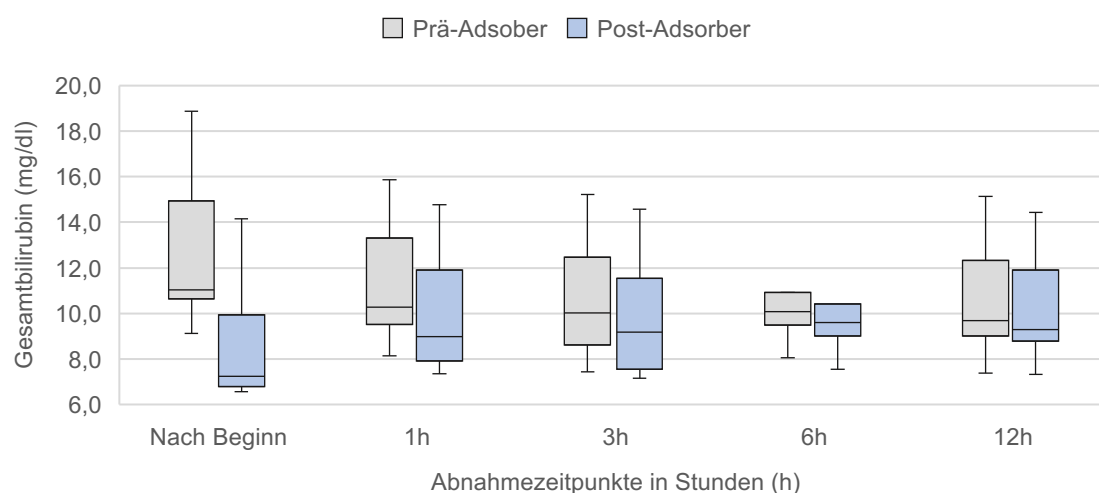


Abbildung 2: Gesamt-Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem

Die erhobenen Werte für die RR (%) werden in der nachfolgenden Abbildung 3 grafisch mittels Liniendiagramm dargestellt. Eine Linie entspricht den errechneten Werten pro Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraums. Zehn Minuten nach Beginn lag die mediane Elimination bei -34% (IQR: -28; -37%) und nach einer Stunde bei -11% (IQR: -10; -16%). Nach drei Stunden sank sie im Median auf -8% (IQR: -4; -8%). Nach sechs Stunden betrug die Reduktion im Median -6 % (IQR: -5; -7%) und nach zwölf Stunden lag sie im Median nur noch bei -3% (IQR: -2; -4%). Die RR war zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0.01$ ).

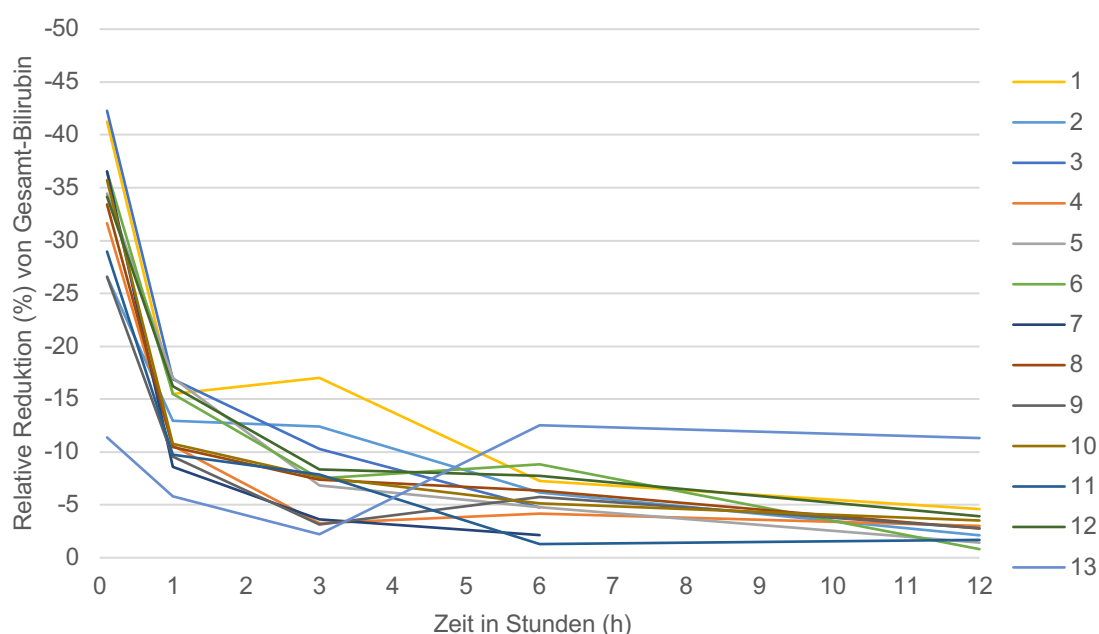


Abbildung 3: Relative Reduktion (%) von Gesamt-Bilirubin innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13)

### 3.2.1.2 Gesamt-Bilirubin im arteriellen Blut

Die extrakorporale Elimination über zwölf Stunden Laufzeit spiegelte sich in einer signifikanten ( $p < 0.001$ ) Reduktion von Gesamt-Bilirubin im arteriellen Blut wider (Normwert:  $< 1,2$  mg/dl).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert bei 13,6 mg/dl (IQR: 11,5; 18,4 mg/dl), nach sechs Stunden reduzierte sich Gesamt-Bilirubin im Median auf 9,6 mg/dl (IQR: 8,9; 11,0 mg/dl). Am Ende der Behandlung lag nach zwölf Stunden der Wert im Median bei 9,3 mg/dl (IQR: 8,7; 11,9 mg/dl).

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Konzentrationen von Gesamt-Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die mediane relative Veränderung (%) von Gesamt-Bilirubin im arteriellen Blut berechnet. In Abbildung 4 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 5: Veränderung der Parameter für Gesamt-Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Gesamt-Bilirubin Arteriell Blut Median (mg/dl) [min; max]	Relative Veränderung Arteriell Blut Median (%) [min; max]	$p$ -Wert
<b>Vor Beginn, n=13</b>	13,6 [10,7; 19,5]	-	-
<b>6h, n=13</b>	9,6 [6,8; 14,0]	<b>Vor Beginn/6h: -26 [-15; -52]</b>	<b>&lt; 0.001*</b>
<b>12h, n=11</b>	9,3 [7,5; 15,7]	<b>6h/12h: +2 [-6; +12]</b>	<b>0.130</b>
		<b>Vor Beginn/12h: -24 [-8; -55]</b>	<b>&lt; 0.001*</b>

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

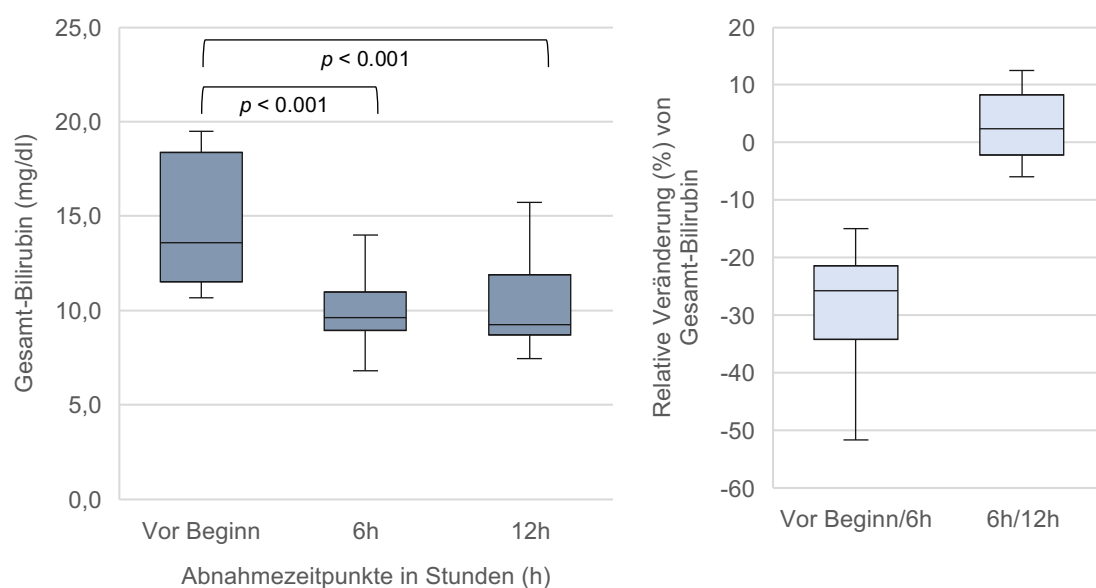


Abbildung 4: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von Gesamt-Bilirubin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigte sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Innerhalb des Zeitraums vor Beginn vs. sechs Stunden Laufzeit konnte initial eine mediane Reduktion von -26 % ( $p < 0.001$ , IQR: -21, -34%) beobachtet werden. Im Vergleich sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich keine signifikante Reduktion ( $p = 0.130$ ); die mediane relative Veränderung betrug +2% (IQR: -3; +7).

Insgesamt betrug die Reduktion von Gesamt-Bilirubin vor Beginn vs. zwölf Stunden im Median -24% ( $p < 0.001$ , IQR: -20; -34%).

### 3.2.2 Direktes Bilirubin

#### 3.2.2.1 Direktes Bilirubin extrakorporal vor und nach dem CytoSorb®-Adsorber

Es konnte eine signifikante ( $p < 0.01$ ) Elimination von direktem Bilirubin innerhalb des Adsorbers zu jedem definierten Zeitpunkt festgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt die erhobenen Parameter (mg/dl) von direktem Bilirubin vor und nach dem Adsorber im extrakorporalen Schlauchsystem zu den jeweiligen Messzeiten. Nach Erheben der Werte wurde die Adsorptionsleistung des Adsorbers mit Hilfe der Rechnung für die mediane RR (%) berechnet (RR Adsorber). In Abbildung 5 werden die tabellarisch gelisteten Werte vor und nach dem Adsorber anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 6: Veränderung der Parameter für direktes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Direktes Bilirubin Prä-Adsorber Median (mg/dl) [min; max]	Direktes Bilirubin Post-Absorber Median (mg/dl) [min; max]	RR Adsorber Median (%) [min; max]	$p$ -Wert
<b>Nach Beginn, n=13</b>	10,2 [3,0; 15,6]	6,7 [1,8; 11,6]	-31 [-10; -46]	< 0.001*
<b>1h, n=13</b>	9,5 [2,4; 13,5]	8,4 [2,0; 12,3]	-12 [-4; -16]	< 0.001*
<b>3h, n=13</b>	8,7 [1,8; 13,1]	8,5 [1,7; 12,6]	-7 [-2; -16]	< 0.001*
<b>6h, n=13</b>	9,0 [2,2; 12,6]	8,5 [2,0; 12,0]	-6 [-9; +2]	< 0.001*
<b>12h, n=11</b>	9,0 [2,1; 13,0]	8,7 [2,1; 12,3]	-2 [-1; -10]	0.007*

Hinweis: Nach Beginn: zehn Minuten nach Einbau von CS

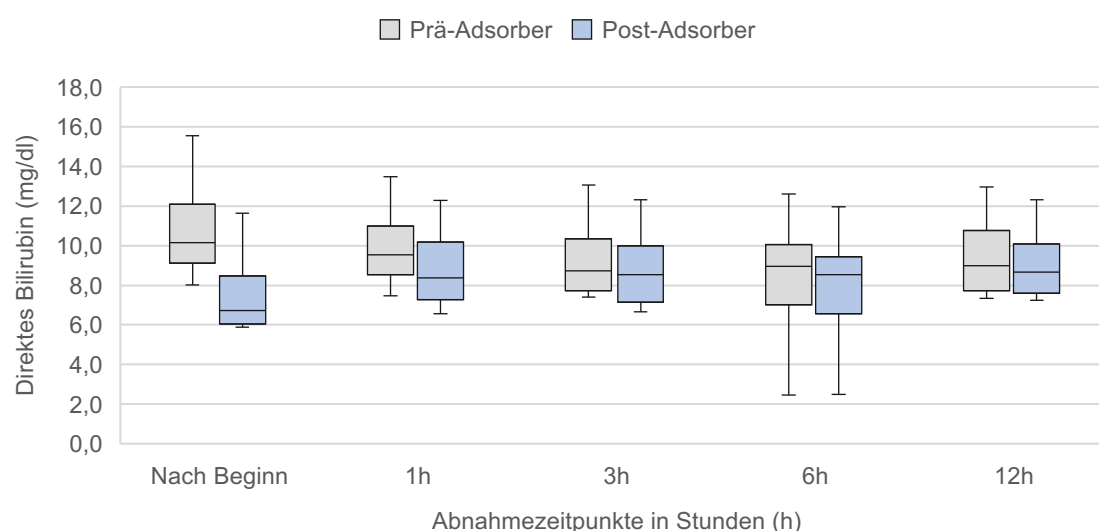


Abbildung 5: Direktes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem

Die erhobenen Werte für die RR werden in der nachfolgenden Abbildung 6 grafisch mittels Liniendiagramm dargestellt. Eine Linie entspricht den errechneten Werten pro Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraums. Zehn Minuten nach Beginn lag die



mediane Elimination bei -31% (IQR: -27; -37%) und nach einer Stunde bei -12 % (IQR: -10; -15%). Drei Stunden nach Beginn sank die Reduktion im Median auf -7% (IQR: -4; -9). Nach sechs Stunden betrug die mediane Reduktion -6% (IQR: -4; -6%) und nach zwölf Stunden lag diese nur noch bei -2% (-2; -4%). Die RR war zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0.01$ ).

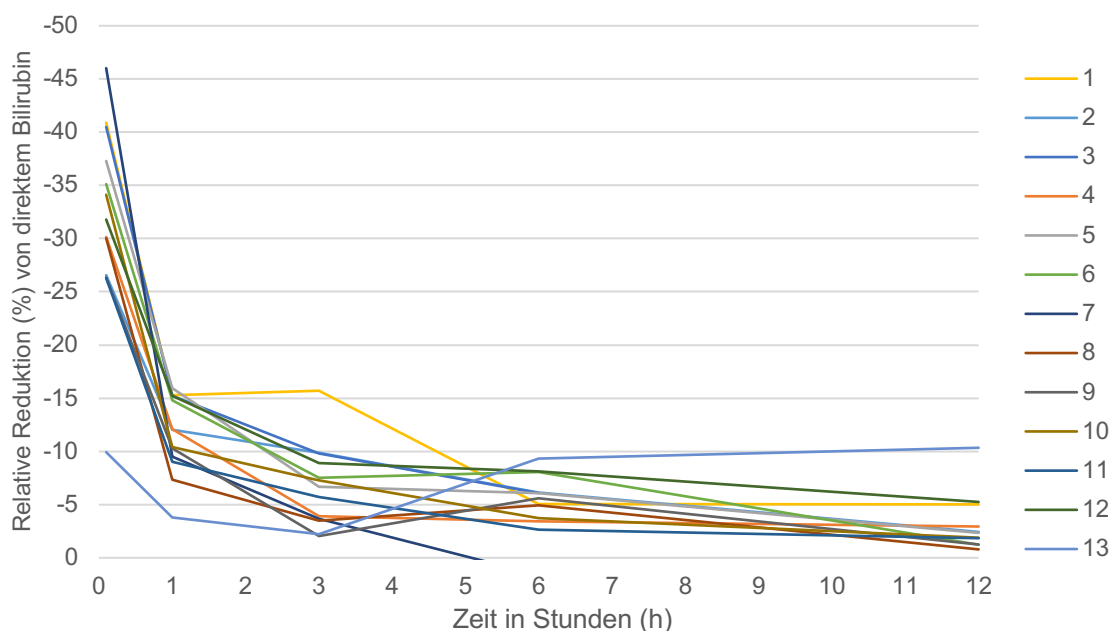


Abbildung 6: Relative Reduktion (%) von direktem Bilirubin innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13)

### 3.2.2.2 Direktes Bilirubin im arteriellen Blut

Die extrakorporale Elimination über zwölf Stunden Laufzeit spiegelte sich in einer signifikanten Reduktion ( $p < 0.001$ ) von direktem Bilirubin im arteriellen Blut wider (Normwert:  $< 0.2$  mg/dl).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert bei 12,4 mg/dl (IQR 10,2; 14,9 mg/dl), nach sechs Stunden reduzierte sich das direkte Bilirubin im Median auf 8,7 mg/dl (IQR: 7,1; 9,9 mg/dl). Am Ende der Behandlung lag nach zwölf Stunden Laufzeit der Wert für das direkte Bilirubin im Median bei 8,6 mg/dl (IQR: 7,6; 10,2 mg/dl).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Konzentrationen von direktem Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die mediane relative Veränderung (%) von direktem Bilirubin im arteriellen Blut berechnet. In Abbildung 7 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 7: Veränderung der Parameter für direktes Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Direktes Bilirubin Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	$p$ -Wert
	Median (mg/dl) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Vor Beginn, n=13</b>	12,4 [3,2; 16,4]	-	-
<b>6h, n=13</b>	8,7 [2,1; 12,1]	<b>Vor Beginn/6h: -27 [-14; -47]</b>	<b>&lt; 0.001*</b>
<b>12h, n=11</b>	8,6 [2,2; 13,4]	<b>6h/12h: +2 [-6; +10]</b>	<b>0.176</b>
		<b>Vor Beginn/12h: -26 [-15; -50]</b>	<b>&lt; 0.001*</b>

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

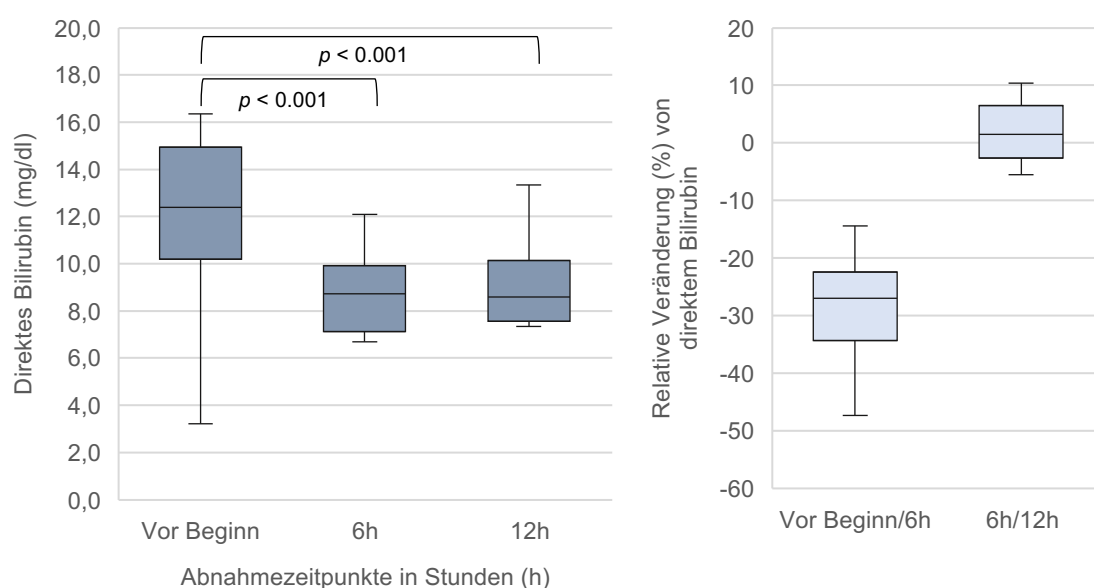


Abbildung 7: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von direktem Bilirubin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Innerhalb des Zeitraums vor Beginn vs. sechs Stunden Laufzeit konnte initial eine mediane Reduktion von -27% ( $p < 0.001$ , IQR: -22; -34%) beobachtet werden. In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich keine signifikante Reduktion ( $p = 0.176$ ); die mediane relative Veränderung betrug +2% (IQR: -3; +7%).

Insgesamt war die Reduktion von Gesamt-Bilirubin vor Beginn vs. zwölf Stunden im Median -26% ( $p < 0.001$ , IQR: -20; -33%).

### 3.2.3 Indirektes Bilirubin

#### 3.2.3.1 Indirektes Bilirubin extrakorporal vor und nach dem CytoSorb®-Adsorber

Es konnte eine signifikante ( $p < 0.05$ ) Elimination von indirektem Bilirubin innerhalb der Kartusche zu jedem definierten Zeitpunkt festgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt die erhobenen Parameter von indirektem Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem Adsorber im extrakorporalen Schlauchsystem zu den jeweiligen Messzeiten. Nach Erheben der Werte wurde die Adsorptionsleistung des Adsorbers mit Hilfe der Rechnung für die mediane RR (%) berechnet (RR Adsorber). In Abbildung 8 werden die tabellarisch gelisteten Werte vor und nach dem Adsorber anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 8: Veränderung der Parameter für indirektes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Indirektes Bilirubin Prä-Adsorber	Indirektes Bilirubin Post-Adsorber	RR Adsorber	$p$ -Wert
	Median (mg/dl) [min; max]	Median (mg/dl) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Nach Beginn, n=13</b>	1,4 [0,5; 7,8]	0,8 [0,1; 5,2]	-48 [-18; -69]	< 0.001*
<b>1h, n=13</b>	1,3 [0,2; 7,2]	1,1 [0,1; 5,9]	-17 [-45; +25]	0.002*
<b>3h, n=13</b>	1,4 [0,1; 6,1]	1,0 [0,1; 5,7]	-8 [-28; +8]	0.001*
<b>6h, n=13</b>	1,1 [0,1; 8,0]	1,1 [0,1; 7,6]	-7 [-55; +16]	0.010*
<b>12h, n=11</b>	1,2 [0,1; 8,3]	1,2 [0,1; 8,2]	-2 [-26; +60]	0.031*

Hinweis: Nach Beginn: zehn Minuten nach Einbau von CS

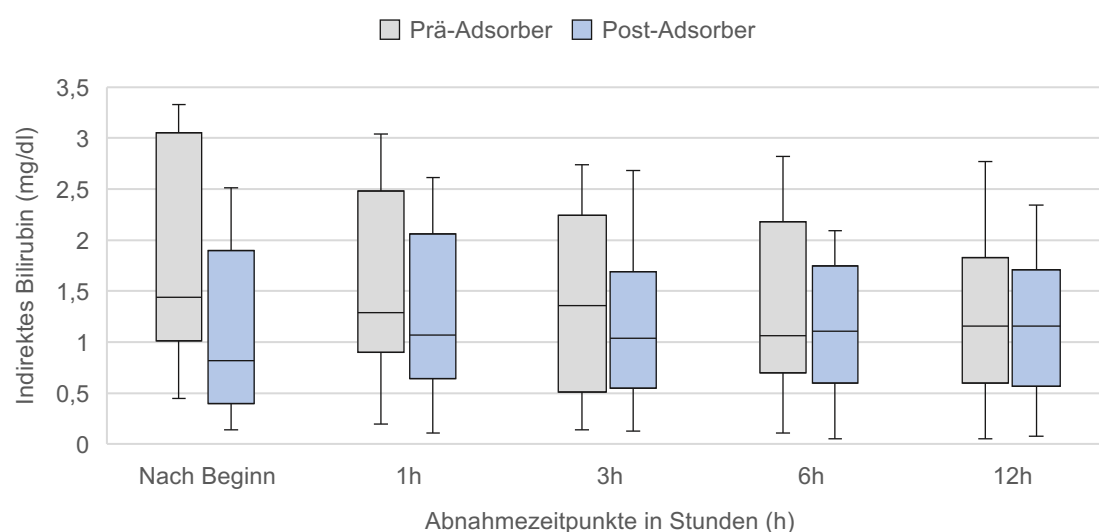


Abbildung 8: Indirektes Bilirubin (mg/dl) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem

Die erhobenen Werte für die RR (%) werden in der nachfolgenden Abbildung 9 grafisch mittels Liniendiagramm dargestellt. Eine Linie entspricht den errechneten Werten pro Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraums. Zehn Minuten nach Beginn lag die mediane Elimination bei -48% (IQR: -30; -57%), nach einer Stunde bei -17% (IQR: -14; -25%). Im Verlauf sank die Reduktion nach drei Stunden im Median auf -8% (IQR: -4; -20%). Nach sechs Stunden betrug die mediane Reduktion -7 % (IQR: -4; -20%) und nach zwölf Stunden lag sie nur noch bei -2% (-13; 0%). Die RR war zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0.05$ ).

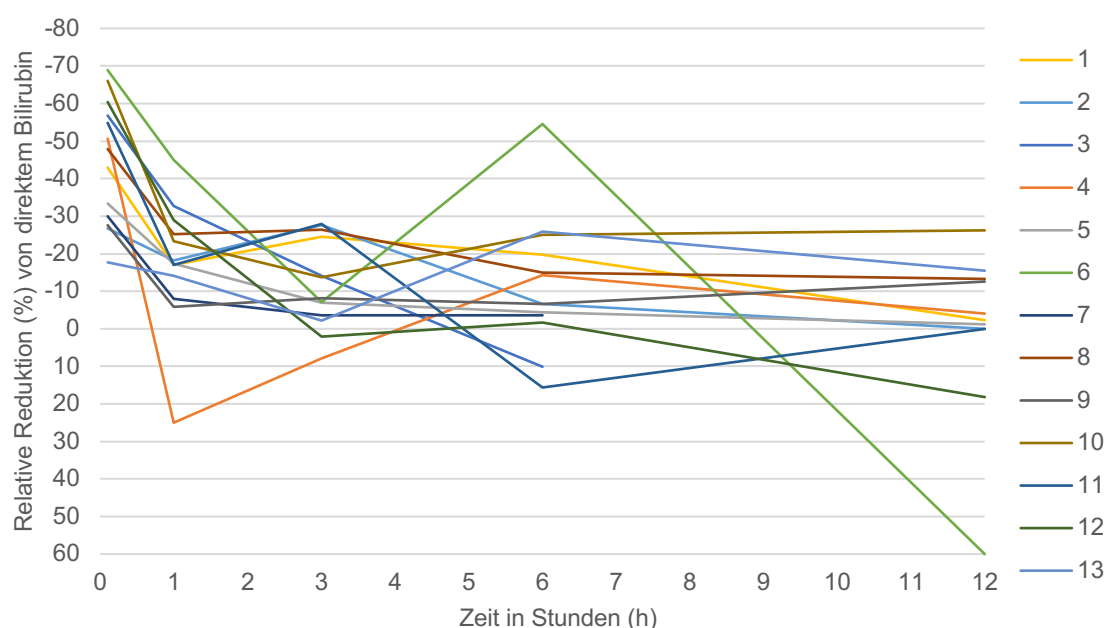


Abbildung 9: Relative Reduktion (%) von indirektem Bilirubin innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13)

### 3.2.3.2 Indirektes Bilirubin im arteriellen Blut

Die extrakorporale Elimination über 12 Stunden Laufzeit spiegelte sich in einer signifikanten Reduktion ( $p = 0.003$ ) von indirektem Bilirubin im arteriellen Blut wider (Normwert:  $< 1.0$  mg/dl).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert bei 2,0 mg/dl (IQR: 1,6; 3,6 mg/dl), nach sechs Stunden reduzierte sich das indirekte Bilirubin im Median auf 1,1 mg/dl (IQR: 0,6; 1,9 mg/dl). Am Ende der Behandlung lag nach zwölf Stunden Laufzeit der Wert für das indirekte Bilirubin im Median bei 1,1 mg/dl (IQR: 0,6; 1,8 mg/dl).

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt die Konzentrationen von indirektem Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die mediane relative Veränderung (%) von indirektem Bilirubin im Blut berechnet. In Abbildung 10 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 9: Veränderung der Parameter für indirektes Bilirubin (mg/dl) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Indirektes Bilirubin Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	$p$ -Wert
	Median (mg/dl) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Vor Beginn, n=13</b>	2,0 [0,6; 8,3]	-	-
<b>6h, n=13</b>	1,1 [0,1; 7,7]	<b>Vor Beginn/6h: -40 [-82; +9]</b>	<b>&lt; 0.001*</b>
<b>12h, n=11</b>	1,1 [0,1; 8,4]	<b>6h/12: +2 [-12; +25]</b>	<b>0.114</b>
		<b>Vor Beginn/12h: -47 [-82; +13]</b>	<b>0.003*</b>

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

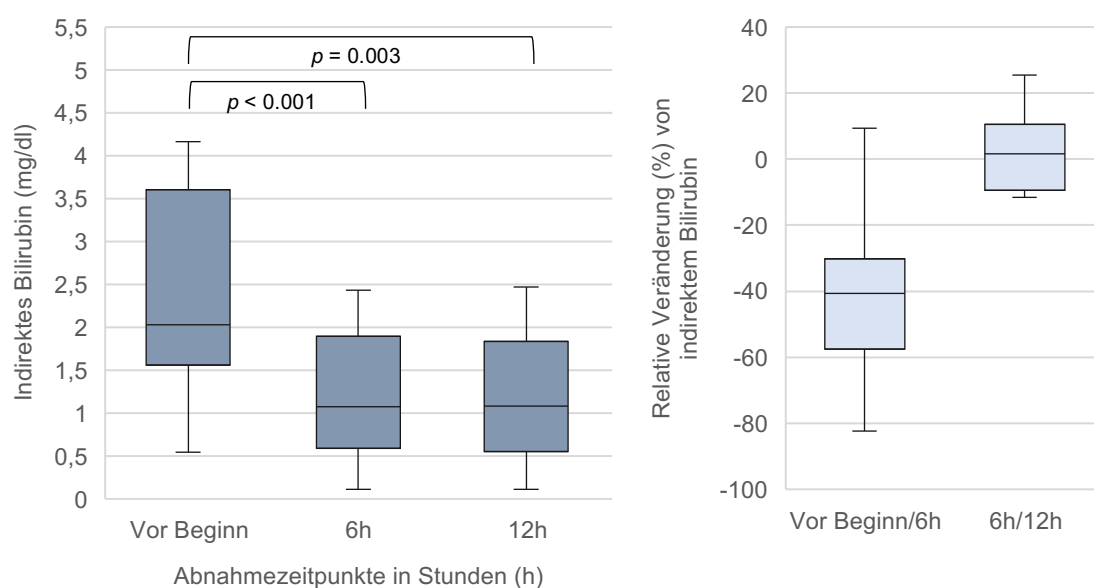


Abbildung 10: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von indirektem Bilirubin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigte sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Innerhalb des Zeitraums vor Beginn vs. sechs Stunden Laufzeit konnte initial eine mediane Reduktion von -40 % ( $p < 0.001$ ; IQR: -33; -54%) beobachtet werden. In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich keine signifikante Reduktion ( $p = 0.144$ ), die mediane relative Veränderung betrug +2% (IQR: -10; +10%). Insgesamt betrug die Reduktion im arteriellen Blut von indirektem Bilirubin im Zeitraum vor Start vs. zwölf Stunden Laufzeit im Median -47% ( $p = 0.003$ , IQR: -26; -65%).

Bei zwei Patienten waren die Parameter für das indirekte Bilirubin vor Start im arteriellen Blut nicht erhöht. Es wurden die Rechnungen exklusive der normwertigen Probanden wiederholt. Am extrakorporalen System betrug die mediane Reduktion zu den Abnahmezeitpunkten: -50%; -17%, -8%; -7% und -2% ( $p < 0.05$ ;  $n=11$ ). Im arteriellen Blut waren die medianen Parameter an den Abnahmezeitpunkten: 2,43 mg/dl, 1,35 mg/dl und 1,24 mg/dl. Es zeigten sich vergleichbare relative Veränderungen: Vor Beginn vs. sechs Stunden -40% ( $p < 0.001$ ; IQR: -35, -54%;  $n=11$ ), sechs vs. zwölf Stunden +2%

( $p = 0.121$ ; IQR: -11; +13%;  $n=9$ ) und für die gesamte Laufzeit vor Beginn vs. zwölf Stunden -47% ( $p = 0.003$ ; IQR: -31; -59%;  $n=9$ ).

### 3.2.4 Gesamt-Gallensäuren

#### 3.2.4.1 Gesamt-Gallensäuren extrakorporal vor und nach dem CytoSorb®-Adsorber

Es konnte eine signifikante ( $p < 0.01$ ) Elimination der Gesamt-Gallensäuren innerhalb der Kartusche zu jedem definierten Zeitpunkt festgestellt werden.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt die Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem Adsorber im extrakorporalen Schlauchsystem zu den jeweiligen Messzeiten. Nach Erheben der Werte wurde die Adsorptionsleistung des Adsorbers mit Hilfe der Rechnung für die mediane RR (%) berechnet (RR Adsorber). In Abbildung 11 werden die tabellarisch gelisteten Werte vor und nach dem Adsorber anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 10: Veränderung der Parameter für Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Gallensäuren Prä-Adsorber	Gallensäuren Post-Adsorber	RR Adsorber	$p$ -Wert
	Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Nach Beginn, n=13</b>	43,1 [23,2; 154,5]	7,8 [2,3; 66,0]	-88 [-26; -93]	<0.001*
<b>1 h, n=13</b>	38,9 [19,3; 124,4]	19,7 [10,4; 93,8]	-45 [-11; -63]	<0.001*
<b>3 h, n=13</b>	38,9 [21,8; 133,6]	27,3 [12,9; 98,4]	-27 [-4; -41]	<0.001*
<b>6 h, n=13</b>	33,1 [15,9; 126,6]	27,4 [12,2; 112,0]	-17 [0; -26]	<0.001*
<b>12 h, n=11</b>	41,0 [14,5; 111,7]	34,5 [12,6; 99,9]	-9 [-1; -20]	0.004*

Hinweis: Nach Beginn: zehn Minuten nach Einbau von CS

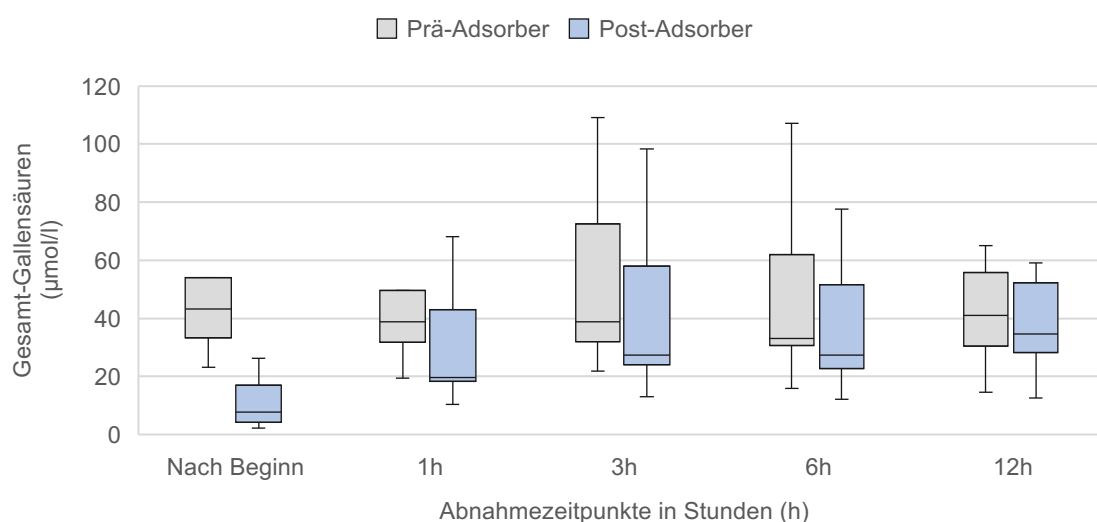


Abbildung 11: Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem

Die erhobenen Werte für die RR werden in der nachfolgenden Abbildung 12 grafisch mittels eines Liniendiagramms dargestellt. Eine Linie entspricht den errechneten Werten pro Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraums. Zehn Minuten nach Beginn lag die mediane Elimination bei -88% (IQR: -64; -90%), nach einer Stunde bei -45% (IQR: -29; -49%). Drei Stunden nach Einbau sank die Reduktion im Median auf -27% (IQR: -17; -34%). Nach sechs Stunden betrug die mediane Elimination noch -17% (IQR: -12; -24%) und nach zwölf Stunden sank die Reduktion weiter auf -9% (IQR: -5; -15%). Die RR war zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0.01$ ).

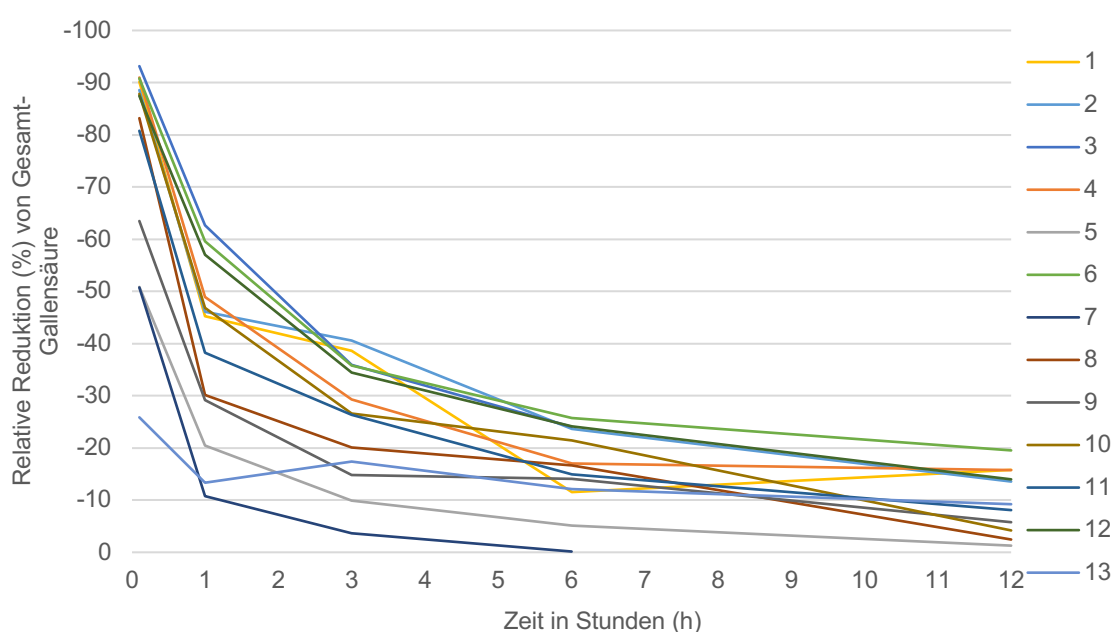


Abbildung 12: Relative Reduktion (%) von Gesamt-Gallensäuren innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13)

### 3.2.4.2 Gesamt-Gallensäuren im arteriellen Blut

Die extrakorporale Elimination spiegelte sich in einer signifikanten Reduktion ( $p = 0.01$ ) von Gesamt-Gallensäuren im arteriellen Blut wider (Normwert  $\leq 10,0 \mu\text{mol/l}$ ).

Vor Beginn der Behandlung lag der Wert für die Gesamt-Gallensäuren im Median bei  $55,2 \mu\text{mol/l}$  (IQR:  $41,4; 59,6 \mu\text{mol/l}$ ). Nach sechs Stunden Laufzeit waren die Gesamt-Gallensäuren im Median bei  $34,6 \mu\text{mol/l}$  (IQR:  $30,8; 59,7 \mu\text{mol/l}$ ), nach zwölf Stunden Laufzeit lag der Wert für die Gesamt-Gallensäuren im Median bei  $42,3 \mu\text{mol/l}$  (IQR:  $31,1; 56,7 \mu\text{mol/l}$ ).

Die nachfolgende Tabelle 11 zeigt die Konzentrationen von Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von Gesamt-Gallensäuren im arteriellen Blut berechnet. In Abbildung 13 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 11: Veränderung der Parameter für Gesamt-Gallensäuren ( $\mu\text{mol/l}$ ) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Gesamt-Gallensäuren Arteriell Blut Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Relative Veränderung Arteriell Blut Median (%) [min; max]	p-Wert
<b>Vor Beginn, n=13</b>	55,2 [27,3; 157,4]	-	-
<b>6h, n=13</b>	34,6 [16,4; 128,7]	<b>Vor Beginn/6h: -29 [-57; +95]</b>	<b>0.011*</b>
<b>12h, n=11</b>	42,3 [14,8; 115,8]	<b>6h/12h: -6 [-24; +50]</b>	<b>0.099</b>
		<b>Vor Beginn/12h: -30 [-66; +48]</b>	<b>0.010*</b>

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

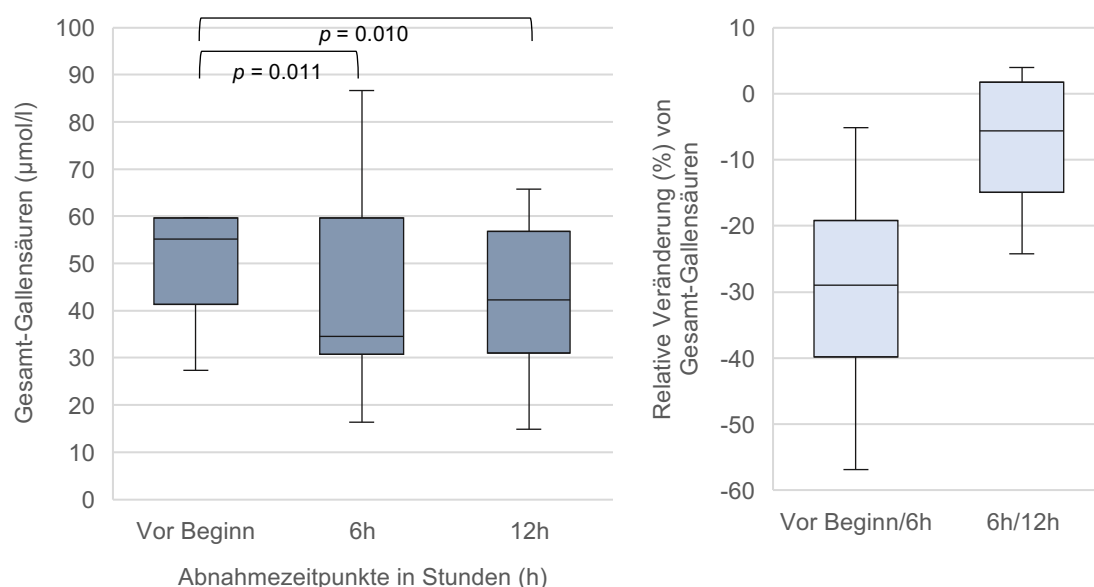


Abbildung 13: Gemessene Parameter (mg/dl) und relative Veränderung (%) von Gesamt-Gallensäuren im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Im Zeitraum vor Start vs. sechs Stunden konnte initial eine mediane Reduktion von -29 % ( $p = 0.011$ , IQR: -19; -40%) beobachtet werden. In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich keine signifikante Reduktion ( $p = 0.099$ ). Die mediane relative Veränderung betrug -6% (IQR: -15; +2%).

Insgesamt war die Reduktion der Gesamt-Gallensäuren für den Zeitraum vor Start vs. zwölf Stunden im Median -30% ( $p = 0.010$ , IQR: -26; -37%).



### 3.2.5 Ammoniak

#### 3.2.5.1 Ammoniak extrakorporal vor und nach dem CytoSorb®-Adsorber

Es konnte zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Elimination von Ammoniak innerhalb der Kartusche festgestellt werden. Nach einer und nach zwölf Stunden Laufzeit konnten Post-Adsorber signifikant höhere Ammoniakspiegel als Prä-Adsorber detektiert werden.

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt die erhobenen Parameter für Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem Adsorber im extrakorporalen Schlauchsystem zu den jeweiligen Messzeiten. Nach Erheben dieser Werte wurde die Adsorptionsleistung des CS-Adsorbers mit Hilfe der Rechnung für die RR (%) berechnet (relative Veränderung Adsorber). In Abbildung 14 werden die tabellarisch gelisteten Werte vor und nach dem Adsorber anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 12: Veränderung der Parameter für Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Ammoniak Prä-Adsorber Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Ammoniak Post-Adsorber Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Relative Veränderung Adsorber Median (%) [min; max]	<i>p</i> -Wert
Nach Beginn, n=13	33,0 [10,7; 210,8]	30,7 [30,7; 206,2]	-4 [-28; +18]	0.381
1 h, n=13	33,3 [9,1; 201,9]	44,4 [10,9; 202,7]	+11 [0; +37]	< 0.001*
3 h, n=13	40,9 [9,2; 244,5]	39,5 [13,0; 258,0]	+5 [-33; +42]	0.178
6 h, n=13	38,7 [12,8; 244,0]	42,8 [10,7; 237,7]	+12 [-18; +47]	0.240
12 h, n=11	37,3 [10,4; 228,8]	39,5 [11,8; 233,9]	+14 [-9; +26]	0.003*

Hinweis: Nach Beginn: zehn Minuten nach Einbau von CS

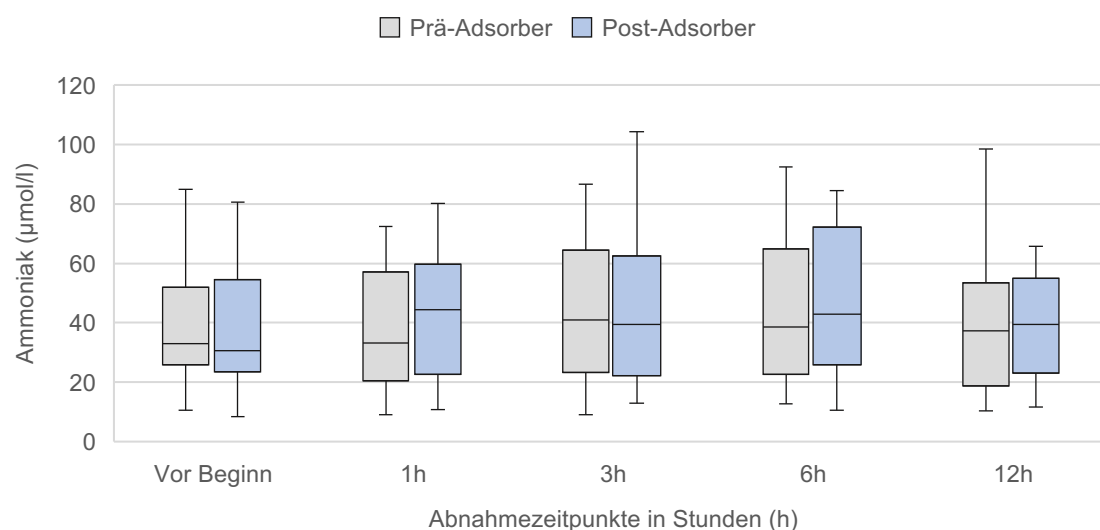


Abbildung 14: Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem CS-Adsorber zu den jeweiligen Abnahmezeitpunkten in Stunden (h) am extrakorporalen Schlauchsystem

Die erhobenen Werte für die relative Veränderung (%) werden in der nachfolgenden Abbildung 15 grafisch mittels Liniendiagramm dargestellt. Eine Linie entspricht den errechneten Werten pro Patienten im Laufe des Beobachtungszeitraums. Zehn Minuten nach Beginn war die mediane Elimination nicht signifikant und lag bei -4% (IQR: -8; +5%). Nach einer Stunde war die mediane Elimination signifikant und war +11% ( $p < 0.001$ ; IQR: +8; +20%). Zum Abnahmezeitpunkt drei Stunden betrug die relative Veränderung im Median bei +5% (IQR: -3; +21%) und nach sechs Stunden war sie +12% (IQR: -8; +15%); diese Änderungen waren nicht signifikant. Nach zwölf Stunden war die mediane Veränderung signifikant und betrug +14% ( $p < 0.003$ ; IQR: +6; +20%).

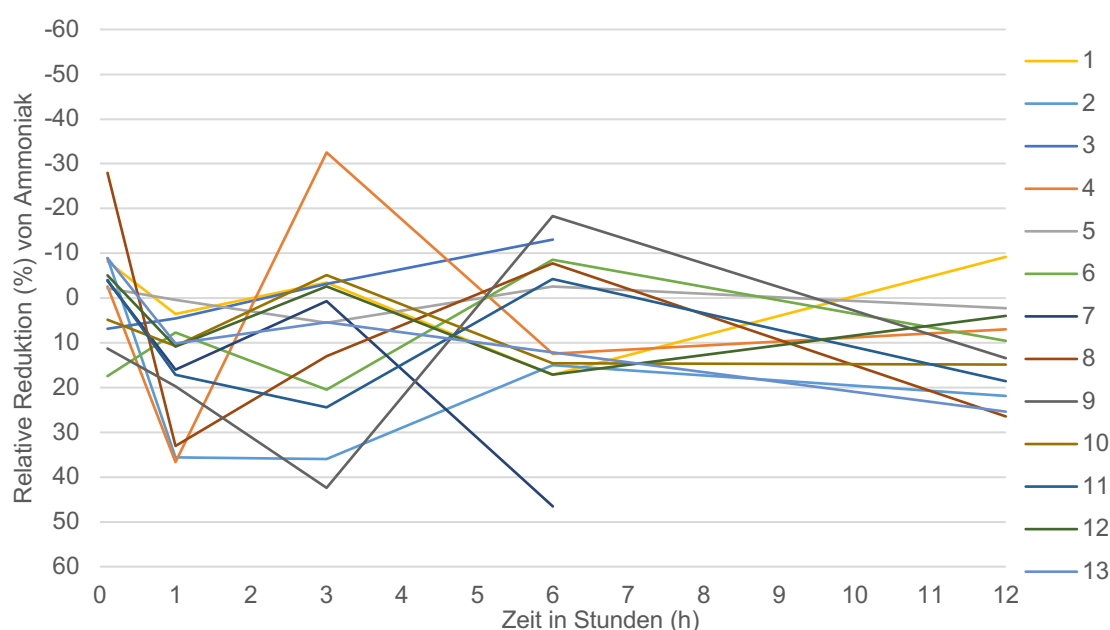


Abbildung 15: Relative Reduktion (%) von Ammoniak innerhalb der CS-Kartusche während des gesamten Beobachtungszeitraums in Stunden (h) pro Patienten (1-13)

Es lagen bei fünf Patienten zu Beginn normwertige Ammoniakwerte vor, weshalb eine Analyse exklusive der normwertigen Patienten durchgeführt wurde. Die Ergebnisse für die extrakorporale Elimination waren ähnlich: Am extrakorporalen System betrug die mediane Reduktion ( $n=8$ ) zu den Abnahmezeitpunkten: -4%; +10%, -1%; +5% und +6%, die signifikanten Veränderungen wurden für die gleichen Abnahmezeitpunkte detektiert.

### 3.2.5.2 Ammoniak im arteriellen Blut

Im arteriellen Blut kam es trotz fehlender Adsorption innerhalb der Kartusche zu einer signifikanten Reduktion ( $p < 0.05$ ) von Ammoniak (Normwert 16–53  $\mu\text{mol/l}$ ).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert bei 71,7  $\mu\text{mol/l}$  (IQR: 44,1; 122,6  $\mu\text{mol/l}$ ), nach sechs Stunden reduzierte sich Ammoniak im Median auf 59,9  $\mu\text{mol/l}$  (IQR: 37,8; 85,7  $\mu\text{mol/l}$ ). Am Ende der Behandlung lag nach zwölf Stunden der Wert bei 56,8  $\mu\text{mol/l}$  im Median (IQR: 33,5; 77,4  $\mu\text{mol/l}$ ).

Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt die Konzentrationen von Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von Ammoniak im arteriellen Blut berechnet. In Abbildung 16 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

Tabelle 13: Veränderung der Parameter für Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Ammoniak Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	p-Wert
	Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Vor Beginn, n=13</b>	71,7 [22,6; 333,3]	-	-
<b>6h, n=13</b>	59,9 [22,5; 340,0]	<b>Vor Beginn/6h: -6 [-34; +22]</b>	<b>0.037*</b>
<b>12h, n=11</b>	56,8 [17,6; 324,8]	<b>6h/12h: -1 [-23; +15]</b>	<b>0.377</b>
		<b>Vor Beginn/12h: -6 [-35; +1]</b>	<b>0.023*</b>

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

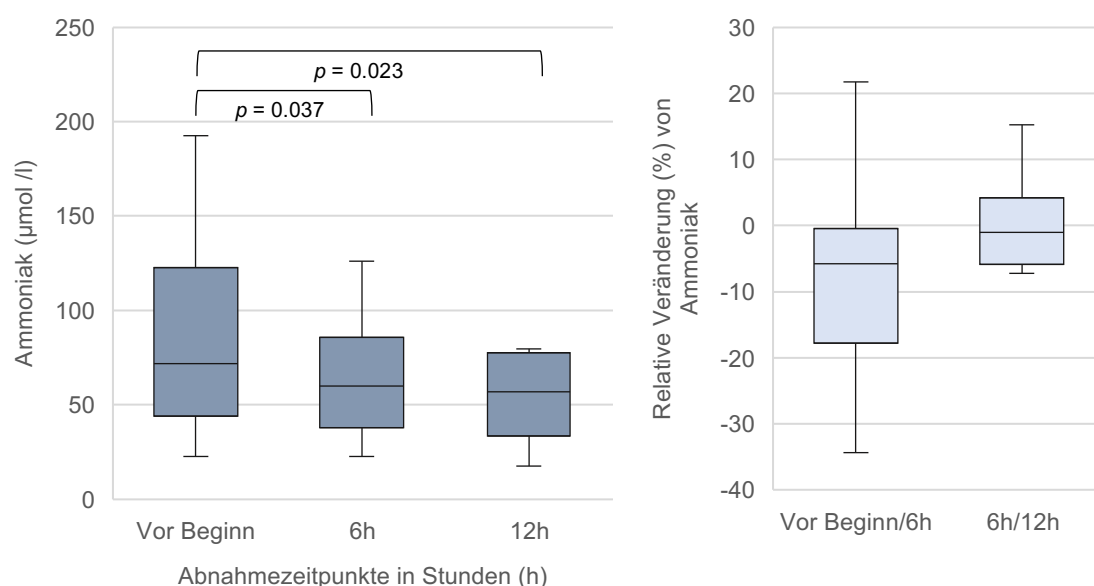


Abbildung 16: Gemessene Parameter ( $\mu\text{mol/l}$ ) und relative Veränderung (%) von Ammoniak im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich folgende Ergebnisse: Im Zeitraum vor Beginn vs. sechs Stunden Laufzeit konnte initial eine mediane Reduktion von -6 % ( $p = 0.037$ , IQR: -1; -17%) beobachtet werden. In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich keine signifikante Reduktion ( $p = 0.377$ ), die mediane relative Veränderung betrug -1% (IQR: -6; +4). Insgesamt war die Reduktion von Ammoniak zwischen vor Beginn vs. zwölf Stunden im Median -6% und signifikant ( $p = 0.023$ , IQR: -2; -22%).

Ohne die normwertigen Ammoniakparameter ( $n=8$ ) betrug der Median im arteriellen Blut zu den Abnahmezeitpunkten: 100,9  $\mu\text{mol/l}$ , 80,1  $\mu\text{mol/l}$  und 77,4  $\mu\text{mol/l}$ . Die relativen

Veränderungen betragen im arteriellen Blut: Vor Beginn vs. sechs Stunden -13% ( $p = 0.033$ ; IQR: -5; -22%;  $n=8$ ), sechs vs. zwölf Stunden +2% ( $p = 0.414$ ; IQR: -4; +9%;  $n=6$ ) und vor Beginn vs. zwölf Stunden -12% ( $p = 0.039$ ; IQR: -2; -24%;  $n=6$ ).

### 3.2.5.3 Ammoniak extrakorporal vor und nach dem Dialysefilter

Um eine Elimination von Ammoniak durch die semipermeable Membran des CRRT-Systems beurteilen zu können, wurde die Ammoniakkonzentration vor und nach dem Dialysefilter analysiert. Für die Parameter Prä-Dialysefilter wurden die Werte aus dem arteriellen Blut der Zeitpunkte vor Start CS, sechs und zwölf Stunden nach Beginn verwendet. Für die Parameter Post-Dialysefilter wurden die erhobenen Werte der Prä-Adsorber-Abnahmestelle kurz nach Start, sowie sechs und zwölf Stunden nach Beginn herangezogen, siehe auch Abbildung 1, Seite 14. Nach Erheben der Werte wurde die Adsorptionsleistung des Dialysefilters mit Hilfe der Rechnung für die mediane RR (%) berechnet (RR-Dialysefilter).

Es konnte eine signifikante ( $p < 0.01$ ) Elimination von Ammoniak innerhalb des Dialysefilters zu jedem definierten Zeitpunkt festgestellt werden. Die nachfolgende Tabelle 14 zeigt die erhobenen Parameter von Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem Dialysefilter zu den jeweiligen Messzeiten.

Tabelle 14: Veränderung der Parameter für Ammoniak ( $\mu\text{mol/l}$ ) vor und nach dem Dialysefilter

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Prä-Dialysefilter (arterielles Blut)	Post-Dialysefilter (Prä-Adsorber)	RR Dialysefilter	$p$ -Wert
	Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Median ( $\mu\text{mol/l}$ ) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Vor bzw. nach Beginn, n=13</b>	71,7 [22,6; 333,3]	33,0 [10,7; 210,8]	-42 [-22; -62]	< 0.001*
<b>6h</b>	59,9 [22,5; 340,0]	38,7 [12,8; 244,0]	-40 [-23; -53]	< 0.001*
<b>12h</b>	56,8 [17,6; 324,8]	37,3 [10,4; 228,8]	-38 [-21; -55]	0.002*

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau CS; nach Beginn: zehn Minuten nach Einbau von CS

In der Berechnung der medianen RR (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Nach Beginn konnte eine mediane Reduktion von -42 % ( $p < 0.001$ ; IQR: -34; -51%) beobachtet werden. In der Messung sechs Stunden Laufzeit zeigte sich eine mediane relative Reduktion von -40% ( $p < 0.001$ ; IQR: -28, -46%). Nach zwölf Stunden betrug die mediane relative Reduktion -38% ( $p = 0.002$ ; IQR: -33; -45%).

Die Elimination durch die semipermeable Membran betrug exklusive der fünf normwertigen Patienten: Nach Beginn -36% ( $p = 0.002$ ; IQR: -33; -53%;  $n=8$ ), nach sechs Stunden -29% ( $p = 0.003$ ; IQR: -26; -37%;  $n=8$ ) und nach zwölf Stunden -33% ( $p = 0.012$ ; IQR: -30; -34%;  $n=6$ ). In Abbildung 17 werden die gemessenen Werte im Blut

und die errechneten relativen Veränderungen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

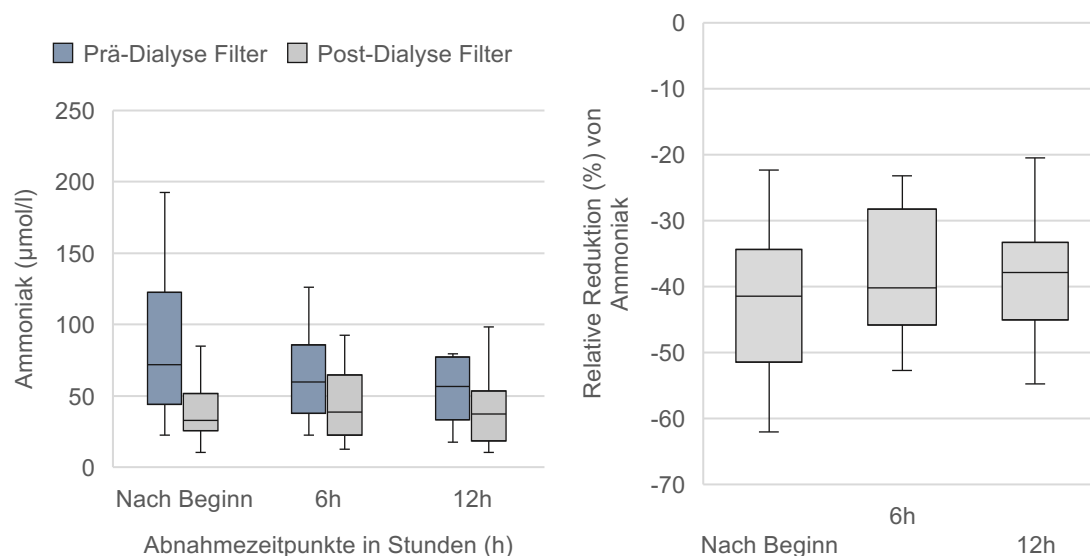


Abbildung 17: Gemessene Parameter ( $\mu\text{mol/l}$ ) und relative Reduktion (%) von Ammoniak vor und nach der semipermeablen Membran des Dialysefilters zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

### 3.3 ROUTINEPARAMETER IM VERLAUF DER BEHANDLUNG

Zu drei definierten Zeitpunkten wurden zusätzlich Routineparameter im arteriellen Blut erhoben und Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transferase, Glutamat-Dehydrogenase, Alkalische Phosphatase, Thrombozyten und Albumin gemessen.

#### 3.3.1 Aspartat-Aminotransferase

Es konnte keine signifikante Reduktion ( $p = 0.129$ ) von Aspartat-Aminotransferase (AST) im Vergleich vor und nach der CS-Behandlung im arteriellen Blut festgestellt werden (Normwert: Männer  $\leq 49$  U/l; Frauen  $\leq 34$  U/l).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert bei 180 U/l (IQR: 119; 616 U/l). Nach sechs Stunden Laufzeit war AST im Median bei 200 U/l (IQR: 125; 1181 U/l), am Ende der Behandlung bei 177 U/l im Median (IQR: 119; 520 U/l).

Die nachfolgende Tabelle 15 zeigt die Konzentrationen von AST (U/l) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von AST im arteriellen Blut berechnet. In Abbildung 18 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen (%) zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht

Tabelle 15: Veränderung der Parameter für Aspartat-Aminotransferase (AST, U/l) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	AST Arteriell Blut Median (U/l) [min; max]	Relative Veränderung Arteriell Blut Median (%) [min; max]	$p$ -Wert
<b>Vor Beginn, n=13</b>	180 [106; 12980]	-	-
<b>6h, n=13</b>	200 [80; 8434]	<b>Vor Beginn/6h: -16 [-71; +682]</b>	0.092
<b>12h, n=11</b>	177 [75; 8623]	<b>6h/12h: +5 [-6; +27]</b>	0.048*
		<b>Vor Beginn/12h: -13 [-41; +41]</b>	0.129

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: In der Messung vor Beginn vs. sechs Stunden betrug initial die mediane Reduktion -16% (IQR: -27; +4%), diese war nicht signifikant ( $p = 0.092$ ). In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich ein signifikanter Anstieg im Median von +5% ( $p = 0.048$ , IQR: +1; +7%). Die Veränderung von AST für die Laufzeit vor Start vs. zwölf Stunden betrug im Median -13% (IQR: -3; -24%), sie war nicht signifikant ( $p = 0.129$ ).

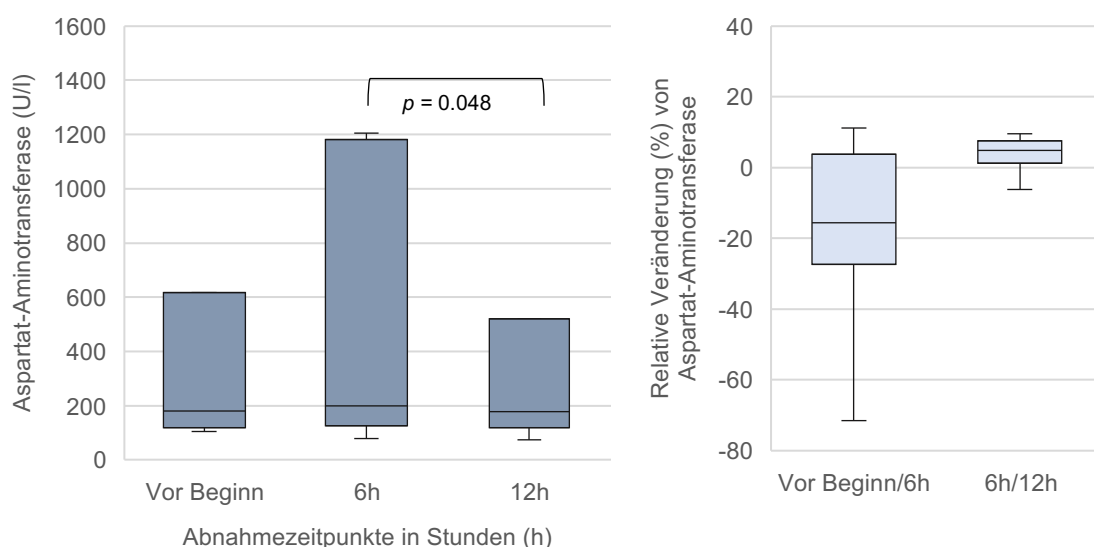


Abbildung 18: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Aspartat-Aminotransferase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

### 3.3.2 Alanin-Aminotransferase

Es konnte keine signifikante Reduktion ( $p = 0.090$ ) von Alanin-Aminotransferase (ALT) im Vergleich vor und nach der CS-Behandlung im arteriellen Blut festgestellt werden (Normwert: Männer  $\leq 49$  U/l; Frauen  $\leq 34$  U/l).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert bei 190 U/l (IQR: 117; 282 U/l). Nach sechs Stunden Laufzeit war ALT im Median bei 167 U/l (IQR: 110; 257 U/l), am Ende der Behandlung lag ALT im Median bei 176 U/l (IQR: 109; 229 U/l).

Die nachfolgende Tabelle 16 zeigt die Konzentrationen von ALT (U/l) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von ALT im arteriellen Blut berechnet.

Tabelle 16: Veränderung der Parameter für Alanin-Aminotransferase (ALT, U/l) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	ALT Arteriell Blut Median (U/l) [min; max]	Relative Veränderung Arteriell Blut Median (%) [min; max]	p-Wert
<b>Vor Beginn, n=13</b>	190 [23; 2765]	-	-
<b>6h, n=13</b>	167 [40; 1723]	<b>Vor Beginn/6h:</b> -17 [-64; +826]	0.056
<b>12h, n=11</b>	176 [48; 1793]	<b>6h/12h:</b> +5 [-5; +20]	0.040*
		<b>Vor Beginn/12h:</b> -5 [-1; -42]	0.090

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: In der Messung vor Beginn vs. sechs Stunden betrug initial die mediane Reduktion -17 % (IQR: -8; -27%), diese war nicht signifikant ( $p = 0.056$ ). In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich ein signifikanter Anstieg im Median von +5% ( $p = 0.040$ , IQR: +1; +7%). Die Veränderung von ALT für die Laufzeit vor Start vs. zwölf Stunden betrug im Median -5% (IQR: -4; -25%), sie war nicht signifikant ( $p = 0.090$ ).

In Abbildung 19 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen (%) zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

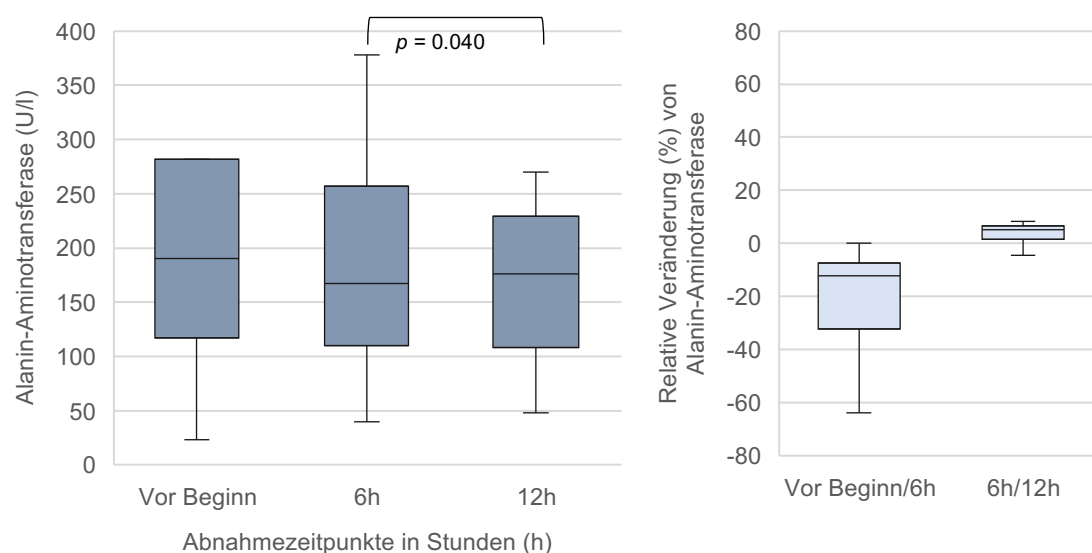


Abbildung 19: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Alanin-Aminotransferase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

Es lag bei einem Patienten zu Beginn ein normwertiges ALT vor, weshalb die Analyse ohne diesen Patienten wiederholt wurde. Im arteriellen Blut waren die medianen

Parameter (n=12) für die Abnahmezeitpunkte: 192 U/l, 166 U/l und 176 U/l. Die medianen Veränderungen betragen: Vor Beginn vs. sechs Stunden -18% ( $p = 0.038$ ; IQR: -9; -30%; n=12), sechs vs. zwölf Stunden +5% ( $p = 0.040$ ; IQR: +1; +7%; n=11) und für den Zeitraum vor Beginn vs. zwölf Stunden -5% ( $p = 0.090$ ; IQR: -4; -25%; n=11).

### 3.3.3 Gamma-Glutamyl-Transferase

Es konnte keine signifikante Reduktion ( $p = 0.344$ ) von Gamma-Glutamyl-Transferase (Gamma-GT) im Vergleich vor und nach der CS-Behandlung im arteriellen Blut festgestellt werden (Normwert: Männer  $\leq 60$  U/l; Frauen  $\leq 40$  U/l).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert bei 149 U/l (IQR: 108; 921 U/l). Nach sechs Stunden Laufzeit war Gamma-GT im Median bei 174 U/l (IQR: 61; 968 U/l), nach zwölf Stunden im Median bei 157 U/l (IQR: 90; 848 U/l).

Die nachfolgende Tabelle 17 zeigt die Konzentrationen von Gamma-GT (U/l) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von Gamma-GT im arteriellen Blut berechnet.

Tabelle 17: Veränderung der Parameter für Gamma-Glutamyl-Transferase (U/l) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Gamma-GT Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	$p$ -Wert
	Median (U/l) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Vor Beginn, n=13</b>	149 [40; 3434]	-	-
<b>6h, n=13</b>	174 [36; 3258]	<b>Vor Beginn/6h:</b> 0 [-45; +17]	0.100
<b>12h, n=11</b>	157 [36; 3446]	<b>6h/12h:</b> 0 [-12; +14]	0.149
		<b>Vor Beginn/12h:</b> +3 [-40; +15]	0.344

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Zu keinem Zeitpunkt während der CS-Behandlung kam es zu einer signifikanten Reduktion von Gamma-GT. In der Messung vor Beginn vs. sechs Stunden betrug die mediane Reduktion 0% (IQR: -15; +5%). Im Zeitraum sechs vs. zwölf Stunden war die mediane Veränderung ebenso 0% (IQR: -2; +6%). Die Veränderung für die Laufzeit vor Start vs. zwölf Stunden lag im Median bei +3% (IQR: -6; +10%).

Es lagen bei zwei Patienten zu Beginn normwertige Parameter für Gamma-GT vor, weshalb die Analyse ohne diese Patienten wiederholt wurde. Die medianen Parameter (n=11) im arteriellen Blut waren für die Abnahmezeitpunkte: 496 U/l, 422 U/l und 381 U/l. Die relativen Veränderungen waren nicht signifikant und betragen: Vor Beginn vs. sechs Stunden -5% ( $p = 0.099$ ; IQR: -15; +4%; n=11), sechs vs. zwölf Stunden -2% ( $p = 0.157$ ; IQR: -3; +6%; n=9) und für den Zeitraum vor Beginn vs. zwölf Stunden +2% ( $p = 0.357$ ; IQR: -12; +8%; n=9).



In Abbildung 20 werden die gemessenen Werte für alle Patienten im Blut und die errechneten relativen Veränderungen (%) zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

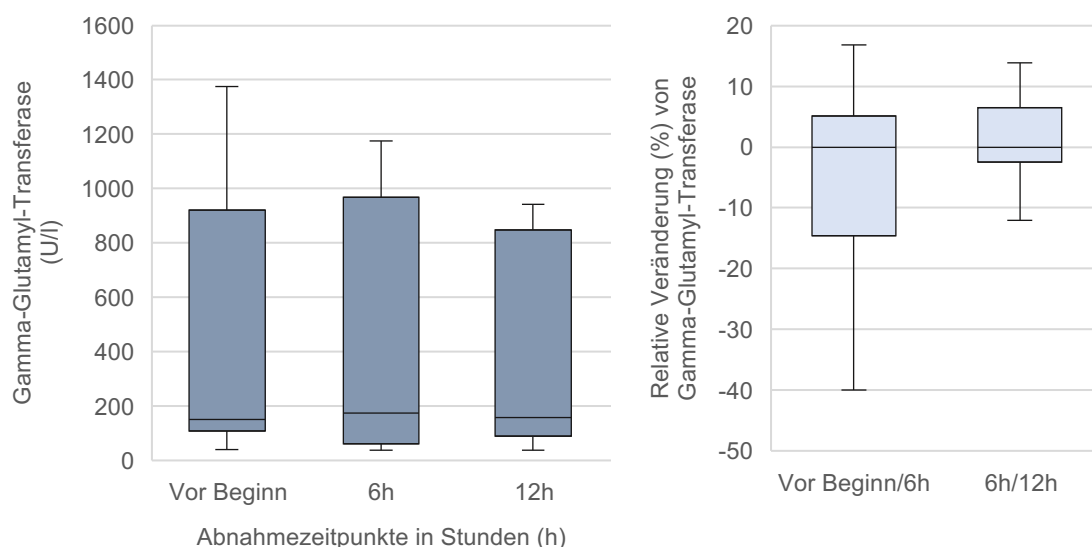


Abbildung 20: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Gamma-Glutamyl-Transferase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

### 3.3.4 Glutamat-Dehydrogenase

Es konnte keine signifikante Reduktion ( $p = 0.155$ ) von Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) im Vergleich vor und nach der CS-Therapie im arteriellen Blut festgestellt werden (Normwert: Männer  $\leq 7$  U/l; Frauen  $\leq 5$  U/l).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert für GLDH bei 46 U/l (IQR: 28; 148 U/l). Nach sechs Stunden Laufzeit war GLDH im Median bei 39 U/l (IQR: 28; 123 U/l), nach zwölf Stunden im Median bei 33 U/l (IQR: 26; 107 U/l).

Die nachfolgende Tabelle 18 zeigt die Konzentrationen von GLDH (U/l) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von Gamma-GT im arteriellen Blut berechnet.

Tabelle 18: Veränderung der Parameter für Glutamat-Dehydrogenase (GLDH, U/l) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	GLDH Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	$p$ -Wert
	Median (U/l) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Vor Beginn, n=13</b>	46 [11; 8834]	-	-
<b>6h, n=13</b>	39 [7; 6630]	<b>Vor Beginn/6h:</b> -16 [-64; +75]	0.088
<b>12h, n=11</b>	33 [7; 6220]	<b>6h/12h:</b> -6 [-14; +6]	0.089
		<b>Vor Beginn/12h:</b> -27 [-50; +14]	0.155

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

In der Berechnung der medianen RR (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Zu keinem Zeitpunkt während der CS-Behandlung kam es zu einer signifikanten Reduktion von GLDH. In der Messung vor Beginn vs. sechs Stunden betrug die mediane Reduktion -16% (IQR: -2; -26%). Für sechs vs. zwölf Stunden war die mediane Veränderung ebenso -6% (IQR: -5; -10%). Die Veränderung für die Laufzeit vor Start vs. zwölf Stunden lag im Median bei -27% (IQR: -12; -29%).

In Abbildung 21 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen (%) zwischen den jeweiligen Abnahmen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

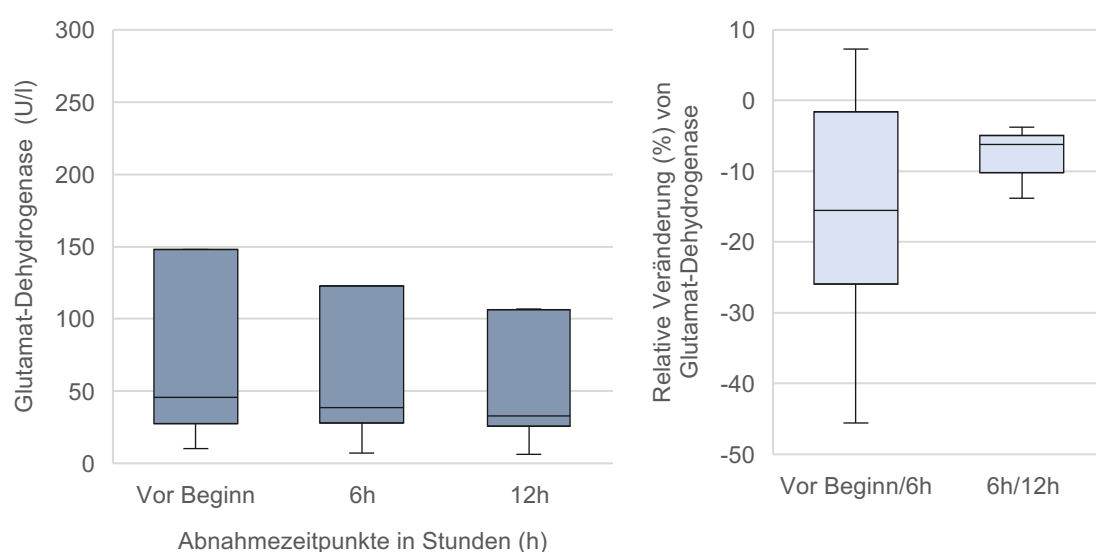


Abbildung 21: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Glutamat-Dehydrogenase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

### 3.3.5 Alkalische Phosphatase

Es konnte keine signifikante Reduktion ( $p = 0.454$ ) der alkalischen Phosphatase (AP) im Vergleich vor und nach der CS-Therapie festgestellt werden (Normwert: Männer 40–130 U/l, Frauen 35–105 U/l).

Vor Beginn der Behandlung lag der Wert für die AP im Median bei 444 U/l (IQR: 186; 792 U/l). Nach sechs Stunden Laufzeit war die AP im Median bei 325 U/l (IQR: 204; 731 U/l) und nach zwölf Stunden im Median bei 334 U/l (IQR: 179; 899 U/l).

Die nachfolgende Tabelle 19 zeigt die Konzentrationen von AP (U/l) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von AP im arteriellen Blut berechnet.

Tabelle 19: Veränderung der Parameter für Alkalische Phosphatase (AP, U/l) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	
	Median (U/l) [min; max]	Median (%) [min; max]	$p$ -Wert
<b>Vor Beginn, n=13</b>	444 [55; 1411]	-	-
<b>6h, n=13</b>	325 [63; 1457]	<b>Vor Beginn/6h: 0 [-52; +23]</b>	0.057
<b>12h, n=11</b>	334 [68; 1535]	<b>6h/12h: +2 [-11; +15]</b>	0.309
		<b>Vor Beginn/ 12h: +5 [-28; +24]</b>	0.454

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Zu keinem Zeitpunkt während der CS-Behandlung kam es zu einer signifikanten Reduktion von AP. In der Messung vor Beginn vs. sechs Stunden betrug die mediane Reduktion 0% (IQR: -8; +6%). Für den Zeitraum sechs vs. zwölf Stunden war die mediane Veränderung ebenso +2% (IQR: -1; +6%). Die Veränderung für die Laufzeit vor Start vs. zwölf Stunden lag im Median bei +5% (IQR: -3; +12%).

Es lag bei einem Patienten zu Beginn ein normwertiger Parameter für AP vor, weshalb die Analyse ohne diesen Patienten wiederholt wurde. Die medianen Parameter (n=12) für die Abnahmezeitpunkte waren: 550 U/l, 481 U/l und 489 U/l. Die Veränderungen betragen: Vor Beginn vs. sechs Stunden -3% (IQR: -11; +5%;  $p = 0.054$ ; n=12), sechs vs. zwölf Stunden +2% (IQR: -1; +5%;  $p = 0.319$ ; n=10) und für den Zeitraum vor Beginn vs. zwölf Stunden +5% (IQR: -4; +8%;  $p = 0.435$ ; n=10).

In Abbildung 22 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen (%) anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

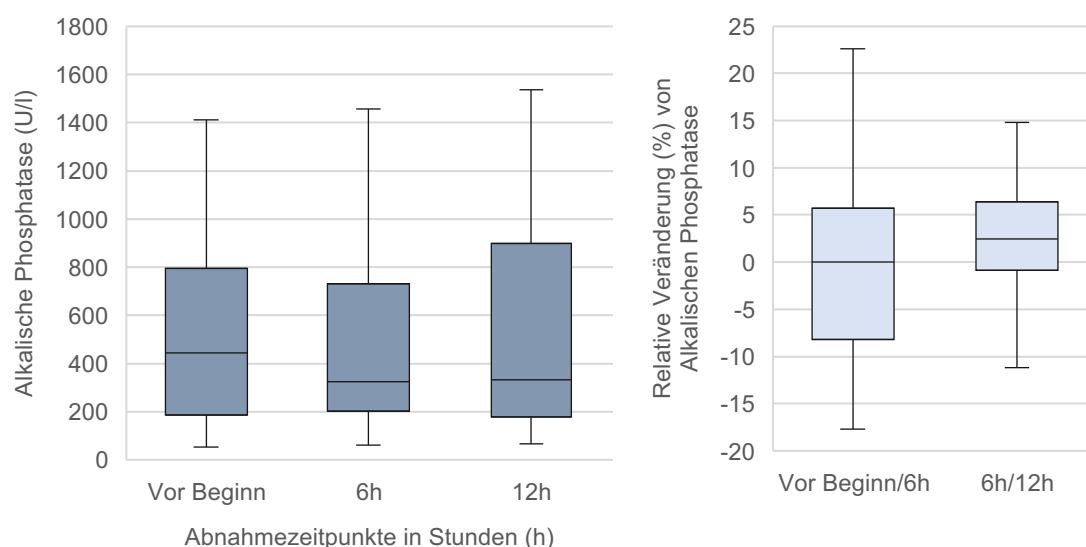


Abbildung 22: Gemessene Parameter (U/l) und relative Veränderung (%) von Alkalischer Phosphatase im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

### 3.3.6 Thrombozyten

Während der CS-Behandlung erhielten drei Patienten Thrombozyten-Konzentrate. Für die restlichen zehn Patienten wurde die Veränderung der Thrombozyten im arteriellen Blut während der Laufzeit von CS analysiert.

Es konnte eine signifikante Reduktion ( $p = 0.002$ ) von Thrombozyten im Vergleich vor und nach der CS-Therapie festgestellt werden (Normwert: 176–391 G/l).

Vor Beginn der Behandlung lag der Wert für Thrombozyten im Median bei 103 G/l (IQR: 60; 177 G/l). Nach sechs Stunden Laufzeit waren die Thrombozyten im Median bei 80 G/l (IQR: 42; 127 G/l), am Ende der Behandlung bei 93 G/l im Median (IQR: 56; 144 G/l).

Die nachfolgende Tabelle 20 zeigt die Konzentrationen von Thrombozyten (G/l) im arteriellen Blut vor Start der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von Thrombozyten im arteriellen Blut berechnet.

Tabelle 20: Veränderung der Parameter für Thrombozyten (G/l) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Thrombozyten Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	
	Median (G/l) [min; max]	Median (%) [min; max]	<i>p</i> -Wert
<b>Vor Beginn, n=10</b>	103 [36,3; 243]	-	-
<b>6h, n=10</b>	80 [36,2; 164]	<b>Vor Start/6h:</b> -28 [0; -41]	0.001*
<b>12h, n=9</b>	93 [36,6; 173]	<b>6h/12h:</b> +2 [-7; +7]	0.073
		<b>Vor Start/12h:</b> -27 [-45; +1]	0.002*

Hinweis: Vor Beginn bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Innerhalb des Zeitraums vor Beginn vs. sechs Stunden konnte initial eine signifikante mediane Reduktion von -28 % ( $p = 0.001$ , IQR: -18; -32%) beobachtet werden. In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich eine signifikante Veränderung von +2% ( $p = 0.073$ , IQR: -2; +4%). Die Reduktion der Thrombozyten für den Zeitraum vor Beginn vs. zwölf Stunden betrug im Median -27% ( $p = 0.002$ , IQR: -13; -30%).

In Abbildung 23 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

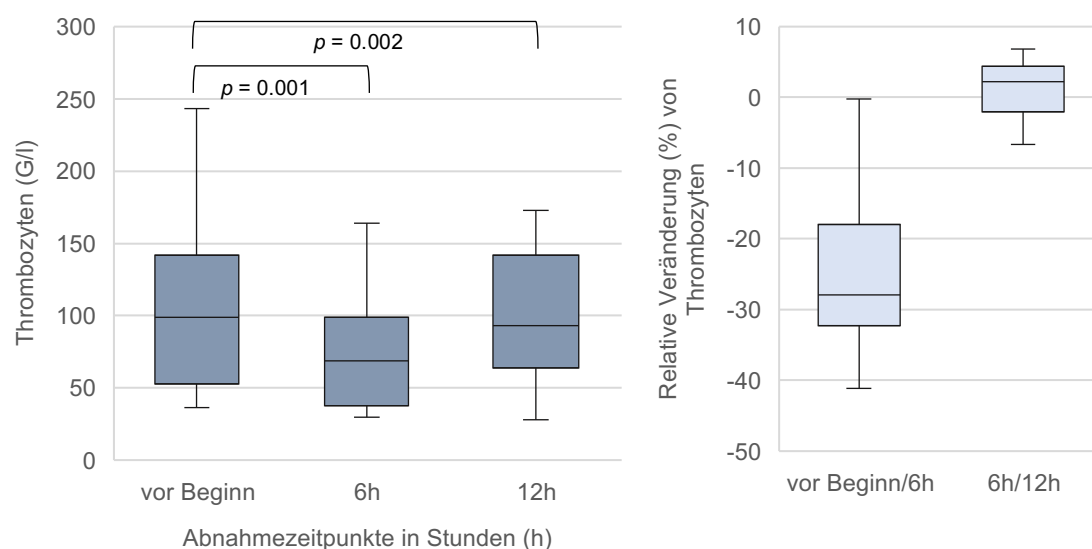


Abbildung 23: Gemessene Parameter (G/l) und relative Veränderung (%) von Thrombozyten im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

### 3.3.7 Albumin

Während der CS-Behandlung erhielten acht Patienten Humanalbumin oder FFPs. Für die nicht substituierten fünf Patienten wurde die Veränderung von Albumin im arteriellen Blut während der Laufzeit analysiert. Aufgrund der sehr kleinen Stichprobengröße wurde hier mit nicht-parametrischen Tests getestet.

Es konnte eine signifikante Reduktion ( $p = 0.034$ ) von Albumin im Vergleich vor und nach der CS-Therapie festgestellt werden (Normwert: 3,5–5,2 g/dl).

Vor Beginn der Behandlung lag der mediane Wert von Albumin bei 2,6 mg/dl (IQR: 2,3; 3,3 g/dl). Nach sechs Stunden Laufzeit war Albumin im Median bei 2,1 mg/dl (IQR: 2,1; 2,2 g/dl), am Ende der Behandlung bei 2,3 mg/dl im Median (IQR: 2,2; 2,3 g/dl).

Die nachfolgende Tabelle 21 zeigt die Konzentrationen von Albumin (g/dl) im arteriellen Blut vor Beginn der Behandlung und nach sechs bzw. zwölf Stunden; ebenso wird die relative Veränderung (%) von Albumin im arteriellen Blut berechnet.

Tabelle 21: Veränderung der Parameter für Albumin (g/dl) im arteriellen Blut

Abnahmezeitpunkte in Stunden (h)	Albumin Arteriell Blut	Relative Veränderung Arteriell Blut	$p$ -Wert
	Median (g/dl) [min; max]	Median (%) [min; max]	
<b>Vor Beginn, n=5</b>	2,6 [2,3; 3,6]	-	-
<b>6h, n=15</b>	2,1 [2,1; 3,0]	<b>Vor Beginn/6h: -9 [-9; -44]</b>	<b>0.021*</b>
<b>12h, n=5</b>	2,3 [2; 3,1]	<b>6h/12h +5 [-9; +15]</b>	<b>0.135</b>
		<b>Vor Beginn/12h: -6 [0; -36]</b>	<b>0.034*</b>

Hinweis: Vor Beginn: bis zu 30 Minuten vor Einbau von CS

In der Berechnung der medianen relativen Veränderung (%) während der CS-Behandlung zeigten sich zu den definierten Zeitpunkten folgende Ergebnisse: Innerhalb des Zeitraums vor Beginn vs. sechs Stunden konnte initial eine mediane Reduktion von -9% ( $p = 0.021$ , IQR: -9; -15%) beobachtet werden. In der Messung sechs vs. zwölf Stunden zeigte sich keine signifikante Reduktion ( $p = 0.135$ ), die mediane relative Veränderung betrug +5% (IQR: +3; +10%). Für den Zeitraum vor Beginn vs. zwölf Stunden kam es zu einer signifikanten Reduktion von -6 % (IQR: -4; -23%,  $p = 0.034$ ).

In Abbildung 24 werden die gemessenen Werte im Blut und die errechneten relativen Veränderungen anhand einer Grafik mittels Boxplots veranschaulicht.

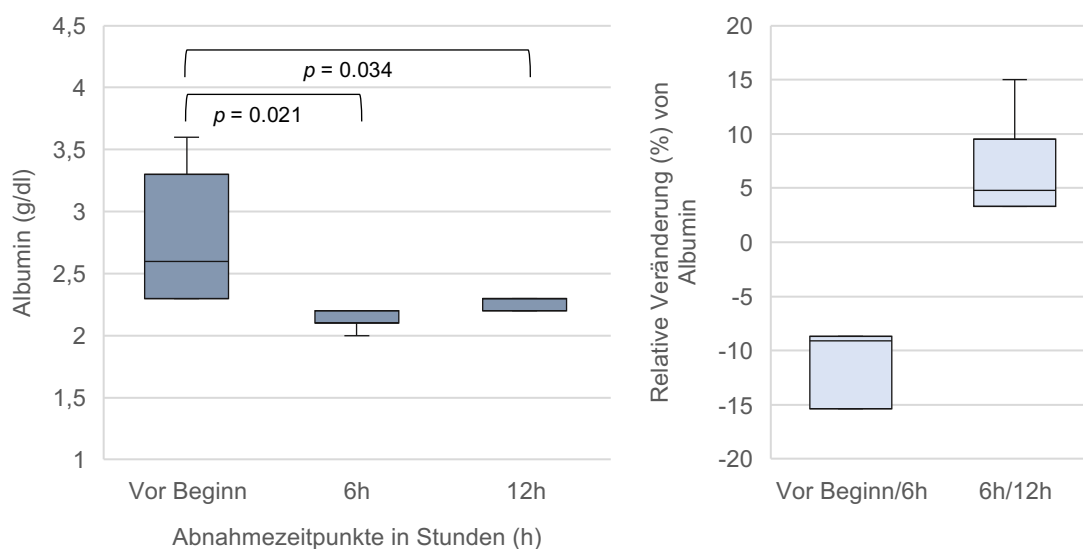


Abbildung 24: Gemessene Parameter (g/dl) und relative Veränderung (%) von Albumin im arteriellen Blut vor und während der Laufzeit von CS zu den Abnahmezeitpunkten in Stunden (h)

### 3.4 NORADRENALINBEDARF IM VERLAUF DER BEHANDLUNG

Während der CS-Behandlung waren elf Patienten auf die Gabe von Katecholaminen angewiesen. Die Laufrate von Noradrenalin (mg/h) mittels Spritzenpumpe würde für diese Patientengruppe untersucht. Es konnte keine signifikante Reduktion von Noradrenalin nach zwölf Stunden Laufzeit festgestellt werden.

Vor Einbau von CS war die Dosierung von Noradrenalin im Median bei 0,50 mg/h (IQR: 0,00; 0,80 mg/h). Zehn Minuten nach Beginn stieg die Laufrate im Median auf 0,60 mg/h (IQR: 0,00; 1,30 mg/h) an, die Veränderung war signifikant ( $p = 0.037$ ). Nach einer Stunde kam es zu einer weiteren signifikanten Steigerung von Noradrenalin auf 0,80 mg/h ( $p = 0.003$ ; IQR: 0,00; 1,50 mg/h). Nach drei Stunden (Median: 0,70 mg/h;  $p = 0.156$ ; IQR: 0,10; 0,90 mg/h) und nach sechs Stunden (Median: 0,60 mg/h;  $p = 0.228$ ; IQR: 0,00; 1,50 mg/h) kam es zu einer nicht signifikanten Reduktion von Noradrenalin. Zum Zeitpunkt zwölf Stunden lag der Bedarf bei 0,60 mg/h im Median, die Veränderung war nicht signifikant ( $p = 0.367$ ; IQR: 0,10; 0,75 mg/h).

Insgesamt kam es für die Laufzeit vor Beginn vs. zwölf Stunden zu einer nicht signifikanten Zunahme der Katecholamine (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 0,50 vs. 0,60 mg/h;  $p = 0.341$ ).

Die erhobenen Werte für den Verlauf der Noradrenalinlaufzeiten (mg/h) pro Patienten werden in der nachfolgenden Abbildung 25 grafisch mittels Liniendiagramm dargestellt.

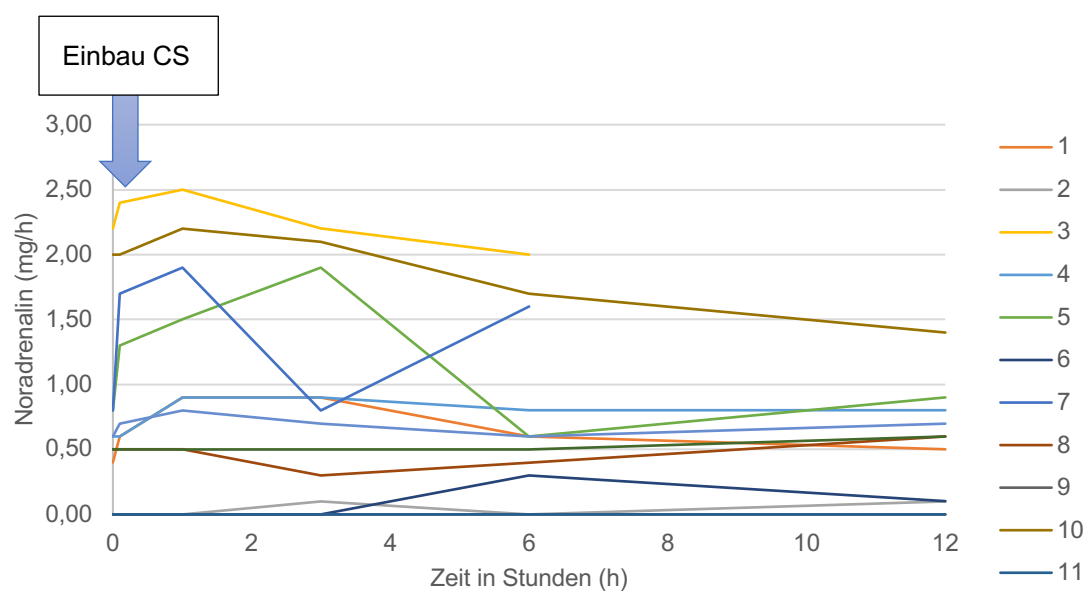


Abbildung 25: Verlauf der medianen Noradrenalinexkretion (mg/h) während der CS-Behandlung pro Patienten (1-11)

---

## 4 DISKUSSION

---

### 4.1 WURDEN DIE ZIELE DER STUDIE ERREICHT?

Die vorliegende Studie war als eine prospektive Observationsstudie ausgelegt, mit dem Ziel den CS-Adsorber bei kritisch kranken Intensivpatienten mit ALV zu beurteilen. Dies gelang mit dem Einschluss von 13 Patienten, die aufgrund verschiedener Ursachen den CS-Adsorber erhalten haben. Somit konnten die Daten an einem heterogenen Patientenkollektiv erhoben werden. Während der CS-Therapie wurden den Patienten zu definierten Zeitpunkten für zwölf Stunden Blut entnommen. Anhand der gewonnenen Daten konnten Erkenntnisse über die Adsorptionsleistung und die Sättigungskinetik des CS-Adsorbers gewonnen werden. Es wurden die Leberparameter im arteriellen Blut und im extrakorporalen Schlauchsystem vor und nach der CS-Kartusche bestimmt und in Abhängigkeit zueinander gebracht. Im Verlauf der Studie wurde im Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Großhadern die Methode zum Messen der Gesamt-Gallensäuren in der Routine etabliert. Somit konnte auch die Elimination der Gallensäuren untersucht werden. Anhand der Routineparameter konnten Hinweise auf eine mögliche Leberregeneration erfasst werden. Eine umfassende Dokumentation relevanter Patientendaten und Parameter ermöglichte es, erste Aussagen über den Katecholaminbedarf während der CS-Laufzeit und eine veränderte Sterblichkeit, als durch den SAPS II vorhergesagt wurde, zu stellen. Somit wurden die zu Beginn der Studie definierten Ziele erreicht.

### 4.2 DISKUSSION DER METHODEN

#### 4.2.1 Studiendesign

Alle Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Da alle Studienteilnehmer kritisch krank waren und aufgrund einer Analgosedierung nicht einwilligungsfähig waren, wurden deren rechtmäßige Betreuer durch einen für diese Studie zugelassenen Prüfarzt sowohl mündlich als auch schriftlich aufgeklärt. Obwohl die Einschlusskriterien sehr eng waren und die Rekrutierung auf den anästhesiologischen Intensivstationen beschränkt war, konnte trotzdem ein breites Spektrum an Patienten beobachtet werden. Die vorliegende Studie hob sich in einigen Punkten von anderen ähnlichen Studien ab. Diese analysierten nur retrospektiv die Laborparameter in Zusammenhang mit der CS-Behandlung (8, 50, 102, 103, 105, 110, 129, 130). Auch wurden bei keiner der genannten Studien im klinischen Setting Proben am extrakorporalen Schlauchsystem vor und nach der CS-Kartusche erhoben. Nur experimentelle Studien gingen diesem Ansatz nach (3, 107). Somit konnten primär Daten über die Eliminationsleistung des CS-Adsorbers gewonnen werden und durch Erhebung der Leberparameter im arteriellen Blut zu



definierten Zeitpunkten während der Laufzeit die laborchemische Veränderung und damit die klinische Relevanz bewertet werden. Die geringe Menge an Blutentnahme von insgesamt 10 ml am extrakorporalen Schlauchsystem stellte keine Gefährdung für den Patienten dar. Da es keine Vergleichsgruppe gab, die bei Hyperbilirubinämie keinen CS-Adsorber erhielt, konnte keine Aussage über ein verändertes Outcome durch CS getroffen werden. Dies sollte Ziel weiterer prospektiv, randomisierter Studien sein, wie z.B. die 2022 bei Clinical Trails registrierte CYTOHEP Studie von *Sekandarzad et al.* bei Patienten mit akutem-auf-chronischen-Leberversagen (131).

## 4.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 4.3.1 Bewertung des Patientenguts

Es wurden 13 Patienten mit dem Einschlusskriterium Hyperbilirubinämie (Bilirubin > 10 mg/dl) in die Studie eingeschlossen. Hyperbilirubinämie bei Intensivpatienten ist ein Zeichen für eine schwere Leberfunktionsstörung und weist eine erhöhte Morbidität und Letalität auf (132, 133). Aufgrund des ermittelten medianen Bilirubins von 13,6 mg/dl bestand unsere Studienpopulation aus extrem kranken Patienten. Das widerspiegelte sich auch in dem SAPS II der im Median 82 Punkte für die untersuchte Studienpopulation war. Dem hohem medianen SAPS II nach lag die erwartete Letalitätsrate in der untersuchten Patientengruppe bei 94% (127). Der CS-Adsorber wurde im Median 15 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation eingebaut, was darauf hinweist, dass das ALV sekundär im Verlauf der intensivmedizinischen Therapie entstand. Das sekundäre Leberversagen ist ein prognostischer Faktor für eine erhöhte Letalität (11, 12, 64).

Die erhobenen Daten des untersuchten Kollektivs sind auch mit den Daten ähnlicher Studien vergleichbar: Beschriebene Bilirubinkonzentrationen vor CS-Behandlung lagen bei 11,6 mg/dl (102), 12 mg/dl (130) und 18 md/dl (8) und für den SAPS II bei 62 und 80 Punkten (50, 113). Durch diesen Vergleich mit der Literatur wird eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse ermöglicht.

### 4.3.2 Bewertung der Adsorptionsleistung von CytoSorb®

#### 4.3.2.1 Gesamt-Bilirubin

Mit einer Größe von 0,7 kDa fällt das Gesamt-Bilirubin in das Adsorptionsspektrum des CS-Adsorbers. Die Mehrheit der Studien beziehen sich in der Beschreibung der Eliminationsleistung des CS-Adsorbers auf Gesamt-Bilirubin. Nachfolgend wird auf das Verhalten von direktem und indirektem Bilirubin genauer eingegangen.

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Elimination von Gesamt-Bilirubin im arteriellen Blut gezeigt werden (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 13,6 vs. 9,3mg/dl;

mediane RR: -24%). Dieses Ergebnis bestätigt die Aussagen aus der Literatur (8, 50, 102-105, 108, 110, 130, 134). In der Studie von *Dhokia et al.* fiel auf, dass nach einer anfangs steilen Abnahme von Gesamt-Bilirubin im Blut keine weitere Reduktion bei längerer Laufzeit der Kartusche beobachtet werden konnte (104). *Faltlhauser et al.* wechselte die Kartusche alle 18 Stunden, obwohl CS für eine Laufzeit von 24 Stunden zugelassen ist. Er rechtfertigte dies mit neu ansteigenden Serumkonzentrationen bei gleichbleibender Leberfunktionsstörung und vermutete eine Sättigung der Kartusche (103).

Diese Aussagen können mit den Daten der vorliegenden Studie mit Abnahmen am extrakorporalen System untermauert werden. Es konnte auch eine initial hohe Elimination innerhalb der ersten drei Stunden Laufzeit am Adsorber beobachtet werden (mediane RR zu den Zeitpunkten nach Beginn, ein und drei Stunden: -34%, -11%, -8%), die sich nach sechs Stunden im arteriellen Blut in einer hohen Abnahme von Gesamt-Bilirubin widerspiegelte (Median vor Beginn vs. sechs Stunden: 13,6 vs. 9,6 mg/dl). Im weiteren Verlauf konnte am extrakorporalen System für die Abnahmezeitpunkte sechs und zwölf Stunden nur noch eine geringe mediane RR von -6% und -3% durch den CS-Adsorber analysiert werden. Im arteriellen Blut kam es für diesen Zeitraum zu keiner signifikanten Reduktion mehr (Median sechs vs. zwölf Stunden: 9,6 vs. 9,3 mg/dl), die mediane relative Veränderung war mit +2% sogar positiv.

Die abnehmende relative Reduktion innerhalb der Kartusche zeigt, dass aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Adsorbers alle zur Verfügung stehenden Bindungsstellen im Laufe der Zeit besetzt sind und eine Sättigung der Kartusche erreicht wird. Zudem geht *Gemelli et al.* nach Ergebnissen aus *in vitro Studien* davon aus, dass Bilirubin irreversibel von den Polymeren adsorbiert wird und es zu keiner Freisetzung der Metabolite aus der Kartusche kommt (3). Ob diese Aussage auch auf kritisch kranke Patienten *in vivo* übertragbar ist, kann nicht überprüft werden. Jedoch sprechen die vorliegenden Daten für eine irreversible Adsorption durch den CS-Adsorber. Bei anhaltender Leberfunktionsstörung kann es dann zu keiner weiteren Adsorption mehr kommen, mit der Folge eines erneuten Anstiegs der Metabolite im Serum.

#### **4.3.2.2 Direktes und Indirektes Bilirubin**

Direktes und indirektes Bilirubin fallen aufgrund ihrer Molekülgröße (direktes Bilirubin 0,6 kDa, indirektes Bilirubin 0,8 kDa) in das Adsorptionsspektrum des CS-Adsorbers. Da das indirekte Bilirubin lipophil ist und eine starke Albuminbindung aufweist, kann es als zusätzlicher Marker für die Adsorption proteingebundener Stoffe eingestuft werden. Denn Ziel des Adsorptionsverfahrens ist es, diese Albuminbindungen zu brechen und die lipophilen Substanzen aus dem systemischen Kreislauf zu entfernen (74, 101).

Es konnte für beide Untereinheiten eine signifikante Reduktion im arteriellen Blut detektiert werden (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden direktes Bilirubin: 12,4 vs. 8,6 mg/dl, mediane RR: -26%; indirektes Bilirubin: 2,0 vs. 1,1 mg/dl, mediane RR: -47%). Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen verschiedener Autoren; vor allem *Dominik et al.*, der in einer *in vitro* Studie zeigte, dass der CS-Adsorber signifikant direktes und indirektes Bilirubin eliminieren kann (3, 101, 102, 107).

Der Verlauf der berechneten RR der Untereinheiten war mit denen von Gesamt-Bilirubin vergleichbar; auch hier kam es nach einer initial hohen Elimination zu einem raschen Abfall der Reduktion am extrakorporalen System nach drei Stunden Laufzeit (mediane RR von direkten vs. indirekten Bilirubin zu allen Abnahmezeitpunkten: -31%, -12%, -7%, -6%, -2% vs. -48%, -17%, -8%, -7%, -2%). Beide Untereinheiten wiesen im arteriellen Blut nur innerhalb der ersten sechs Stunden eine signifikante Reduktion auf (Median vor Beginn vs. sechs Stunden direktes Bilirubin: 12,4 vs. 8,7 mg/dl; indirektes Bilirubin: 2,0 vs. 1,1 mg/dl). In der zweiten Hälfte der Anwendung zeigte sich keine Veränderung mehr. In einer Analyse exklusive der Patienten, die normwertige Parameter für das indirekte Bilirubin hatten, kam es zu vergleichbaren Ergebnissen. Dies macht deutlich, dass die Eliminationsleistung von CS unabhängig vom Ausgangswert ist.

Die Ergebnisse von direktem Bilirubin widerspiegeln den Verlauf von Gesamt-Bilirubin; für das indirekte Bilirubin ergaben die Rechnungen für die relativen Veränderungen größere Eliminationsleistungen. Auch zeigte das Liniendiagramm für das indirekte Bilirubin keinen kongruenten Abfall der Eliminationsleistung wie bei Gesamt-Bilirubin und direktem Bilirubin; es wurden positive Veränderungen sichtbar. Dies kann entweder auf eine Freisetzung von indirektem Bilirubin aus dem CS-Adsorber hinweisen oder als ein Zeichen von Messschwankungen mit Ausreißern (z.B. Patient 4 und 6) gewertet werden. Da die Parameter für das indirekte Bilirubin generell klein sind und in der vorliegenden Arbeit nur mäßig erhöht waren, führen geringe parametrische Veränderung zu einem prozentual großen Ergebnis. Deshalb müssen die Ergebnisse der relativen Veränderungen für das indirekte Bilirubin kritisch gesehen werden.

Der CS bietet durch die Elimination beider Bilirubin-Untereinheiten einerseits einen Vorteil zu anderen Leberersatzverfahren (107), siehe auch Kapitel 4.4, jedoch hat die Veränderung von indirektem Bilirubin im klinischen Alltag wenig Relevanz.

#### **4.3.2.3 Gesamt-Gallensäuren**

Aufgrund des Molekulargewichts (z.B. Cholsäure 408 Da) und der hydrophoben Eigenschaft fallen die Gallensäuren in das Adsorptionsspektrum des CS-Adsorbers.

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Reduktion der Gesamt-Gallensäuren im arteriellen Blut festgestellt werden (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 55,2 vs. 42,3  $\mu\text{mol/l}$ , mediane RR: -30%). Dies bestätigt die Aussagen aus der Literatur (104,

107, 108, 135, 136). Zum Beispiel stellte *Büttner et al.* in einem Fallbericht eine Reduktion von Gallensäuren von circa 20% nach sechs Stunden Laufzeit von CS fest (105).

Die Ergebnisse für die Gallensäuren waren mit Bilirubin vergleichbar: Es konnte innerhalb der ersten sechs Stunden Laufzeit eine hohe Elimination der Gesamt-Gallensäuren am extrakorporalen System wie auch im arteriellen Blut beobachtet werden (mediane RR an der Kartusche zu den Zeitpunkten vor Beginn, nach einer, drei und sechs Stunden: -88%, -45%, -27%, -17% vs. im arteriellen Blut vor Beginn vs. sechs Stunden: 55,2 vs. 34,6  $\mu\text{mol/l}$ ). Nach zwölf Stunden lag die mediane Eliminationsleistung immer noch bei -9% an der Kartusche.

Obwohl die Reduktion im arteriellen Blut für den Zeitraum sechs vs. zwölf Stunden im Median negativ war (RR: -6%), kam es zu einer Zunahme des medianen Parameters im arteriellen Blut (sechs vs. zwölf Stunden: 34,6 vs. 42,3  $\mu\text{mol/l}$ ). Diese Zunahme kann einerseits durch die Probandengröße bedingt sein, da in der letzten Abnahme nur noch elf Patienten analysiert wurden. Zudem wiesen die Gallensäurendaten extreme Ausreißer auf. Ferner kann die absolute Zunahme der Parameter auch ein Hinweis für eine anhaltende Freisetzung von Gallensäuren aus der Leber sein.

Die Messung der Gallensäuren im klinischen Alltag ist erschwert, da dies nicht in allen Kliniken etabliert ist und die Analyse der einzelnen Gallensäuren aufwendig und teuer ist (137). In einer Beobachtungsstudie wurde gezeigt, dass Gallensäuren mit Bilirubinwerten signifikant korrelieren. Beide Werte waren bei Patienten, die innerhalb 28 Tagen verstorben sind, erhöht (138). Dadurch wird Bilirubin als einfacher Ersatzparameter zur Einschätzung der Gallensäurekonzentration herangezogen, um das Ausmaß der Leberschädigung in der Routine zu überwachen (11, 50, 138).

Neueste Daten aus 2023 untersuchten die Adsorption der einzelnen Gallensäuren durch CS. Es konnte die Elimination toxischer, sowie auch schützender Gallensäuren nachgewiesen werden, weshalb die Autoren für die Zukunft fordern, den klinischen Effekt der Gallensäuren-Adsorption durch CS zu untersuchen (139).

#### **4.3.2.4 Ammoniak**

Ammoniak hat ein Molekulargewicht von 17 Da, eine geringe Protein-Bindungskapazität und ist hydrophil. Somit fällt es sowohl potenziell in das Adsorptionsspektrum des CS-Adsorbers als auch in das Filtrationsspektrum des Dialysefilters.

In der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Reduktion von Ammoniak im arteriellen Blut nach zwölf Stunden Laufzeit gezeigt werden (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 71,7 vs. 56,8  $\mu\text{mol/l}$ ). Dies bestätigt die Aussagen aus der Literatur (103, 105, 107, 111). Allerdings herrschen es auch kontroverse Meinungen: *Acar et al.* und *Dhokia*

*et al.* führten bereits 2019 die Ammoniakelimination eher auf die semipermeable Membran des Dialysefilters als auf den CS-Adsorber zurück (104, 110).

Die extrakorporalen Eliminationsleistungen durch den CS-Adsorber zeigten sowohl graphisch im Liniendiagramm als auch in der Tabelle sehr unterschiedliche und mit vielen Ausreißern versehene relative Veränderungen (mediane relative Veränderung zu allen Abnahmezeiten: -4%, +11%, +5%, +12%, +14%), die nicht mit der Elimination im arteriellen Blut vergleichbar waren. Trotz positiver Veränderung durch den CS-Adsorber kommt es zu einer signifikanten Reduktion im arteriellen Blut (Median vor Beginn vs. sechs vs. zwölf Stunden: 71,7  $\mu\text{mol/l}$  vs. 59,9  $\mu\text{mol/l}$  vs. 56,8  $\mu\text{mol/l}$ ). Die Ergebnisse exklusive der Patienten mit normwertigem Ammoniakspiegel waren vergleichbar.

Um die Fragestellung beantworten zu können, ob die Reduktion von Ammoniak im arteriellen Blut durch die Dialyse erfolgte, wurden zusätzlich die Veränderung von Ammoniak vor und nach dem CRRT-Dialysefilter analysiert. Hierbei konnte jeweils eine signifikante mediane Reduktion für die semipermeable Dialysemembran detektiert werden (mediane RR nach Start vs. sechs vs. zwölf Stunden: -42% -40% und -38%). Diese Ergebnisse bestätigen somit die Aussagen verschiedener Autoren, die nachweisen konnten, dass eine CRRT zu einer signifikanten Reduktion von Ammoniak im Blut führt; das Ausmaß der Ammoniakelimination korrelierte hierbei positiv mit der Dialysatflussrate (29, 140-143). Für den Zeitraum vor Beginn vs. zwölf Stunden lag die mediane RR von Ammoniak in der vorliegenden Arbeit nur bei -6% im arteriellen Blut; in der Analyse exklusive der Patienten mit normwertigen Ammoniakwerten war die mediane RR bei -12%. Jedoch betrug der Dialysatfluss in den Nierenersatzverfahren der vorliegenden Arbeit im Median nur 2000 ml/h, was in Bezug auf *Slack et al.* wahrscheinlich nicht ausreichend war, um Ammoniakwerte mit einer hohen Reduktionsrate zu eliminieren (141).

Auch wenn die Messung für Ammoniak fehleranfällig ist und ein verzögerter Transport ins Labor zu falsch hohen Werten führen kann, weist die fehlende Elimination entlang der CS-Kartusche und die signifikante Reduktion an der semipermeablen Membran des Dialysefilters darauf hin, dass die Reduktion von Ammoniak im arteriellen Blut vor allem durch die CRRT erfolgte, und nicht durch den CS-Adsorber.

#### **4.3.2.5 Leberenzyme**

Aufgrund der Molekülgröße (AP 60 kDa, Gamma-GT 64 kDa, AST 92 kDa, ALT 110kDa, GLDH bestehend aus Untereinheiten zu je 50, 115 oder 180 kDa) fallen die Leberenzyme nicht in das Adsorptionsspektrum von CS. Die Veränderung dieser Parameter wurde im Hinblick auf eine mögliche Verbesserung der Leberfunktion durch den CS-Adsorber analysiert. In der vorliegenden Studie konnte nach zwölf Stunden

keine signifikante Reduktion für die Leberenzyme im arteriellen Blut nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse sind mit Aussagen aus der Literatur vergleichbar (101, 110, 134, 144). Im Gegensatz dazu beschrieb *Scharf et al.* einen Tag nach CS-Behandlung eine signifikante Reduktion von ALT, AST und Gamma-GT und interpretierte dies als eine Verbesserung der Leberfunktion (50). *Faltlhauser et al.* wies auch eine signifikante Reduktion von ALT und AST nach, allerdings wurde CS für sieben aufeinanderfolgende Tage verwendet (103). Für die Elimination von GLDH durch CS gibt es bisher keine Literatur.

Besonders in der ersten Hälfte der CS-Laufzeit kam es bei ALT, GLDH und AP zu einer Reduktion der medianen Parameter (Median vor Beginn vs. sechs Stunden: ALT: 190 vs. 167 U/l; GLDH: 46 vs. 39 U/l; AP: 444 vs. 325 U/l), jedoch waren diese Reduktionen nicht signifikant. Für AST kam es trotz hoher medianer relativer Reduktion zu einer Zunahme der Parameter im Blut (Median vor Beginn vs. sechs Stunden: 180 vs. 200 U/l; RR: -16%), die Daten wiesen aber extreme Ausreißer auf (minimale und maximale RR: -71; +682%). Bei Gamma-GT kam es nur bei den Patienten mit initial erhöhten Werten zu einer Reduktion, die aber auch nicht signifikant war (Median vor Beginn vs. sechs Stunden: 496 vs. 422 U/l). Nur bei ALT kam es bei Patienten mit initial erhöhten Werten zu einer signifikanten Reduktion für die Zeit vor Beginn vs. sechs Stunden (Median: 192 vs. 166 U/l); die Reduktion für den Zeitraum vor Beginn vs. zwölf Stunden war nicht mehr signifikant.

In der zweiten Hälfte der Laufzeit kam es für ALT und AP zu einer positiven Veränderung, die sich auch in einer Zunahme der Parameter im Blut widerspiegelte. Im Gegensatz dazu konnte bei Gamma-GT und GLDH keine weitere Reduktion detektiert werden. Für AST war, trotz Reduktion der Parameter, die mediane relative Veränderung positiv.

Durch die Elimination der toxischen Gallensäuren durch CS könnte es zu einer Reduktion von Hepatozytenschäden gekommen sein. Somit könnten die initial fallenden Leberenzyme erste Hinweise auf eine beginnende Regeneration der Leberfunktion geben, da auch zu Beginn die Gallensäure-Elimination am höchsten war. Allerdings ist die Veränderung der Leberenzyme sehr dynamisch, was eine Beurteilung erschwert. Zudem kann ein Beobachtungszeitraum von zwölf Stunden für eine Analyse einer möglichen Organregeneration zu kurz sein, da die Halbwertszeit der Enzyme berücksichtigt werden muss. Überdies können AST, Gamma-GT und AP auch durch andere Organschäden erhöht sein, da sie nicht nur von der Leber freigesetzt werden.

#### **4.3.2.6 Thrombozyten**

Einige Autoren beschrieben eine signifikante Reduktion von Thrombozyten als Nebenwirkung bei der Verwendung von CS (111, 114, 130, 144), weshalb die

Veränderungen der Thrombozyten in der vorliegenden Arbeit analysiert wurde. Drei Patienten erhielten während der CS-Behandlung Thrombozyten-Konzentrate; davon war die Indikation für die Transfusion von Thrombozyten bei zwei Patienten aufgrund einer akuten Blutung bei Transplantationsversagen und bei einem Patienten bestand schon vor CS-Behandlung eine transfusionspflichtige Thrombozytopenie. Diese drei Patienten wurden für die Analyse ausgeschlossen.

Für den Zeitraum der CS-Therapie wurde eine signifikante Reduktion im Blut beobachtet (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 103 vs. 93 G/l). Aussagen aus der Literatur weisen allerdings die Reduktion von Thrombozyten auf die CRRT zurück (145-147). Ob die Reduktion auf den CS-Adsorber oder die CRRT zurückzuführen ist, ist anhand dieser Daten nicht ausreichend zu bewerten. Auffällig ist, dass es vor allem in der Laufzeit vor Beginn vs. sechs Stunden zu einer signifikant hohen Reduktion kam (Median vor Beginn vs. sechs Stunden: 103 vs. 80 G/l, RR: -28%). In der zweiten Hälfte der CS-Laufzeit kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Thrombozyten mehr; es kam vielmehr zu einer erneuten Zunahme (Median sechs vs. zwölf Stunden: 80 vs. 93G/l). Bei einer Elimination durch die CRRT müsste laut *Droege et al.* in der zweiten Halbzeit der CS Laufzeit auch eine Reduktion zu erwarten gewesen sein (146). Folglich kann eine Reduktion durch CS vermutet werden.

Dennoch muss berücksichtigt werden, dass es durch das ALV zu einer Produktionsstörung von Thrombozyten mit Folge einer Thrombozytopenie kommen kann (148). Insofern kann es bei den Patienten aufgrund einer anhaltenden Leberfunktionsstörung zu der initialen Reduktion geführt haben. Dennoch ist die hohe Reduktion der Thrombozyten bei diesem kritisch kranken Patientengut fatal und fordert weitere Untersuchungen.

#### **4.3.2.7 Albumin**

Aufgrund der Molekülgröße von 66kDa fällt Albumin nicht in das Adsorptionsspektrum von CS. Bei der Analyse der Patientendaten fiel auf, dass acht Patienten während der Behandlung Plasmaprodukte, wie Humanalbumin oder FFP, substituiert wurden. Dies gab Anstoß, den Albuminspiegel während der CS-Laufzeit zu untersuchen. Um den Einfluss von CS auf den Albuminspiegel besser beurteilen zu können, wurden nur die Patienten ohne Substitution von Plasmaprodukten (n=5) analysiert. Hierbei wurde eine signifikante mediane Reduktion von Albumin (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 2,6 vs. 2,3 g/dl) im arteriellen Blut festgestellt.

Vor allem im Zeitraum vor Beginn vs. sechs Stunden kam es zu einer signifikanten Reduktion (Median: 2,6 vs. 2,1 g/dl), die für den Zeitraum sechs vs. zwölf Stunden nicht mehr signifikant war; es kam vielmehr zu einer erneuten Zunahme der Parameter. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den vorherrschenden Aussagen aus der Literatur,

die keine Reduktion von Albumin durch den CS-Adsorber beschrieben (3, 8). Allerdings wurde in den Studien nicht analysiert, ob Plasmaprodukte während der CS-Laufzeit verabreicht wurden.

Jedoch war an den substituierten Patienten der vorliegenden Studie auffällig, dass innerhalb der ersten sechs Stunden CS sieben Patienten die Plasmaersatzprodukte erhielten; in der zweiten Halbzeit bekam nur noch ein weiterer Patient Humanalbumin. Diese Ergebnisse sollten auch in Zusammenhang mit dem initial steigenden Katecholaminbedarf betrachtet werden, was im Folgenden diskutiert wird.

#### **4.3.3 Bewertung des Katecholaminbedarfs**

Nach Einbau von CS kam es initial zu einer signifikanten Zunahme der Noradrenalinindosierung. Die Literatur in Bezug auf die Katecholaminindosierung im Rahmen der CS-Behandlung ist kontrovers und beurteilt den Katecholaminbedarf nur vor und nach der CS-Therapie, weshalb ein aussagekräftiger Vergleich der gewonnenen Ergebnisse schwer ist (50, 110, 149).

Aus den Daten der vorliegenden Studie sticht eine Beobachtung hervor: Innerhalb der ersten Stunde kam es zu einem signifikanten Anstieg des Noradrenalinbedarfs (Median Noradrenalin vor Beginn vs. zehn Minuten vs. eine Stunde: 0,50 vs. 0,60 vs. 0,80 mg/h). Im Verlauf der Behandlung ging der Katecholaminbedarf wieder zurück, jedoch war der Noradrenalinbedarf am Ende weiterhin höher als vor der CS-Therapie (Median vor Beginn vs. zwölf Stunden: 0,50 vs. 0,60 mg/dl).

Der initial erhöhte Katecholaminbedarf kann einerseits durch die Kartusche bedingt sein, die ein Füllungsvolumen von 150 ml hat und durch den Einbau zu einer Volumenverschiebung führen könnte. Auch sollte kritisch hinterfragt werden, ob die Oberflächenbeschaffenheit des CS-Adsorbers eine allergische Reaktion auslösen kann. Zudem kann die kurzfristige Kreislaufinsuffizienz auch im Zusammenhang mit einem kapillären Leck oder einem Albuminverlust durch CS stehen.

Aufgrund der zu kleinen Studienpopulation kann diese Beobachtung nicht ausreichend beurteilt werden. Um den Einfluss von CS auf die Hämodynamik besser einschätzen zu können, fordert unter anderem *Bernardi et al.* z.B. die Messung von Zentral-Venösem-Druck oder Gefäßwiderstand während der CS-Behandlung (150).

#### **4.3.4 Bewertung des Simplified Acute Physiology Score II**

In der vorliegenden Arbeit kann aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe keine direkte Aussage über eine Verbesserung des Outcomes durch CS getroffen werden. Im Rahmen der Doktorarbeit wurde die vorhergesagte Mortalitätswahrscheinlichkeit durch den SAPS II vor Einbau des CS-Adsorbers mit der tatsächlichen Sterberate des



untersuchten Patientenkollektivs verglichen: vorhergesagte Mortalität durch SAPS II vs. in-Krankenhaus Mortalität: 94% vs. 77%.

Patienten mit ALV auf Intensivstation weisen eine hohe Letalität auf (1). Dies widerspiegelt sowohl der hohe SAPS II als auch die hohe tatsächliche Sterberate des untersuchten Kollektivs. Bei genauem Betrachten des Scores fällt aber auf, dass das ALV darin unterrepräsentiert ist; es wird nur mit dem Parameter Bilirubin eingestuft. Durch die geringe Punkteverteilung (Bilirubin 4.0–5.9mg/dl = 4 Punkte; Bilirubin  $\geq$  6.0mg/dl = 9 Punkte) wird die Schwere des ALV nicht ausreichend abgedeckt; der hohe SAPS II zeigt vielmehr, dass die Patienten allgemein schwer erkrankt sind. Da die Leberfunktion nicht ausreichend im Score repräsentiert ist, ist der SAPS II in Bezug auf eine mögliche Prognoseverbesserung durch den Einsatz von CS nicht valide. Um aussagekräftige Ergebnisse über den wirklichen Überlebensvorteil erhalten zu können sind randomisierte Studien gefordert (116).

#### 4.3.5 Bewertung der Laufzeit

Es konnte für die untersuchten Studienmetabolite eine signifikante Reduktion im arteriellen Blut nach zwölf Stunden Laufzeit festgestellt werden. Jedoch war nur innerhalb des Zeitraums vor Beginn vs. sechs Stunden die Elimination für alle Metabolite signifikant; in der zweiten Hälfte der Laufzeit kam es zu keiner nennenswerten Änderung mehr, teilweise wurde sogar ein Anstieg im Serum beobachtet.

Diese Ergebnisse lassen sich nur eingeschränkt mit anderen klinischen Studien überprüfen. Die meisten analysierten die Eliminationen erst nach vollendeter Laufzeit von zwölf (110) oder 24 Stunden (8, 102, 111, 130). Aussagen aus *in vitro* Studien sind hingegen besser mit den vorliegenden Ergebnissen vergleichbar: *Dominik et al.* konnte innerhalb von sechs Stunden eine signifikante Reduktion von Gesamt-Bilirubin, indirektem Bilirubin und Gallensäuren erkennen; die höchste Elimination wurde in den ersten drei Stunden dokumentiert (107). Auch *Gemelli et al.* zeigte, dass bei 24 Stunden Laufzeit in den ersten acht Stunden die Reduktion am größten war (3).

Diese Aussagen können mit den Daten aus dem extrakorporalen System bestätigt werden: Innerhalb der ersten sechs Stunden Laufzeit zeigte sich an der Kartusche eine signifikante Reduktion von Gesamt-Bilirubin, direktem und indirektem Bilirubin und Gesamt-Gallensäuren, wobei die Adsorptionsleistung deutlich abnahm. Gegen Ende der zwölf Stunden war die relative Reduktion innerhalb der Kartusche zwar weiter signifikant, aber sehr gering. Dies lässt eine schnelle Sättigung des Adsorbers vermuten und ein frühzeitiger Wechsel, von beispielsweise sechs Stunden, könnte zu einer Optimierung der Therapie beitragen.

Zusätzlich kann es bei den kritisch kranken Patienten zu einem erhöhten Anfall weiterer Metabolite im Serum kommen, die auch in das Adsorptionsspektrum des CS fallen. Da die Polymere nicht selektiv binden, können Metabolite wie z.B. Myoglobin oder Zytokine die vorhandenen Bindungsstellen ebenso besetzen (86, 91). Der Einfluss auf die Elimination wird auch durch den Vergleich zu *Gemelli et al.* nochmal deutlich: Während es in der vorliegenden Studie an extrem kritisch kranken Patienten nur zu einer Elimination von Bilirubin von -26% nach sechs Stunden Laufzeit kam, konnte in der *in vitro* Studie, in der keine weiteren Metabolite im Serum angefallen sind, nach acht Stunden Laufzeit eine Bilirubinreduktion von -41% bis -56% analysiert werden (3).

Zusätzlich könnte auch eine anhaltende Leberfunktionsstörung mit weiterem Anfall von z.B. Bilirubin und Gallensäuren die Leistung der CS-Elimination verdecken. Dies beobachtete *Scharf et a.* bei Patienten mit Rhabdomyolyse, dessen Hauptmetabolit Myoglobin auch in das Adsorptionsspektrum von CS fällt, wohingegen die Creatinin-Kinase (CK) aufgrund des großen Molekulargewichts nicht von CS adsorbiert werden kann. Es wurde gezeigt, dass es bei Patienten mit fallender CK zu einer signifikanten Reduktion von Myoglobin im Blut kam. Im Gegensatz dazu kam es bei Patienten mit steigender CK (Zeichen für anhaltende Rhabdomyolyse) zu keiner signifikanten Reduktion von Myoglobin im Blut (88).

#### 4.4 VERGLEICH ZU ANDEREN LEBERERSATZVERFAHREN

Um die klinische Relevanz des CS-Adsorbers besser beurteilen zu können, wird die Eliminationsleistung im Vergleich zu den anderen artifiziellen Verfahren anhand der relativen Reduktion von Gesamt-Bilirubin verglichen. Die mediane RR von Bilirubin aus der vorliegenden Studie für den CS-Adsorber war -24% nach zwölf Stunden Laufzeit.

In Studien für das MARS System wurde eine signifikante Reduktion von Bilirubin (-22%, -23% und -24%) und Gallensäuren nachgewiesen; zusätzlich kam es zu einer Reduktion von Gamma-GT und Katecholaminen (69, 71, 72, 151). *Dominik et al.* beobachtete in einem Vergleich zu CS, dass das MARS System nur direktes Bilirubin eliminieren konnte und indirektes Bilirubin nicht reduzierte (107).

Für das Prometheus System wurde eine signifikante Reduktion von Bilirubin (-37% und -41%), Gallensäuren und Ammoniak beschrieben; zusätzlich kam es zu einer Reduktion von AST und ALT (75, 152, 153). Es wurde auch eine Sättigung des Filters innerhalb sechs Stunden Laufzeit für Prometheus beobachtet (154).

Autoren konnten für das ADVOS System eine signifikante Elimination von Bilirubin (-6% und -14%) und Ammoniak nachweisen. Es kam zu keiner Reduktion von Leberenzymen und Katecholaminen. Vorteile sind zudem die pH Regulation (80, 81, 83). *Scharf et al.*

konnte in einer retrospektiven Untersuchung keinen signifikanten Unterschied in der Bilirubinreduktion zwischen CS und ADVOS feststellen (50).

Studien über den Einsatz der Plasmapherese beim ALV zeigen neben der Reduktion von Bilirubin (-21% und -22%) und Ammoniak vor allem die signifikante Eliminierung von inflammatorischen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor, IL6, IL8 und DAMPs. Durch die Elimination dieser vasoaktiven Stoffen kommt es zu einer Reduktion von Katecholaminen und Besserung des mittleren arteriellen Blutdrucks (18, 70, 84, 85, 155). Der CS-Adsorber hat auch eine Zulassung für die Anwendung zur Zytokinelimination; die Eliminationsleistung der Zytokine durch den CS war kein Teil dieser Arbeit, weshalb keine Aussage für diesen Vergleich gemacht werden kann.

Zusammengefasst erfüllt jedes System bestimmte Leistungen im ALV und die Eliminationsleistungen von Gesamt-Bilirubin sind vergleichbar. Auch wenn einige Systeme noch zusätzlich eine signifikante Reduktion von Leberenzymen und Katecholaminen beschreiben, sind diese Ergebnisse kritisch zu betrachten. Denn die Parameter der Leberenzyme sind sehr dynamisch und es wird nicht analysiert, ob während der Laufzeit Plasmaersatzprodukte substituiert wurden, die auch Einfluss auf den Katecholaminbedarf haben. Zudem gelingt eine Reduktion von Ammoniak auch durch ein standardmäßig eingesetztes CRRT-System (140, 141) und Therapieoptionen bei pH-Störungen sind in der klinischen Routine etabliert (156).

Ferner sind die Systeme aufwändig, es braucht spezielle Maschinen, geschulte Mitarbeiter und sie können nicht ohne zusätzlichen Personalaufwand betrieben werden. Der CS-Adsorber vereint die Leistungen der artifiziellen Leberersatzverfahren. Ein großer Vorteil der CS-Kartusche ist außerdem die praktische Handhabung: der Einbau geht schnell (unter fünf Minuten), es muss keine spezielle Maschine angeschafft werden und kein extra Personalaufwand ist gefordert. Dies macht es somit auch für kleine Kliniken gut umsetzbar und gerade in der aktuellen Situation des Fachpersonalmangels ist der CS-Adsorber eine einfach anwendbare Therapieoption.

#### **4.5 RELEVANZ DER STUDIE FÜR DIE ZUKUNFT**

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war, dass sich der CS-Adsorber zu einer Elimination von Gesamt-Bilirubin, direktem und indirektem Bilirubin und Gesamt-Gallensäuren bei Patienten mit ALV eignet. Allerdings gibt es noch keine genauen Erkenntnisse, welche Gallensäuren speziell adsorbiert werden und ob der CS zu einer Regeneration der Hepatozyten führt, die die in dieser Studie beobachtete initiale Reduktion der Leberenzyme erklären könnte. Die Ergebnisse sollen zu weiteren Analysen der Elimination der speziellen Gallensäuren anregen und mittels einer Kontrollgruppe könnte der Effekt des CS-Adsorbers auf eine mögliche Leberregeneration hin beurteilt werden. Auch könnte dadurch die Elimination von

Ammoniak und Thrombozyten durch den CS besser verstanden werden. Unter Berücksichtigung der HWZ der Leberenzyme kann dies auch Anlass für eine längere Beobachtungszeit nach CS-Behandlung geben.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis war, dass die Adsorptionsleistung im Verlauf deutlich abnahm und eine Sättigung der Kartusche vermuten ließ. Ein Wechsel der Kartusche nach beispielsweise sechs Stunden sollte überlegt werden. Ferner sollten mögliche Einflussfaktoren auf die Adsorptionsleistung detektiert und untersucht werden, wie z.B. ein zusätzlich hohes Myoglobin. Diese Ergebnisse sollen somit auch zu weiteren Untersuchungen anregen, wie sich Outcome und Sterblichkeit verhält, wenn die Kartusche in kürzeren Intervallen gewechselt wird und welche Metabolite die Adsorptionsleistung und die Sättigungskinetik beeinflussen.

Eine neue Beobachtung war, dass es innerhalb der ersten Stunde Laufzeit zu einem signifikanten Anstieg des Noradrenalinbedarfs kam. Aktuell gibt es noch keine Aussagen diesbezüglich in der Literatur, es hat aber eine Relevanz im klinischen Management der Hämodynamik bei kritisch kranken Patienten. Weitere Untersuchungen sollten hier im Verlauf folgen, auch im Hinblick auf die beobachtete Reduktion von Albumin.

Ein Einfluss auf die Sterblichkeit durch CS konnte nur im Vergleich zu der durch den SAPS II vorhergesagten Mortalität beurteilt werden. Es konnte keine Aussage über eine Besserung des Outcomes und Reduktion der Mortalität durch den CS-Adsorber gemacht werden, da aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe kein Vergleich gezogen werden kann.

Die vorliegenden Studienergebnisse bestärken für die Zukunft die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, bevorzugt mit einer Kontrollgruppe. Ferner sollte im klinischen Alltag ein früherer Wechsel der Kartusche in Erwägung gezogen werden, um eine optimale Therapie zu gewährleisten.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, Davern T, McGuire B, Stravitz RT, et al. Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2016;164(11):724-32.
2. Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(42):714-20.
3. Gemelli C, Cuoghi A, Magnani S, Atti M, Ricci D, Siniscalchi A, et al. Removal of Bilirubin with a New Adsorbent System: In Vitro Kinetics. *Blood Purif.* 2019;47(1-3):10-5.
4. Weiler N, Schlotmann A, Schnitzbauer AA, Zeuzem S, Welker MW. The Epidemiology of Acute Liver Failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(4):43-50.
5. Dong V, Nanchal R, Karvellas CJ. Pathophysiology of Acute Liver Failure. *Nutr Clin Pract.* 2020;35(1):24-9.
6. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet.* 2019;394(10201):869-81.
7. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E, Faenza S. Liver support systems. *Contrib Nephrol.* 2007;156:396-404.
8. Piwowarczyk P, Kutnik P, Potręć-Studzińska B, Sysiak-Sławecka J, Rypulak E, Borys M, et al. Hemoadsorption in isolated conjugated hyperbilirubinemia after extracorporeal membrane oxygenation support. Cholestasis of sepsis: A case report and review of the literature on differential causes of jaundice in ICU patient. *Int J Artif Organs.* 2019;42(5):263-8.
9. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342(8866):273-5.
10. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1397-405.
11. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology.* 2019;70(6):2204-15.
12. Horvatits T, Trauner M, Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(2):128-32.
13. Rutter K, Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Siedler S, Kluge S, et al. [Acute liver failure]. *Wien Klin Mag.* 2019;22(1):38-47.
14. Chung RT, Stravitz RT, Fontana RJ, Schiodt FV, Mehal WZ, Reddy KR, et al. Pathogenesis of liver injury in acute liver failure. *Gastroenterology.* 2012;143(3):e1-e7.
15. Wu Z, Han M, Chen T, Yan W, Ning Q. Acute liver failure: mechanisms of immune-mediated liver injury. *Liver Int.* 2010;30(6):782-94.
16. Streetz KL, Tacke F, Koch A, Trautwein C. [Acute liver failure. Diagnosis and therapy]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2013;108(8):639-45.
17. Tacke F, Luedde T, Trautwein C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36(1):4-12.
18. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016;64(1):69-78.
19. Antoniadou CG, Berry PA, Wendon JA, Vergani D. The importance of immune dysfunction in determining outcome in acute liver failure. *J Hepatol.* 2008;49(5):845-61.

20. Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: A curable disease by 2024? *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S112-20.
21. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet.* 2010;376(9736):190-201.
22. Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med.* 2019;37(2):329-37.
23. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013;369(26):2525-34.
24. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology.* 2000;32(4 Pt 1):734-9.
25. Lisman T, Leebeek FW, de Groot PG. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol.* 2002;37(2):280-7.
26. Koch A, Trautwein C, Tacke F. [Acute liver failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2017;112(4):371-81.
27. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology.* 2002;36(2):395-402.
28. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, Auzinger G, Sizer E, Wendon J. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1844-52.
29. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology.* 2018;67(2):711-20.
30. Zwirner K, Thiel C, Thiel K, Morgalla MH, Königsrainer A, Schenk M. Extracellular brain ammonia levels in association with arterial ammonia, intracranial pressure and the use of albumin dialysis devices in pigs with acute liver failure. *Metab Brain Dis.* 2010;25(4):407-12.
31. Gadiparthi C, Cholankeril G, Yoo ER, Hu M, Wong RJ, Ahmed A. Waitlist Outcomes in Liver Transplant Candidates with High MELD and Severe Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1647-53.
32. Kerbert AJC, Reverter E, Verbruggen L, Tieleman M, Navasa M, Mertens BJA, et al. Impact of hepatic encephalopathy on liver transplant waiting list mortality in regions with different transplantation rates. *Clin Transplant.* 2018;32(11):e13412.
33. Li T, Apte U. Bile Acid Metabolism and Signaling in Cholestasis, Inflammation, and Cancer. *Adv Pharmacol.* 2015;74:263-302.
34. Zollner G, Trauner M. Molecular mechanisms of cholestasis. *Wien Med Wochenschr.* 2006;156(13-14):380-5.
35. Allen K, Jaeschke H, Copple BL. Bile acids induce inflammatory genes in hepatocytes: a novel mechanism of inflammation during obstructive cholestasis. *Am J Pathol.* 2011;178(1):175-86.
36. Chiang JY. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1191-212.
37. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol.* 2009;15(14):1677-89.
38. Lang E, Pozdeev VI, Gatidis S, Qadri SM, Häussinger D, Kubitz R, et al. Bile Acid-Induced Suicidal Erythrocyte Death. *Cell Physiol Biochem.* 2016;38(4):1500-9.

39. Ferreira M, Coxito PM, Sardão VA, Palmeira CM, Oliveira PJ. Bile acids are toxic for isolated cardiac mitochondria: a possible cause for hepatic-derived cardiomyopathies? *Cardiovasc Toxicol.* 2005;5(1):63-73.
40. Krones E, Wagner M, Eller K, Rosenkranz AR, Trauner M, Fickert P. Bile acid-induced cholemic nephropathy. *Dig Dis.* 2015;33(3):367-75.
41. Hofmann AF. Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options. *Liver.* 2002;22 Suppl 2:14-9.
42. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med.* 2016;42(1):16-27.
43. Herold G. *Innere Medizin 2021.* Köln: De Gruyter; 2021.
44. Bansal V, Schuchert VD. Jaundice in the intensive care unit. *Surg Clin North Am.* 2006;86(6):1495-502.
45. Watchko JF. Kernicterus and the molecular mechanisms of bilirubin-induced CNS injury in newborns. *Neuromolecular Med.* 2006;8(4):513-29.
46. McDonagh AF. Controversies in bilirubin biochemistry and their clinical relevance. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(3):141-7.
47. Wennberg RP. The blood-brain barrier and bilirubin encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol.* 2000;20(1):97-109.
48. Arai T, Yoshikai Y, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K, Yuasa N, et al. Bilirubin impairs bactericidal activity of neutrophils through an antioxidant mechanism in vitro. *J Surg Res.* 2001;96(1):107-13.
49. Johannis W, Dörner K. Bilirubin und Urobilinogen. In: Kohse KP, editor. *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie.* 9., vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag; 2019.
50. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Becker-Pennrich A, Irlbeck M, Zoller M, et al. Successful elimination of bilirubin in critically ill patients with acute liver dysfunction using a cytokine adsorber and albumin dialysis: a pilot study. *Sci Rep.* 2021;11(1):10190.
51. Jäger B, Drolz A, Michl B, Schellongowski P, Bojic A, Nikfardjam M, et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology.* 2012;56(6):2297-304.
52. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1099-104.
53. Bernal Monderde V, Campillo Arregui A, Sostres Homedes C, García Gil A, Simón Marco MA, Serrano Aulló MT. Acute necrotizing pancreatitis and severe hepatic failure: description of three cases. *Transplant Proc.* 2008;40(9):3117-20.
54. Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, Willars C, Bernal W, Desai SR, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med.* 2014;42(3):592-600.
55. Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14(2):189-97.
56. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(9):542-53.
57. Kramer DJ, Canabal JM, Arasi LC. Application of intensive care medicine principles in the management of the acute liver failure patient. *Liver Transpl.* 2008;14 Suppl 2:S85-9.

58. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(2):352-9.
59. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S115-23.
60. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis*. 1986;6(2):97-106.
61. Schlitt HJ, Loss M, Scherer MN, Becker T, Jauch KW, Nashan B, et al. [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. *Z Gastroenterol*. 2011;49(1):30-8.
62. Fuhrmann V, Whitehouse T, Wendon J. The ten tips to manage critically ill patients with acute-on-chronic liver failure. *Intensive Care Med*. 2018;44(11):1932-5.
63. Lemmer P, Pospiech JC, Canbay A. Liver failure-future challenges and remaining questions. *Ann Transl Med*. 2021;9(8):734.
64. Rifai K, Bahr MJ. [Acute liver failure]. *Internist (Berl)*. 2003;44(5):585-90, 92-8.
65. Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein-bound solute p-cresol by convective transport: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):278-85.
66. Villarreal JA, Sussman NL. Extracorporeal Liver Support in Patients with Acute Liver Failure. *Tex Heart Inst J*. 2019;46(1):67-8.
67. Nyberg SL. Bridging the gap: advances in artificial liver support. *Liver Transpl*. 2012;18 Suppl 2:S10-4.
68. Fuhrmann V, Horvatits T, Drolz A, Rutter K. [Extracorporeal therapy of patients with liver disease in the intensive care unit]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014;109(4):246-51.
69. Tandon R, Froghi S. Artificial liver support systems. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(5):1164-79.
70. Larsen FS. Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(2):187-91.
71. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Crit Care*. 2006;10(4):R108.
72. Sponholz C, Matthes K, Rupp D, Backaus W, Klammt S, Karailieva D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure-a prospective, randomised crossover study. *Crit Care*. 2016;20:2.
73. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57(3):1153-62.
74. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol*. 2005;43(3):451-7.
75. Grodzicki M, Kotulski M, Leonowicz D, Zieniewicz K, Krawczyk M. Results of treatment of acute liver failure patients with use of the prometheus FPSA system. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3079-81.



76. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142(4):782-9.e3.
77. Fuhrmann V, Weber T, Roedl K, Motaabbed J, Tariparast A, Jarczак D, et al. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):96.
78. Huber W, Henschel B, Schmid R, Al-Chalabi A. First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):32.
79. Huber W, Ruiz de Garibay AP. Options in extracorporeal support of multiple organ failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020;115(Suppl 1):28-36.
80. Al-Chalabi A, Matevossian E, von Thaden A, Schreiber C, Radermacher P, Huber W, et al. Evaluation of an ADVanced Organ Support (ADVOS) system in a two-hit porcine model of liver failure plus endotoxemia. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(1):31.
81. Kaps L, Ahlbrand CJ, Gadban R, Nagel M, Labenz C, Klimpke P, et al. Applicability and safety of discontinuous ADVanced Organ Support (ADVOS) in the treatment of patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) outside of intensive care. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249342.
82. Perez Ruiz de Garibay A, Kellum JA, Honigschnabel J, Kreymann B. Respiratory and metabolic acidosis correction with the ADVanced Organ Support system. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019;7(1):56.
83. Fuhrmann V, Perez Ruiz de Garibay A, Faltlhauser A, Tyczynski B, Jarczак D, Lutz J, et al. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system: 2-year interim analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(7):e24653.
84. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(4):1217-23.
85. Stahl K, Busch M, Fuge J, Schneider A, Manns MP, Seeliger B, et al. Therapeutic plasma exchange in acute on chronic liver failure. *J Clin Apher*. 2020;35(4):316-27.
86. Datzmann T, Träger K. Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 5):S653-s60.
87. Bonavia A, Groff A, Karamchandani K, Singbartl K. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy: A Literature Review. *Blood Purif*. 2018;46(4):337-49.
88. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Irlbeck M, Zoller M, Schroeder I. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care*. 2021;25(1):41.
89. Gräfe C, Liebchen U, Greimel A, Maciuga N, Bruegel M, Irlbeck M, et al. The effect of cytosorb® application on kidney recovery in critically ill patients with severe rhabdomyolysis: a propensity score matching analysis. *Ren Fail*. 2023;45(2):2259231.
90. Mair H, Jilek C, Haas B, Lamm P. Ticagrelor and Rivaroxaban Elimination With CytoSorb Adsorber Before Urgent Off-Pump Coronary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(5):e369-e70.
91. Poli EC, Rimmelé T, Schneider AG. Hemoadsorption with CytoSorb®. *Intensive Care Medicine*. 2019;45(2):236-9.

92. Schroeder I, Zoller M, Angstwurm M, Kur F, Frey L. Venlafaxine intoxication with development of takotsubo cardiomyopathy: successful use of extracorporeal life support, intravenous lipid emulsion and CytoSorb®. *Int J Artif Organs*. 2017;40(7):358-60.
93. Gunasekera AM, Eranthaka U, Priyankara D, Kalupahana R. A rare case of acute liver failure with intrahepatic cholestasis due to dengue hemorrhagic fever: CytoSorb® and plasma exchange aided in the recovery: case report. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):938.
94. CytoSorbents Europe GmbH. Technische Daten. 2023 [Available from: <https://cytosorb-therapy.com/de/der-adsorber/technische-daten-des-cytosorb-adsorber/> (aufgerufen am 12.11.2023)].
95. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care*. 2018;22(1):262.
96. Hawchar F, Tomescu D, Träger K, Joskowiak D, Kogelmann K, Soukup J, et al. Hemoadsorption in the critically ill-Final results of the International CytoSorb Registry. *PLoS One*. 2022;17(10):e0274315.
97. Ankawi G, Xie Y, Yang B, Xie Y, Xie P, Ronco C. What Have We Learned about the Use of Cytosorb Adsorption Columns? *Blood Purif*. 2019;48(3):196-202.
98. Worch E. Adsorption Technology in Water Treatment: Fundamentals, Processes, and Modeling: De Gruyter; 2021.
99. Mikhalovsky SV. Emerging technologies in extracorporeal treatment: focus on adsorption. *Perfusion*. 2003;18 Suppl 1:47-54.
100. Harm S, Falkenhagen D, Hartmann J. Pore size--a key property for selective toxin removal in blood purification. *Int J Artif Organs*. 2014;37(9):668-78.
101. Singh A, Mehta Y, Trehan N. Bilirubin Removal Using CytoSorb Filter in a Cardiac Surgical Patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(3):881-3.
102. Calabrò MG, Febres D, Recca G, Lembo R, Fominskiy E, Scandroglio AM, et al. Blood Purification With CytoSorb in Critically Ill Patients: Single-Center Preliminary Experience. *Artif Organs*. 2019;43(2):189-94.
103. Faltlhauser A, Kullmann F. Use of Hemoadsorption in a Case of Severe Hepatic Failure and Hyperbilirubinemia. *Blood Purif*. 2017;44(2):98-9.
104. Dhokia VD, Madhavan D, Austin A, Morris CG. Novel use of Cytosorb™ haemadsorption to provide biochemical control in liver impairment. *J Intensive Care Soc*. 2019;20(2):174-81.
105. Büttner S, Patyna S, Koch B, Finkelmeier F, Geiger H, Sarrazin C, et al. Application of Hemoadsorption in a Case of Liver Cirrhosis and Alcohol-Related Steatohepatitis with Preexisting Hepatitis C Infection. *Blood Purif*. 2017;44(1):30-1.
106. Rachunek K, Krause M, Thiel JT, Kolbenschlager J, Daigeler A, Bury A. Technical Note: Novel Use of CytoSorb™ Haemadsorption to Provide Wound Healing Support in Case of Severe Burn Trauma via Reduction of Hyperbilirubinaemia. *Front Surg*. 2021;8:743571.
107. Dominik A, Stange J. Similarities, Differences, and Potential Synergies in the Mechanism of Action of Albumin Dialysis Using the MARS Albumin Dialysis Device and the CytoSorb Hemoperfusion Device in the Treatment of Liver Failure. *Blood Purif*. 2021;50(1):119-28.
108. Riva I, Marino A, Valetti TM, Marchesi G, Fabretti F. Extracorporeal liver support techniques: a comparison. *J Artif Organs*. 2023.

109. Schädler D, Porzelius C, Jörres A, Marx G, Meier-Hellmann A, Putensen C, et al. A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoadsorption device in septic patients. *Critical Care*. 2013;17(2):P62.
110. Acar U, Gökkaya Z, Akbulut A, Ferah O, Yenidünya Ö, Açık ME, et al. Impact of Cytokine Adsorption Treatment in Liver Failure. *Transplant Proc*. 2019;51(7):2420-4.
111. Tomescu D, Popescu M, David C, Sima R, Dima S. Haemoadsorption by CytoSorb® in patients with acute liver failure: A case series. *Int J Artif Organs*. 2021;44(8):560-4.
112. Zuccari S, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, D'Arezzo M, Carsetti A, et al. Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. *Blood Purif*. 2020;49(1-2):107-13.
113. Friesecke S, Träger K, Schittek GA, Molnar Z, Bach F, Kogelmann K, et al. International registry on the use of the CytoSorb® adsorber in ICU patients : Study protocol and preliminary results. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2019;114(8):699-707.
114. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017;21(1):74.
115. Ocskay K, Kanjo A, Gede N, Szakács Z, Pár G, Eröss B, et al. 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;11(1):10.
116. Becker S, Lang H, Vollmer Barbosa C, Tian Z, Melk A, Schmidt BMW. Efficacy of CytoSorb®: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2023;27(1):215.
117. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
118. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*. 1993;270(24):2957-63.
119. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686-96.
120. Claire-Del Granado R, Clark WR. Continuous renal replacement therapy principles. *Semin Dial*. 2021;34(6):398-405.
121. Sorrentino SA, Kielstein JT, Lukasz A, Sorrentino JN, Gohrbandt B, Haller H, et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. *Crit Care Med*. 2011;39(1):184-6.
122. Bowry SK. Dialysis membranes today. *Int J Artif Organs*. 2002;25(5):447-60.
123. Verma S, Palevsky PM. Prescribing Continuous Kidney Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Kidney Med*. 2021;3(5):827-36.
124. Heise D. Kontinuierliche Nierenersatzverfahren auf der Intensivstation. Berlin: Springer; 2021.
125. Chadha V, Garg U, Warady BA, Alon US. Sieving coefficient inaccuracies during hemodiafiltration in patients with hyperbilirubinemia. *Pediatr Nephrol*. 2000;15(1-2):33-5.
126. Niwa T. Removal of protein-bound uraemic toxins by haemodialysis. *Blood Purif*. 2013;35 Suppl 2:20-5.

127. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad.* 2016;45(2):97-103.
128. Rasch D, Guiard V. The robustness of parametric statistical methods. *Psychology Science.* 2004;46:175-208.
129. Senf R, Klingel R, Kurz S, Tullius S, Sauer I, Frei U, et al. Bilirubin-adsorption in 23 critically ill patients with liver failure. *Int J Artif Organs.* 2004;27(8):717-22.
130. Ocskay K, Tomescu D, Faltlhauser A, Jacob D, Friesecke S, Malbrain M, et al. Hemoadsorption in 'Liver Indication'-Analysis of 109 Patients' Data from the CytoSorb International Registry. *J Clin Med.* 2021;10(21).
131. Sekandarzad A, Weber E, Prager EP, Graf E, Bettinger D, Wengenmayer T, et al. Cytokine adsorption in patients with acute-on-chronic liver failure (CYTOHEP)-a single center, open-label, three-arm, randomized, controlled intervention trial. *Trials.* 2022;23(1):222.
132. Pierrakos C, Velissaris D, Felleiter P, Antonelli M, Vanhems P, Sakr Y, et al. Increased mortality in critically ill patients with mild or moderate hyperbilirubinemia. *J Crit Care.* 2017;40:31-5.
133. Vitek L, Hubacek JA, Pajak A, Doryńska A, Kozela M, Eremiasova L, et al. Association between plasma bilirubin and mortality. *Ann Hepatol.* 2019;18(2):379-85.
134. Tomescu DR, Olimpia Dima S, Ungureanu D, Popescu M, Tulbure D, Popescu I. First report of cytokine removal using CytoSorb® in severe noninfectious inflammatory syndrome after liver transplantation. *Int J Artif Organs.* 2016;39(3):136-40.
135. Hartmann J, Harm S. Removal of bile acids by extracorporeal therapies: an in vitro study. *Int J Artif Organs.* 2017:0.
136. Hui WF, Cheung WL, Chung FS, Leung KKY, Ku SW. The successful application of hemoadsorption for extracorporeal liver support in a child with acute liver failure. *Int J Artif Organs.* 2022;45(10):878-82.
137. Amplatz B, Zöhrer E, Haas C, Schäffer M, Stojakovic T, Jahnel J, et al. Bile acid preparation and comprehensive analysis by high performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2017;464:85-92.
138. Horvatits T, Drolz A, Rutter K, Roedl K, Langouche L, Van den Berghe G, et al. Circulating bile acids predict outcome in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):48.
139. Greimel A, Habler K, Gräfe C, Maciuga N, Brozat CI, Vogeser M, et al. Extracorporeal adsorption of protective and toxic bile acids and bilirubin in patients with cholestatic liver dysfunction: a prospective study. *Ann Intensive Care.* 2023;13(1):110.
140. Warrillow S, Fisher C, Bellomo R. Correction and Control of Hyperammonemia in Acute Liver Failure: The Impact of Continuous Renal Replacement Timing, Intensity, and Duration. *Crit Care Med.* 2020;48(2):218-24.
141. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int.* 2014;34(1):42-8.
142. Liebchen U, Paal M, Gräfe C, Zoller M, Scharf C. The cytokine adsorber Cytosorb® does not reduce ammonia concentrations in critically ill patients with liver failure. *Intensive Care Med.* 2023;49(3):360-2.
143. Naorungroj T, Yanase F, Eastwood GM, Baldwin I, Bellomo R. Extracorporeal Ammonia Clearance for Hyperammonemia in Critically Ill Patients: A Scoping Review. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):453-61.

144. Popescu M, David C, Marcu A, Olita MR, Mihaila M, Tomescu D. Artificial Liver Support with CytoSorb and MARS in Liver Failure: A Retrospective Propensity Matched Analysis. *J Clin Med*. 2023;12(6).
145. Ferreira JA, Johnson DW. The incidence of thrombocytopenia associated with continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Ren Fail*. 2015;37(7):1232-6.
146. Droege CA, Ernst NE, Messinger NJ, Burns AM, Mueller EW. Evaluation of Thrombocytopenia in Critically Ill Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Ann Pharmacother*. 2018;52(12):1204-10.
147. Guru PK, Singh TD, Akhoundi A, Kashani KB. Association of Thrombocytopenia and Mortality in Critically Ill Patients on Continuous Renal Replacement Therapy. *Nephron*. 2016;133(3):175-82.
148. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(2):150-61.
149. Boss K, Jahn M, Wendt D, Haidari Z, Demircioglu E, Thielmann M, et al. Extracorporeal cytokine adsorption: Significant reduction of catecholamine requirement in patients with AKI and septic shock after cardiac surgery. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246299.
150. Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, et al. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care*. 2016;20:96.
151. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, Pavenstädt H, Brand M, Wilms C, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175529.
152. Rifai K, Manns MP. Review article: clinical experience with Prometheus. *Ther Apher Dial*. 2006;10(2):132-7.
153. Oppert M, Rademacher S, Petrasch K, Jörres A. Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit. *Ther Apher Dial*. 2009;13(5):426-30.
154. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Maes B, Kuypers D, et al. Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif*. 2005;23(5):349-58.
155. Chris-Olaiya A, Kapoor A, Ricci KS, Lindenmeyer CC. Therapeutic plasma exchange in liver failure. *World J Hepatol*. 2021;13(8):904-15.
156. Larsen R. Störungen des Säure-Basen-Haushalts. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 2016:822-31.

## 6 ANHANG

### 6.1 CASE REPORT FORM

Qualitätssicherungsstudie zur Anwendung von Cytosorb

Erhebungsbogen Station \_\_\_\_\_ ID/Bogennummer \_\_\_\_\_

Hier Patientenetikett einkleben	Bitte alle Seiten des Formulars mit der eindeutigen Bogennummer (rechts oben) beschriften.
---------------------------------	--

Therapietag:
Tag 28:

**Diese Seite nach Abschluss (Tag 28)  
entfernen und entsorgen (Datenmüll)!**

## Qualitätssicherungsstudie zur Anwendung von Cytosorb

Erhebungsbogen Station \_\_\_\_\_ ID/Bogennummer \_\_\_\_\_

Patientenmerkmale: 

Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)

Diagnose, die zur Krankenhausaufnahme führte:	Datum:
Diagnose, die zur Aufnahme auf der ITS führte:	Datum:
Bei Aufnahme auf der Intensivstation – APACHE II:	

**Cytosorb:**

Indikation für Cytosorb:
Vorherige Behandlung mit Cytosorb:

**Patientendaten:**

Chronische	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> Strukturelle Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/> Herzinsuffizienz
Nebenerkrankungen:	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> metastasiertes Tumorleiden	<input type="checkbox"/> Leberzirrhose
	<input type="checkbox"/> Niereninsuffizienz	<input type="checkbox"/> Immunsuppression	
	<input type="checkbox"/> sonstige:		

**Bitte an Tag 28 ausfüllen:**

Entlassung:	<input type="checkbox"/> Entlassung nach Hause oder in Pflegeeinrichtung
	<input type="checkbox"/> Verlegung in anderes Krankenhaus
	<input type="checkbox"/> Weiterbehandlung im eigenen Krankenhaus über Tag 28 hinaus
	<input type="checkbox"/> Verstorben

**Einstellungen des Dialysefilters**

Modus (z.B. CiCa)	Blutfluss (ml/min)	Ultrafiltration (ml/h)	Substitutat (ml/h)	Dialysat (ml/h)

**Therapiezeit Cytosorb**

Beginn: \_\_\_\_\_ Uhr

Ende: \_\_\_\_\_ Uhr

Pause: \_\_\_\_\_

**Routinemäßige Blutentnahme nach SOP**

kurz vor Beginn: \_\_\_\_\_ Uhr

nach 6 Stunden: \_\_\_\_\_ Uhr

nach 12 Stunden: \_\_\_\_\_ Uhr

CRF Cytosorb-Studie

**Qualitätssicherungsstudie zur Anwendung von Cytosorb**

Erhebungsbogen Station \_\_\_\_\_ ID/Bogennummer \_\_\_\_\_

Datum, Uhrzeit	Prä / Post Filter	Laktat in BGA	Etiketten (L-1-1)

CRF Cytosorb-Studie



## 6.2 ERGÄNZENDE TABELLEN

### 6.2.1 SAPS II Score

Tabelle 22: SAPS II Score

Punkte	0	5	7	12	13	15	16	18	26			
Alter	<40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥80				
GCS	14-15	11-13	9-10		6-8			<6	<6			
Punkte	0	6	8	9	10	17						
Vorerkrankungen						Metastas. Karzinom	Maligne hämatologische Erkrankung	AIDS				
Zuweisung auf ICU		Elektiv chirurgisch	Medizinisch (ohne OP)	Ungeplant chirurgisch								
Punkte	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	13
Herzfrequenz (pro Minute)	70–119		40–69		120–159			≥160			<40	
Blutdruck (syst., mmHg)	100–199		≥200			70–99						<70
Temperatur (°C)	< 39			≥39								
Horowitz Index							≥200		100–199		<100	
Harnstoff (mg/dl)	<60						60–179			≥180		
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.0–19.9			≥ 0								<1.0
Kalium (mmol/l)	3.0–4.9			≥5.0	<3.0							
Natrium (mmol/l)	125–144	≥145				< 125						
Serum Bikarbonat (mEq/l)	≥20			15–19			<15					
Bilirubin (mg/dl)	<4.0				4.0–5.9				≥6.0			

## 7 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

---

### Publikationen

Liebchen U, Paal M, Gräfe C, Zoller M, Scharf C; Cyto-SOLVE Study Group (Frank S, Greimel A, Maciuga N, Brozat C, Bruegel M). **The cytokine adsorber Cytosorb® does not reduce ammonia concentrations in critically ill patients with liver failure.** Intensive Care Med. 2023 Mar;49(3):360-362

Graefe C, Liebchen U, Greimel A, Maciuga N, Bruegel M, Irlbeck M, Weidhase L, Zoller M, Paal M, Scharf C. **The effect of Cytosorb® application on kidney recovery in critically ill patients with severe rhabdomyolysis: a propensity score matching analysis.** Ren Fail. 2023 Sep;45(2):2259231

### Posterbeitrag

Greimel A, Paal M, Liebchen U, Schroeder I, Brügel M, Zoller M, Scharf C. **Untersuchung der Eliminationsleistung und Sättigungskinetik von CytoSorb® im Rahmen des akuten Leberversagens.** DAC-Kongress 2022

## 8 DANKSAGUNG

---

Vielen Dank an meinen Doktorvater PD Dr. Michael Zoller für die Überlassung des Themas sowie für die persönliche und motivierende Betreuung. Diese Doktorarbeit hat mir erste Einblicke in das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht, und es hat mir viel Spaß gemacht, Teil der Arbeitsgruppe sein zu dürfen.

Mein weiterer Dank geht an PD Dr. Sandra Frank und PD Dr. Mathias Brügel, die mich bei der Etablierung der Studie und deren klinischen Umsetzung unterstützt haben und sich die Zeit genommen haben, um zum Gelingen der Arbeit beizutragen.

Von ganzen Herzen bedanken möchte ich mich bei PD Dr. Christina Scharf-Janßen. Danke für deine enge und engagierte Betreuung, für all deine konstruktiven Ratschläge und dafür, dass ich mit jeder Frage zu dir kommen konnte. Ich hätte mir keine bessere Ansprechpartnerin wünschen können und schätze es sehr, wie viel Zeit und Geduld du mir entgegengebracht hast.

Darüber hinaus danke ich dem Institut für Laboratoriumsmedizin mit Dr. Michael Paal PhD, für die gute Organisation der Messungen, und Britta Pauli mit ihrem Team für die angenehme Zusammenarbeit.

Ein weiterer Dank geht an die Pflegekräften und Ärzten auf den anästhesiologischen Intensivstationen, die trotz stressiger Situationen an mich gedacht haben und geduldig mit dem Einbau auf mich gewartet haben.

Ein großer Dank gilt den Patienten und deren Angehörigen, die in schweren Zeiten und Ängsten bereit waren, dieser Studie zuzustimmen.

Danke an Pascal Geissler für die Unterstützung während der Doktorarbeit und an Nils Maciuga für das Fortführen der Studie.

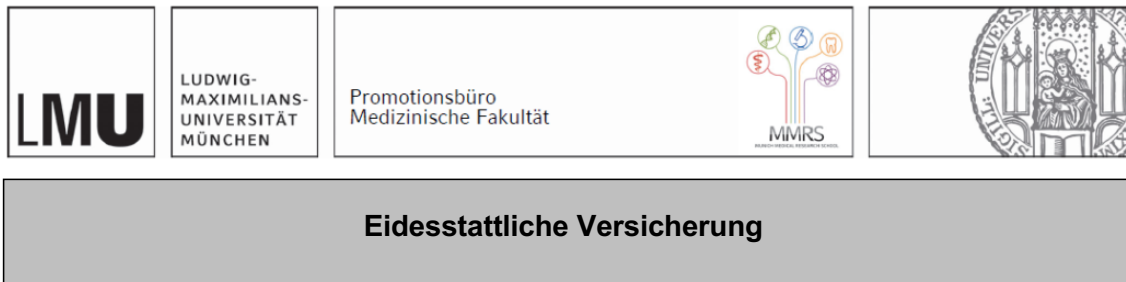
Danke an Katharina und Andrew für euer Zeit und das Korrekturlesen meiner Doktorarbeit.

Außerdem danke ich meinem Team der herzchirurgischen Intensivstation, das stets Verständnis für mein Studium hatten.

Ein großer Dank geht an meine Freundinnen. Ihr wart so oft für mich da, habt mich aufgebaut, wenn ich gezweifelt habe, und mich immer wieder aufs Neue zum Lachen gebracht. Danke für die ausgefüllten Herzen.

Den größten Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen. Ihr habt stets an mich geglaubt, mir Mut auf meinem Weg mitgegeben und mir vermittelt, dass mit Fleiß, Geduld und Gottvertrauen alles möglich ist. Danke für eure grenzenlose Liebe und Unterstützung.

## 9 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG



### Eidesstattliche Versicherung

Ich, Greimel Antonia, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

### **Prospektive Observationsstudie zur Anwendung von CytoSorb® bei Intensivpatienten mit akutem Leberversagen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.Oktober 2024

Antonia Greimel

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin