

A citokin vihar és kezelése kritikus állapotú betegekben

Szerzők: Hawchar Fatime dr.,¹ Molnár Zsolt Prof. Dr.^{2,3,4}

¹ Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Szeged

² Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

³ Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Poznan
University for Medical Sciences, Poznan, Lengyelország

⁴ Medical Director, CytoSorbents Europe GmbH, Berlin, Németország

Kapcsolattartó szerző: Prof. Dr. Molnár Zsolt M.D., Ph.D., EDAIC, egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Transzlációs Medicina Intézet, Pécs

Összefoglaló

Az utóbbi évtizedekben a szepszis/szeptikus sokk előfordulása világszerte megnőtt, és mivel a kórházi halálozás egyik legmeghatározóbb oka, így kiemelt gazdasági és egészségügyi jelentőséggel bír. Terápiájában a kórkép korai felismerése és az ezzel megkezdett adekvát folyadékresuscitáció, valamint szervtámogató- és antimikrobiális kezelések és infekciókontroll ellenére a halálozási arány továbbra is magas (20-50% a vizsgált populációtól függően). A halálozás csökkentésére irányuló kutatások egyik legígéretesebb területe az immunrendszer és ezzel együtt a gazdaszervezet fertőzésre adott válaszáinak modulációja, melyek közül

a vértisztító eljárások tűnnek az egyik legígéretesebb módszernek. A szeptikus sokk korai szakaszában a szervezet fertőzésre adott diszregulált immunválasza következtében kialakuló „citokinvihar” mélyebb megértése és a megfelelő pontokon történő módosítása hozzájárulhat az inflammatorikus-antiinflammatorikus rendszer közötti egyensúly helyreállításához. Jelen közlemény célja, az ezzel kapcsolatos ismeretek rövid összefoglalása.

Kulcsszavak: szepszis, citokin, citokinvihar, intenzív terápia

Summary

Sepsis and septic shock has become one of the major causes of hospital mortality in the last few years. This is a devastating condition with extremely high mortality rates. Despite early recognition, fluid resuscitation, organ support and antimicrobial treatment the mortality is between 20-50%, depending on the study population. Due to its complex pathophysiology, the clinical picture in sepsis is remarkably heterogeneous.

To reduce the mortality of this condition, several studies were conducted. In sepsis, the host response to an infectious insult becomes dysregulated, and cytokines, chemokines and other inflammatory

regulators are released leading to an imbalance between the pro- and anti-inflammatory forces. One of the most promising field is immunomodulation, is the modulation of the host's response to the infection via extracorporeal blood purification technologies. Deeper understanding of early immune response and the mechanism behind 'cytokine storm' in sepsis could lead to new therapeutical methods and reduced mortality. The purpose of the current manuscript is to give a brief summary of the state-of-the-art in the field.

Keywords: sepsis, cytokine, cytokine storm, intensive care, critical care

Bevezetés

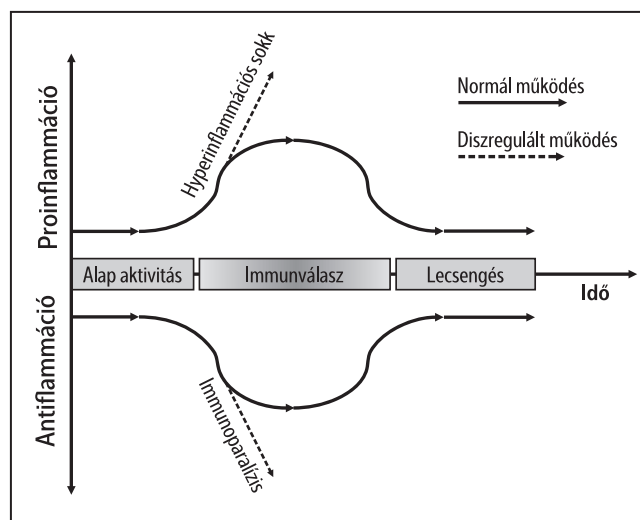
A sepszis és a szepikus sokk napjaink egyik legtöbb halálos áldozatot követelő kórképei az egészségügyi intézményekben, a vizsgált populációtól függően 20-50% a halálozási arány [1–3]. Kórélettani mechanizmusa rendkívül összetett, ezért klinikai megjelenése is igen változatos. Maga a folyamat a szervezet infekcióra adott válaszával kezdődik, majd a diszregulálttá válik, felborul az egyensúly a pro-, és anti-inflammatorikus hatás között, citokinek, kemokinek és egyéb gyulladós mediátorok szabadulnak fel, úgynevezett citokin vihar alakul ki [4, 5]. A jelen összefoglaló célja, a patofiziológiai háttér mellett, a citokin adszorpciós kezelés néhány gyakorlati aspektusának, illetve a jövőben tisztázandó kérdéseinek rövid összefoglalása.

Élettani háttér

Az immunrendszer bonyolult, finoman hangolt rendszer, a veleszületett és az adaptív komponens egyaránt elengedhetetlen a megfelelő működéséhez. Szervezetünk első védelmi vonalát a fizikai határretek jelentik: a bőr és a különböző szervrendszerek (légzőrendszer, gasztrointesztinális traktus, vizeletkiválasztó- és reproduktív szervrendszer) nyálkahártyái [6–8]. Ha a patogének ezen átjutnak, akkor kap szerepet a második védelmi vonal, a már említett veleszületett és adaptív immunitás [9]. A veleszületett immunrendszer gyors válasza a kórokozók elpusztítására irányul, ekkor különböző pro-inflammatorikus mediátorok, citokinek, szabadgyökök szabadulnak fel, azonban a gyulladás folyamatának limitációja is elengedhetetlen, hogy lehetőleg lokális maradjon a kiváltott immunválasz. Egészséges szervezetben, még a rossz általános közérzettel, magas lázzal járó betegségeink során is, a pro-inflammatorikus és anti-inflammatorikus válasz dinamikus egyensúlyban, „harmóniában” van egymással.

Szemléletváltó felfedezésnek számított, hogy a szervezetet ért sérülések, mint ártalmas noxák (iszkémia-reperfúzió, nagy műtét, politraumatizáció, súlyos égési sérülés stb.) a sepszisben megfigyelthez hasonló immunreakciót váltanak ki. Ennek magyarázata a mitokondriumok genomjában keresendő, amely a baktériumokkal igen sok hasonlóságot mutat, így fertőzés, illetve szöveti sérülés esetén a felszabaduló PAMP (patogén-asszociált molekuláris mintázat) és DAMP („sérülés-asszociált molekuláris mintázat) molekulák lényegében ugyanazt a kaskádöt indítják el [10].

Egy egészségesen működő szervezetben a pro-, és anti-inflammatorikus folyamatok egymással párhuzamosan működnek finoman hangolt egyensúlyban.



1. Ábra: Az immunválasz időbeli lefolyása

A folyamatot és az 1. ábra mutatja be részletesen. Normális esetben, egy betegség, sérülés után, a gyógyulási idő leteltével a két rendszer aktivitása visszatér a nyugalmi egyensúlyi állapotba. A kulcs a szepikus sokk esetében a fent említett egyensúly felborulása, amikor is a kritikus állapotú betegek szervezetében a pro-inflammatorikus folyamatok kerülnek túlsúlyba, létrehozva a hyperinflammáció állapotát. Ez a jelenség, melyet citokin viharoknak is nevezünk, felelős a sejtek károsodásáért. Az endotélsejtek károsodása révén fokozódik a vaszkuláris permeabilitás, ami ödémaképződést, következményes szervkárosodást okozhat [11, 12]. A túlzott aktivitás következtében idővel a pro-inflammatorikus aktivitás kimerül, ezáltal az anti-inflammatorikus oldal kerekedik felül, az immunoparalízis jelensége alakul ki, ami miatt a betegek még inkább sérülékennyé válnak a különböző káros külső hatásokkal szemben. Tekintve, hogy a citokin vihar bizonyult a szepikus betegeknél megfigyelt szövetskárosodás kiváltójának, a keringő citokinek vérből való eltávolítása kézenfekvő terápiás eszköznek tűnhet [13, 14].

A gyulladásos válasz monitorozása

Kihívást jelentett az a kérdés, hogy milyen betegágy mellett is alkalmazható módszerrel monitorozzuk a gyulladást, mivel a citokinviharok egyértelműen megbízható, pontos, elfogadott markere egyelőre nem

ismert. Többféle citokin egyidejű, rutinszerű mérése nem jöhet szóba, hiszen kifejezetten költséges metódika lenne, emellett az eredmények interpretálásához is további vizsgálatokra lenne szükség. Jelenleg széleskörűen alkalmazott biokémiai markerek a C-reaktív protein (CRP), fehérvérsejtszám (FVS), interleukin (IL)-6, szolubilis CD14-szubtípus (prepepsin) és a procalcitonin (PCT). Megjegyzendő, hogy a klaszikus paraméterek, mint a fehérvérsejtszám, a testhőmérséklet és a CRP-szint kevésbé megbízható és lassan reagáló indikátorok [15].

Vértisztító eljárások – citokin adszorpció

A „vértisztító eljárások” alapját a korábban már említett elgondolás adja, miszerint a citokinviharban keletkezett proinflammatorikus mediátorok közvetlenül a vérből történő eltávolítása csökkentheti a káros gyulladásos választ, elősegítheti a gyógyulást [16]. Az első próbálkozások során hemofiltrációt, majd úgynevezett „high-volume hemofiltrációt” alkalmaztak, később a polymyxin B is ígéretesnek bizonyult, azonban a kezdeti biztató eredmények ellenére később a multicentrikus vizsgálatok közül egyik sem tudta bizonyítani a várt hatást [17–19].

Az extrakorporális vértisztítás kifejezetten a citokineket célzó, viszonylag új módszere a citokin hemadszorpció, amelyre specifikusan alkalmas eszköz a Magyarországon is kereskedelmi forgalomban is kapható egyszerűhasználatos CytoSorb® kapszula (CytoSorbents Corporation, New Jersey, USA).

Egyik előnye, hogy például a vesepótló kezelésekhez alkalmas gépekkel is kompatibilis, így nem szükséges speciális felszerelés az alkalmazásához [20]. A gyakorlatban akár önmagában, akár vesepótló kezeléssel, szív-tüdő géppel vagy extrakorporális membrán oxigenátorral együtt is alkalmazható. A kapszula úrtartalma kb. 300 ml, poliszitirén polimer gyöngyöket tartalmaz, amelyek képesek az 5 és 60 kDa közötti molekulatömeg-tartományba eső molekulák, így a pro- és antiinflammatorikus citokinek megkötésére. A polimer gyöngyök biokompatibilisek, tehát az eszköz a keringésbe biztonságosan becsatlakoztatható, porózus szerkezetük pedig hatalmas adszorpció felületet képez (egy eszköz összesített adszorbeáló felszíne kb. 40 000 m²). Ahogy már említettük, a szeptikus sokk első szakaszában mind a pro-, mind

az antiinflammatorikus rendszer aktivitása fokozódik, azonban a proinflammatorikus válasz markánsabb (1.B ábra). Ezt használja ki a CytoSorb működési elve: képes koncentrációfüggő módon irreverzibilisen adszorbeálni a vérben keringő mind pro-, mind antiinflammatorikus molekulákat. Az egyensúly viszonyához az vezet, hogy mivel szeptikus sokkban a proinflammatorikus molekulák vannak túlsúlyban, ebből a csoportból adszorbeálódnak nagyobb arányban a citokinek. A gyulladásos válasz redukciójával a betegek keringéstámogatási igénye is jelentősen csökken a vazoplégia csökkenésével párhuzamosan. Klinikai tapasztalat alapján a leghatékonyabban a szeptikus sokk kialakulásának első 24 órájában alkalmazható ez a módszer [21].

Napjainkig főleg állatkísérletekből, esettanulmányokból, obszervációs vizsgálatokból és néhány klinikai vizsgálatból származnak adatok az eljárás hatékonyságára vonatkozóan. Ennek ellenére a CytoSorb-bal több, mint 46000 adszorpciót végeztek világszerte, az elmúlt években egyre inkább elterjedté vált [22]. A kísérletes eredmények azt mutatták, hogy a keringő citokinek szintje és a fehérvérsejtek gyulladásos válasza csökkent, a hemodinamikai paraméterek javultak [23]. Egy patkányokon végzett kísérletben endotoxin oltást követően CytoSorb citokinadszorpciót kezelték. Adataik alapján az IL-6, IL-10 és a tumor nekrozis faktor (TNF)- α szérumszintje akár 50%-kal csökkent már 2 órával a kezelés megkezdését követően, ezzel együtt pedig jobb hemodinamikai stabilitás és rövidtávú túlélés volt megfigyelhető [22]. Egy másik kísérletben patkányokon coecumligációt és punkciót hajtottak végre, majd állatoknál hemoadszorpciót kezelték, amely javuló vese- és májfunkcióhoz vezetett a kontroll csoportéhoz képest [24].

Emberekben végzett vizsgálatok igen korlátozottan elérhetőek, ezek közül az egyik Kellum és mtsai által publikált tanulmány, amelyben 1886 pneumoniában szenvedő páciens adatait elemezve azt a következtetést vonták le, hogy az emelkedett pro- és antiinflammatorikus citokinszintek előrejelezhetik a szeptikus sokk kialakulását [25]. Három citokin szintjét mérték:

IL-6, TNF és IL-10. Az első napon mindhárom molekula koncentrációja emelkedett volt, a legmagasabb a későbbi halálos kimenetelű esetekben.

A mortalitás azoknál a betegeknél volt a legmagasabb, akiknél mind a proinflammatorikus IL-6, mind az antiinflammatorikus IL-10 koncentrációja emelkedett volt (kockázati arány 20,5; 95% konfidencia intervallum 10,8–39,0, $p < 0,001$).

A CytoSorb kezelést sikerrel alkalmazták számos különböző életveszélyes kórkép esetén, például a már említett sepszis, trauma, nagy műtét, de akut hasnyálmirigy-gyulladás és fulmináns májcirrózis, nekrotizáló fasciitis, rabdomiolízis kezelésében is hatékonynak bizonyult [26–28]. Mindemellett donorkondicionálás esetén is emelkedett citokinszint jellemző, így a hagyományos eljárás kiegészítve citokinadszorpcióval meghosszabbíthatja a graft élettartamát [29].

Klinikai alkalmazási lehetőségek

A klasszikus kezelés, mint adekvát folyadékreszuszcitáció, megfelelő antimikrobiális terápia időben történő alkalmazása ellenére is perzisztáló sokk, magas keringéstámogatási igény és többszervi elégtelenség esetén kerülnek látótérbe az adjuváns terápia módszerei, ezen belül a citokinadszorpció [30].

2018-ban publikálta intézetünk prospektív, kontrollált, randomizált pilot vizsgálatát (Adsorption of Cytokines Early in Septic Shock [ACCESS]), amelynek célja a 24 órán át önállóan alkalmazott CytoSorb kezelés hatásának vizsgálata septicus sokkos betegeken.

A vizsgálat bevonási kritériumai a következők voltak: intubált, gépi lélegeztetett beteg belgyógyászati eredetű septicus sokk gyanújával; invazív hemodinamikai monitorozás vezette keringéstámogatás esetén a noradrenalinigény $> 10 \mu\text{g}/\text{min}$; emelkedett laktátszint $> 2,0 \text{ mmol}/\text{l}$; valamint PCT szint $\geq 3 \text{ ng}/\text{ml}$. A betegeket a vizsgálatba a septicus sokk konzervatív terápiajának első 6 órájában vontuk be perzisztáló sokk esetén: stagnáló vagy emelkedő keringéstámogatási igény, invazív hemodinamikai monitorozás mellett. A CytoSorb kezelés megkezdése az intenzív osztályos tartózkodás első 24 órájában történt. Akut vagy krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kizárásra kerültek, mert vesepótló kezelés nélkül szerettük volna vizsgálni a CytoSorb kezelést.

A gyártó ajánlásának megfelelően a kapszulát egy standard dialízisre alkalmas géphez csatlakoztatjuk

(MultiFiltrate, Fresenius Medical Care), és heparin antikoagulálás mellett, 250–400 ml/perc áramlási sebességet állítunk be. A heparin mellett citrát vagy argatroban is alkalmazható antikoaguláció céljából. A kezelésre alkalmas betegek kiválasztásának fő elemei a következők: septicus sokkban szenvedő beteg két- vagy többszervi elégtelenséggel, azonban tapasztalt klinikusi döntés alapján reális eséllyel a túlélésre; adekvát hagyományos terápiára sem csökkenő vazopresszorigény; invazív hemodinamikai monitorral igazolt vazoplegia (nem áll fenn sem hipovolémia, sem pozitív inotróp igény); magas vagy emelkedő PCT szint.

A tanulmányba a szigorú kritériumok miatt hosszas betegválogatást követően összesen 20 alanyt vontunk be, őket két csoportba soroltuk: CytoSorb kezelt ($n=10$) és kontroll ($n=10$).

Eredményeink alapján a hemoadszorpcióval kezelt betegek javuló hemodinamikai paramétereiket, szignifikánsan alacsonyabb vazopresszorigényt mutattak a kontroll csoporthoz képest, valamint a PCT szint is szignifikánsan csökkent. A polimergyöngyök adszorpciós spektrumába a PCT is belesik, ezért szintjének mérésével tudtuk monitorozni a kapszula állapotát, adszorpciós képességét [31].

A CytoSorb alkalmazását regisztrálni hivatott CytoSorb regiszter legutóbb publikált eredményei szerint a citokinadszorpció a túlélést is kedvezően befolyásolhatja: 198 kezelt beteg közül 135 esetben septicus sokk volt a diagnózis, prediktív mortalitásuk az intenzív osztályos felvételkor 80%, míg a megfigyelt arány 65% volt [32]. Habár nagy klinikai vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre, az eddigiek alapján a humán alkalmazás biztonságosnak tekinthető, mivel amellet, hogy jelentősen csökkent a kezelt betegek keringéstámogatási igénye, a citokinadszorpcióval összefüggő káros, veszélyes mellékhatások nem jelentkeztek.

Hogyan tovább?

Az önállóan, vagy vesepótló kezeléssel együtt alkalmazott citokinadszorpció a világ számos intenzív osztályán a klinikai gyakorlat részévé vált, sőt, a jelenlegi koronavírus fertőzés okozta járvány idején (COVID-19), bátran kijelenthetjük, hogy az érdeklődés központjába került [33, 34].

Mivel nagy prospektív randomizált vizsgálatok egyelőre nem állnak rendelkezésünkre, a jövőben számos nyitott kérdésre kell választ találnunk. Az egyik kihívás, a betegválasztás, amit igen körültekintően kell végezni, hiszen a kezelés költséges és invazív, a keringésbe kapcsolt extrakorporális komponens miatt. Ennek megfelelően több kérdés is válaszra vár: mely páciensek profitalhatnak a kezeléssel a legtöbbet? Milyen támpontok alapján indítsuk el a kezelést?

Tekintve, hogy a kapszula a citokineket koncentrációfüggő módon távolítja el a keringésből, a citokinvihar jelenléte, mint betegválasztási kritérium mindenképp szükséges, amelyet biomarkerek mérésével tudunk vizsgálni (pl. az ACCESS vizsgálatban a PCT szintjének értékelésével) [22]. Bizonytalanságot kelt, hogy napjainkig arany standardnak számító biomarker a pro-inflammatorikus válasz értékeléséhez nem áll rendelkezésre, így kérdés, mi jelentse a citokinadszorpciós terápia ideális kezdeti időpontját. A ma rutinszerűen monitorozott molekulák közül legnagyobb irodalmi és klinikai gyakorlati háttere a PCT-nek van [35]. Összességében azonban kiemelendő, hogy kizárólag biomarkerek alapján, abszolút számértékek figyelembevételével meghozni ezt a klinikai döntést nem célravezető, mivel az egyéni varianciát is figyelembe kell venni. Ennek tükrében a megfigyelt paraméter kinetikája a klinikai képpel együtt informatívabb lehet [15]. A legtöbb beteg esetében nem jutunk el az adjuváns terápiáig, mert vagy a hagyományos folyadékreszuszcitáció, infekciókontroll és szervtámogatás már javulást hoz, vagy a kórkép fulmináns lefolyása már szakmai és etikai megfontolások miatt sem teszi lehetővé a terápia eszkalációját. A terápia indikációja tehát nem fekete-fehér. A szerzők véleménye szerint, akiknél az alapvető ellátás kötelező lépései maradéktalanul megtörténtek (időben megkezdett reszuszcitáció, góctalanítás, „best standard” szervtámogató kezelés) és ennek ellenére perzisztál a szeptikus sokk de a klinikai összkép még felveti a javulás lehetőségét, potenciálisan részesülhetnek adjuváns kezelésekből, így szóba jöhet náluk az extrakorporális citokinadszorpció is.

A kezelés időzítését tekintve sincsen egyértelmű ajánlásunk, de a leginkább elfogadott koncepció a következő: lehetőleg a szeptikus sokk első 24 órájában, de a kezdeti reszuszcitáció 5-6 órája után minél hamarabb [22]. A lehető leghatékonyabb időintervallum meghatározása

a további tanulmányokban várat magára, kifejezetten azért, mert a betegek tünetei és kórlefordása igen heterogén. Ennek tükrében általános érvényű szabályok lefektetése nemcsak nem előremutató, de kifejezetten hátrányos is lehet, a megbízható biomarkerek azonban jó támpontot jelentenek.

A kezelés időtartamát illetően (azaz, hogy egy adszorbenst hány óráig alkalmazzunk) a gyártó ajánlása a 24 óra. Legtöbbször eszerint zajlanak a kezelések, azonban ez az érték csak egy becslés, evidenciák egyelőre nem állnak rendelkezésre [20].

Egy pilot vizsgálatunk során PCT plazmakoncentrációt mértünk a rendszerben a CytoSorb kapszula előtt és után, mivel a PCT rutinszerűen mérhető és ahogy már említettük, belesik a CytoSorb adszorpció mérettartományába. 20 beteg adatainak részletezése alapján a kezelést megkezdését követően az eszköz a rajta átfolyó vérből a PCT több, mint 90%-át adszorbeálta, 12 óra elteltével ez a változás mindössze 10% volt, a következő 12 órában pedig már nem volt kimutatható szignifikáns eltérés. A PCT adszorpciójának ilyenemű csökkenése azt sugallja, a citokinek adszorpciója is ekként változik. Amennyiben a kapszula „kimerülése” a citokinekre is vonatkozik, a megfelelő hatékonyságot valószínűleg gyakoribb cserével tudjuk elérni.

A kezelés befejezésének időpontja is kérdéses. Jelen ismereteink szerint, a kezelés sikerének leghatékonyabb mutatója a vazopresszor igény csökkenése, amely igen látványos tud lenni a kezelés folyamán. CytoSorb kezelés esetén a kapilláris integritás, a transzdoteliális ellenállás is jelentősen javul egyes vizsgálatok szerint, így például az extravaszkuláris tüdővíz monitorozása is támpont lehet [36]. A klinikai gyakorlatban a terápia hossza egyéni döntésen, a klinikai kép összességének mérlegelésén alapul. Figyelembe kell venni, hogy a biomarkerek, amelyeket a szeptikus betegek esetében támpontként alkalmazunk, az adszorbens adszorpció spektrumába esnek, így a kezelés során félrevezető lehet a koncentrációjuk csökkenése. A gyártó ajánlása alapján a citokinadszorpciós terápia 7 napon keresztül alkalmazható biztonságosan [20]. Ahhoz további vizsgálatok szükségesek, hogy az egyes betegcsoportoknál meghatározzuk a legoptimálisabb kezelési időtartamot. Végezetül megemlítendő, hogy a CytoSorb a

citokinek mellett a szabad hemoglobint, a mioglobint, bilirubint, epesavakat és bizonyos gyógyszereket, például a venlafaxint, ticagrelort, meropenemet és a

vancomycint is adszorbeálja, ezért ezek szérumszintjének ellenőrzése is szükséges lehet, azonban erre evidenciával még nem rendelkezünk [37].

Összefoglalás

Az extrakorporális citokineltávolítást számos, diszregulált immunválasszal összefüggésbe hozott kórképben tesztelték eddig csaknem 100 000 páciensen. A klinikai tapasztalat alapján az eszköz biztonságosnak tekinthető, és jelentős állapotjavulást hozhat a citokinvihar uralta kritikus állapotokban. A kapszulát világszerte egyre szélesebb körben alkalmazzák, a

pozitív klinikai tapasztalatok pedig azt mutatják, az eszköz ígéretes, rövid távon előnyös hatásokat tulajdoníthatunk neki, elsősorban a keringést stabilizáló hatásai miatt. Azt azonban, hogy ezek az előnyök befolyásolják-e a betegek túlélését is, a jelenleg futó nagy elemszámon végzett prospektív vizsgálatok eredményei fogják megadni a választ.

Irodalomjegyzék

1. Sogayar AMC, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CMC, Lobo SMA, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:425–34.
2. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay É, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: Age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care*. 2005;20:46–58.
3. Khwannimit B, Bhurayanontachai R. The direct costs of intensive care management and risk factors for financial burden of patients with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;30:929–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.011>
4. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124:783–801.
5. Hotchkiss RS. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2014;13:862–74.
6. Harder J, Schröder JM, Gläser R. The skin surface as antimicrobial barrier: Present concepts and future outlooks. *Exp Dermatol*. 2013;22:1–5.
7. Rudraraju R, Jones BG, Surman SL, Sealy RE, Thomas PG, Hurwitz JL. Respiratory tract epithelial cells express retinaldehyde dehydrogenase ALDH1A and enhance IgA production by stimulated B cells in the presence of vitamin A. *PLoS One*. 2014;9:1–10.
8. Gustafsson JK, Birchenough GMH, Rodrı AM, Nystro EEL, Wising C, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract.pdf. 2014;8–20.
9. Kompoti M, Michopoulos A, Michalia M, Clouva-Molyvdas PM, Germenis AE, Speletas M. Genetic polymorphisms of innate and adaptive immunity as predictors of outcome in critically ill patients. *Immunobiology* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2015;220:414–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2014.10.006>
10. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating Mitochondrial DAMPs Cause Inflammatory Responses to Injury. *Nature*. 2010;464:104–7.
11. Lauren MS. How the immune system works. Wiley-Blackwell; 2012.
12. Ferrara J, Abhyankar S, Gilliland D. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transpl Proc*. 1993;1216–7.
13. Venet F, Lukaszewicz AC, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: A rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:477–83.
14. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res*. 2015;2015.
15. Trásy D, Tánzos K, Németh M, Hankovszky P, Lovas A, Mikor A, et al. Early procalcitonin kinetics and

- appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients. A prospective observational study. *J Crit Care* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;34:50–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.04.007>
16. Nakada T, Oda S, Matsuda K, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R. Continuous Hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the Treatment of Patients with Septic Shock. 2008;4:5–6.
 17. Honore PM, Jomez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. 2000;28:3581–7.
 18. Rimmelé T, Kellum JA. Clinical review: Blood purification for sepsis. *Crit Care*. 2011;15:1–10.
 19. Payen DM, Lukaszewicz AC, Joannes-boyau O, Martin-lefevre L, Kipnis E. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis : a multicenter randomized control trial. 2015;975–84.
 20. Cytosorbent Corporation. CytoSorb Fields of Application [Internet]. [cited 2018 Jul 12]. Available from: http://cytosorb-therapy.com/the-adsorber/faq_fields-of-application/
 21. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: A case series. *Crit Care. Critical Care*; 2017;21:1–10.
 22. Bonavia A, Karamchandani K. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoadsorption Therapy : A Literature Review. *Blood Purif*. 2018;17033:337–49.
 23. Ronco C, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, Bellomo R, De Nitti C, et al. Adsorption in sepsis. *Kidney Int*. 2000;58:148–55.
 24. Peng ZY, Wang HZ, Carter MJ, Dileo M V., Bishop J V., Zhou FH, et al. Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis. *Kidney Int*. 2012;81:363–9.
 25. Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the Inflammatory Cytokine Response in Pneumonia and Sepsis: Results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*. 2007;167:1655–63.
 26. Frimmel S, Schipper J, Henschel J, Tsui TY, Mitzner SR, Koball S. First Description of Single-Pass Albumin Dialysis Combined With Cytokine Adsorption in Fulminant Liver Failure and Hemophagocytic Syndrome Resulting From Generalized Herpes Simplex Virus 1 Infection. *Liver Transplant*. 2014;1523–4.
 27. Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H. Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy. *Int J Artif Organs*. 2014;37:422–6.
 28. Basu R, Pathak S, Goyal J, Chaudhry R, Goel RB, Barwal A. Use of a novel hemoadsorption device for cytokine removal as adjuvant therapy in a patient with septic shock with multi-organ dysfunction: A case study.: 822–5.
 29. Kellum JA, Venkataraman R, Powner D, Elder M, Hergenroeder G, Carter M. Feasibility study of cytokine removal by hemoadsorption in brain-dead humans. *Crit Care Med*. 2008;36:268–72.
 30. Becze Z, Molnár Z, Fazakas J. International Journal of Antimicrobial Agents Can procalcitonin levels indicate the need for adjunctive therapies in sepsis ? *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;46:S13–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.11.002>
 31. Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care*. Elsevier Inc; 2019;49:172–8.
 32. Friesecke S, Träger K, Schitteck 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. *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin*. 2017;2017.
 33. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, intervention. *Nature Rev* 2020; <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
 34. Ronco C, Navalesi P, Vincent JL. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care. *Lancet Respir Med* 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30060-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30060-6)
 35. Trásy D, Molnár Z. Procalcitonin – assisted antibiotic strategy in sepsis. *eJIFCC*. 2017;28:104–13.
 36. David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *J Intensive Care* [Internet]. *Journal of Intensive Care*; 2017;5:1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-017-0208-1>
 37. Morris C, Gray L, Giovannelli M. Early report : The use of Cytosorb™ haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations. 2015;16:257–64.