



Akutní selhání jater, transplantace a retransplantace, absorbční očišťovací metody, prostor pro Cytosorb?

Petr Pavlík, CKTCH Brno

Komplikace po transplantaci jater

- **Kvalita** jaterního **štěpu** - laboratoř, velikostní nepoměr
- **Prezervace** štěpu, studená/teplá ischemie
- Pooperační **krvácení**, koagula
- **Vaskulární** komplikace:
 - **tepna** (stenóza, zálom, útlak..) – ischemie
 - **portální žíla** (trombóza)
 - **jaterní žíly**, dolní dutá žíla (stenóza, útlak, trombóza)
- Komplikace ze **žlučových cest** (stenosa, bilární leak..)

Komplikace po transplantaci jater

Imunologické komplikace:

- celulární **rejekce** (imunologický monitoring, hladiny imunosupresiv)
- humorální **rejekce** (preformované protilátky)

Infekční komplikace:

- bakteriální
- virové – CMV, EBV
- mykotické

Neurologické komplikace:

- jaterní encefalopatie – deliria, křečové stavy, koma,
- edém mozku

Renální komplikace:

- hepatorenální syndrom před transplantací
- toxické nefropatie

Komplikace po transplantaci jater

Stav pacienta před transplantací

- věk, přidružená onemocnění
- pokročilost selhání
- etiologie selhání,
- rychlost a okolnosti vzniku
- koagulopatie
- krvácení (jícnové varixy)
- nutriční stav (hypalbuminemie, hypoproteinemie, karence)
- neurologický stav – encefalopatie, koma
- renální selhání

Kazuistika - KB nar 1991 hospit od 15.08.do 02.11.2016

- **OA:** 2006 hospit. na dět. odd. pro gastritidu, sledována v GEA pro hepatopatii po EBV několik let essentielle, flavobion, chronicky zvýšené JT, 2012 terapie zastavena, výsledky stabilní /inf amb/.
- **NO:** akutně vzniklý ikterus, přijata na inf. odd. nem. Břeclav 11.8.2016.
- hydrops žlučníku, 12.8.2016 CT a ERCP - bez nálezu obstrukce CT, cévní systém jater bez patologie. Rychlý rozvoj hepatorenálního sy – překlad na CKTCH 15.8.2016

Kazuistika - KB nar 1991hospit od 15.08.do 02.11.2016

Před transplantací

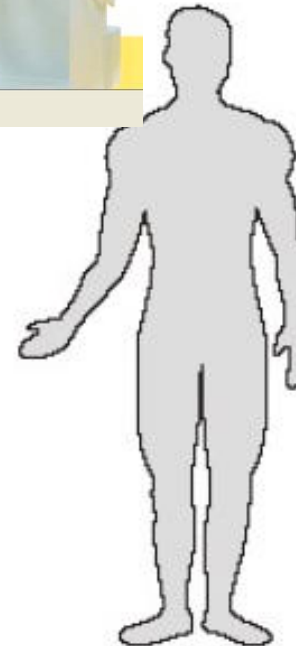
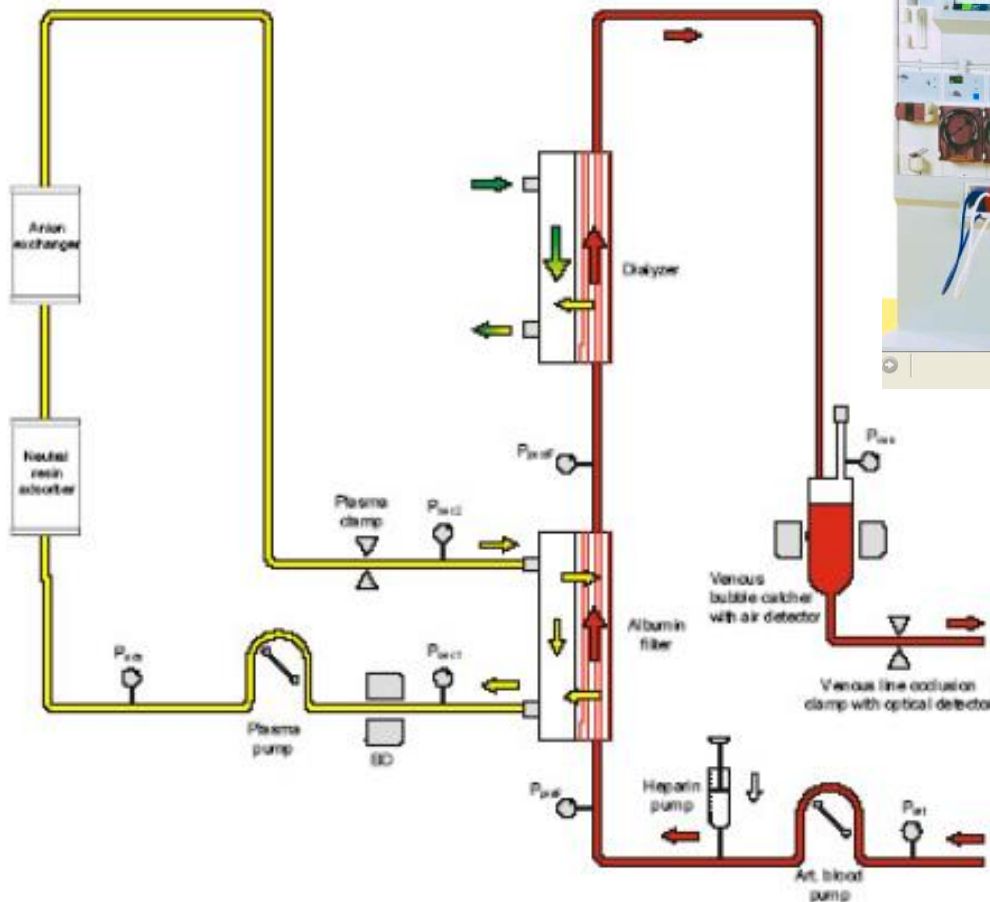
- **15.8.2016**
 - **těžká dysfunkce jater** se závažnou koagulopatií - **substituce**
 - oligurické **selhání ledvin** – **IHD**
 - rychle progredující **encefalopatie** – **PSFA Prometheus**
- **16.8.2016**
 - **oběhové zhroucení**, SV arytmie – vysoké dávky vasokonstriktorů
 - **metabolická rozlada** s hyperlaktatemií a MAC – CVVHD, Prometheus
 - hypoxemie, **edém plic**, koma - intubace

Kazuistika - KB nar 1991 hospit od 15.08.do 02.11.2016

První transplantace jater 17.8.2016

- - **dysfunkce** jaterního **štěpu** (substituce koag. faktorů, bílkovin...)
 - oligurické **selhání ledvin – CVVHD**
 - **koma** protrahovaně – adsorpční kapsle **Cytosorb** do okruhu CVVHD
- extubace **22.8.2016**
 - **23.8.2016 2x revize** – odstranění koagul a rekonstrukce cévní anastomózy na a. hepatica (SONO a CT **kolekce pod játry + ischemie** dx laloku jater)
 - **25.8.2016** po přechodné stabilizaci (extubace 24.8.2016) **šokový stav**, metabolický rozvrat – **selhání štěpu**
 - imunologie – obraz **imunoparalýzy** (ATB, antimykotika, anti CMV profylaxe)
- **26.8.2016 retransplantace**

PSFA Prometheus

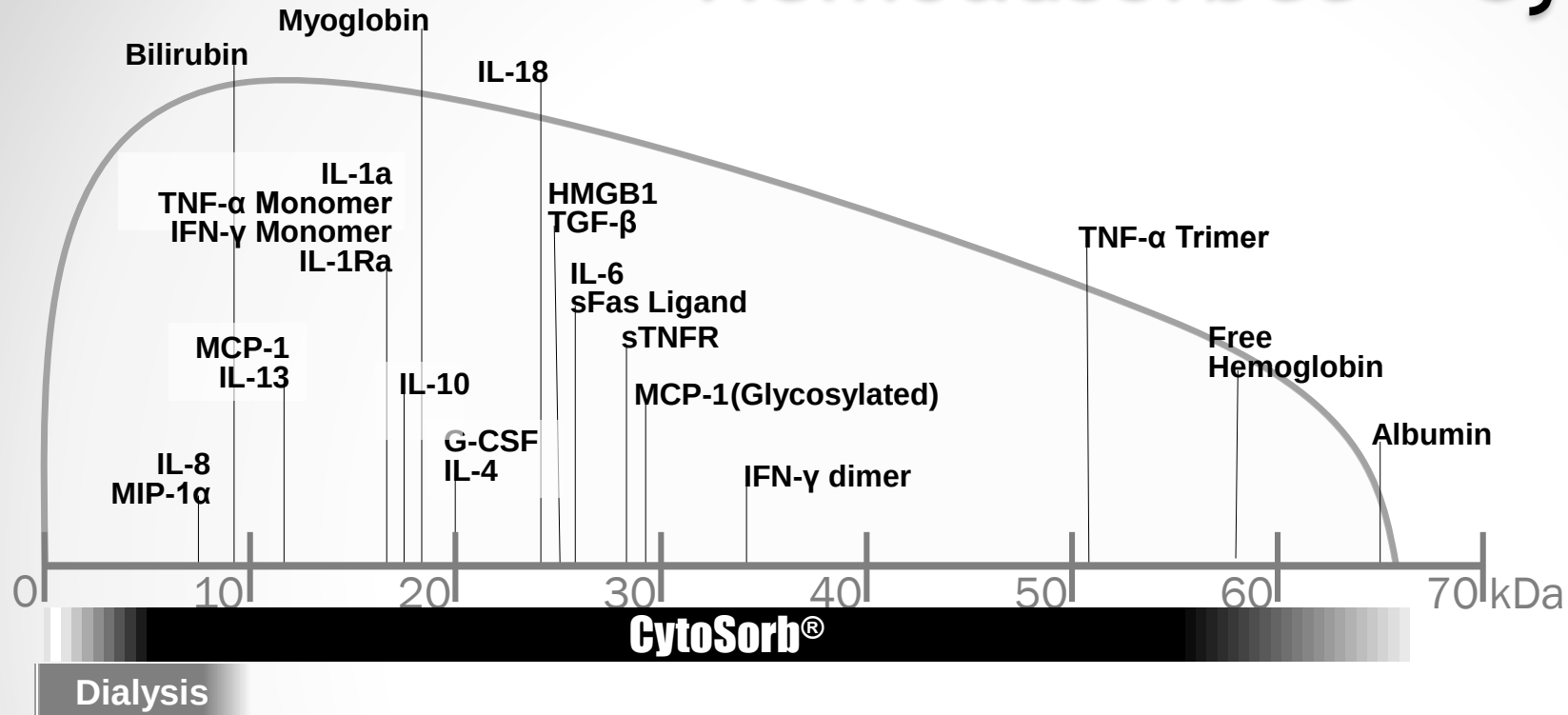


Separace plasmy
- **přímá adsorpce**
- **high-fluxová dialýza**

Bilirubín
Amoniak
Žlučové kyseliny
Hydrofóbní aminokyseliny
Kreatinin, Urea

Korekce encefalopatie

Hemoadsorbce - Cytosorb



- Bilirubin
- Amoniak
- Kreatinin, Urea

- Korekce encefalopatie

Extracorporeal Renal Replacement Therapies in the treatment of sepsis

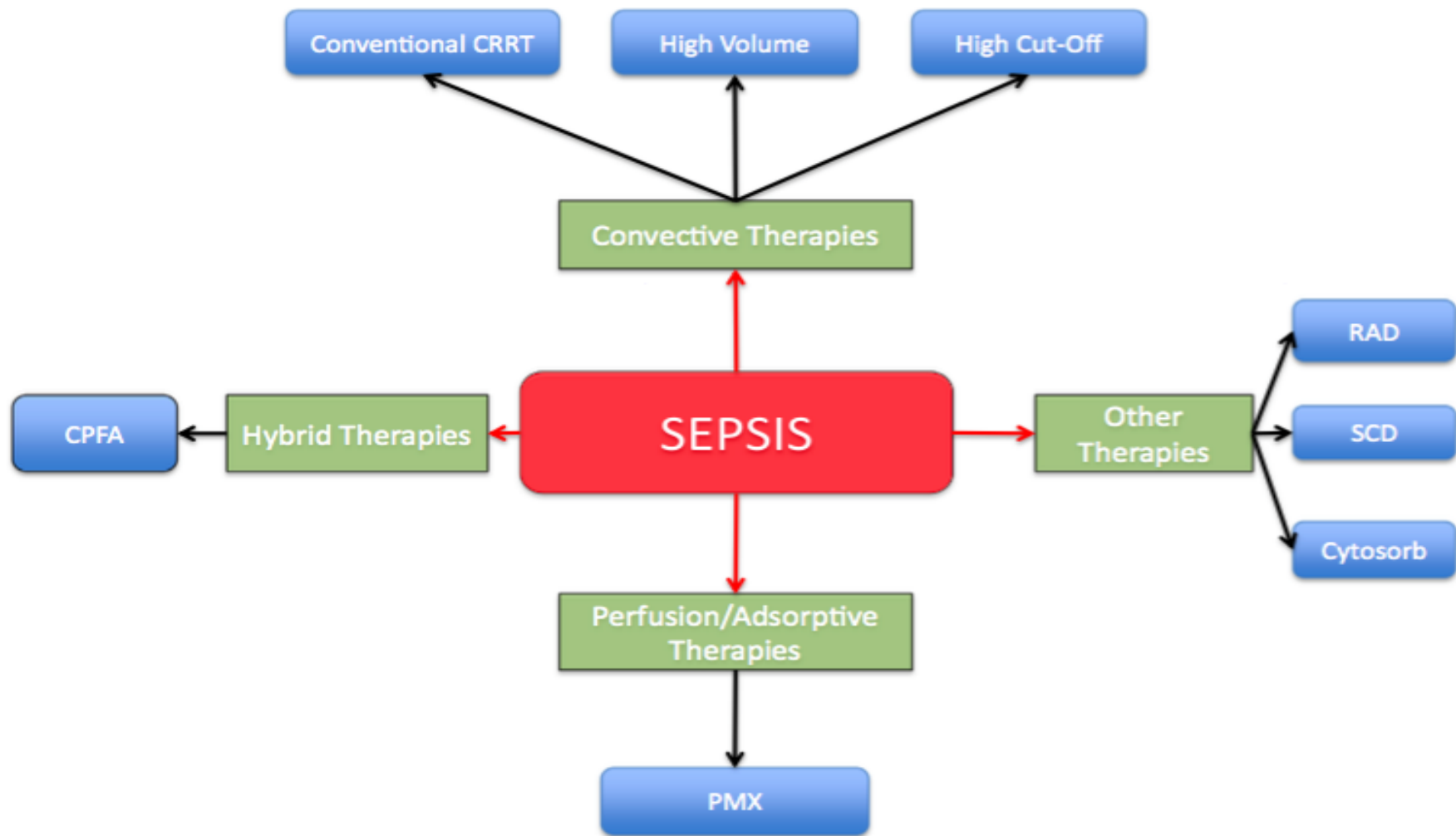
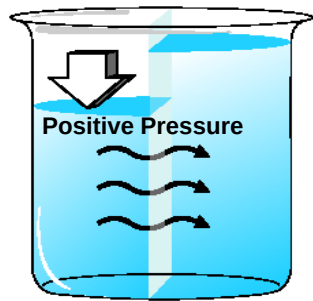


Figure 1. Possible potential extracorporeal techniques that could be considered as adjuncts in the treatment of sepsis. RAD, renal tubule cell assist device; SCD, selective cytopheretic devices.

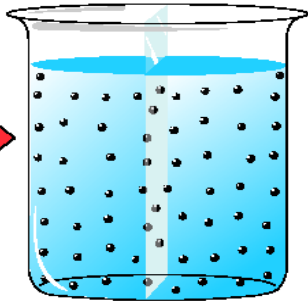
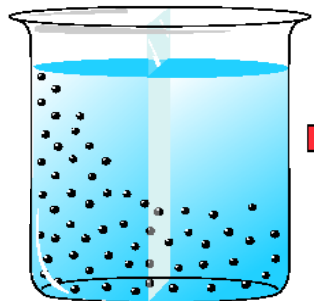
Transportní mechanismy



ULTRAFILTRATION:

Movement of fluid through a membrane to an area of lower concentration

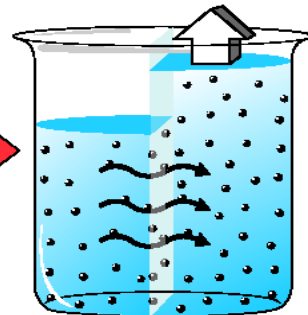
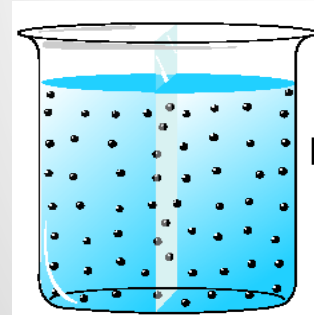
The driving force is the pressure difference between two sides of a membrane, which can be positive or negative



DIFFUSION:

Movement of solutes from an area of higher concentration to an area of lower concentration

The rate of diffusion is dependent of the size of the molecule and the permeability of the membrane to the specific solute

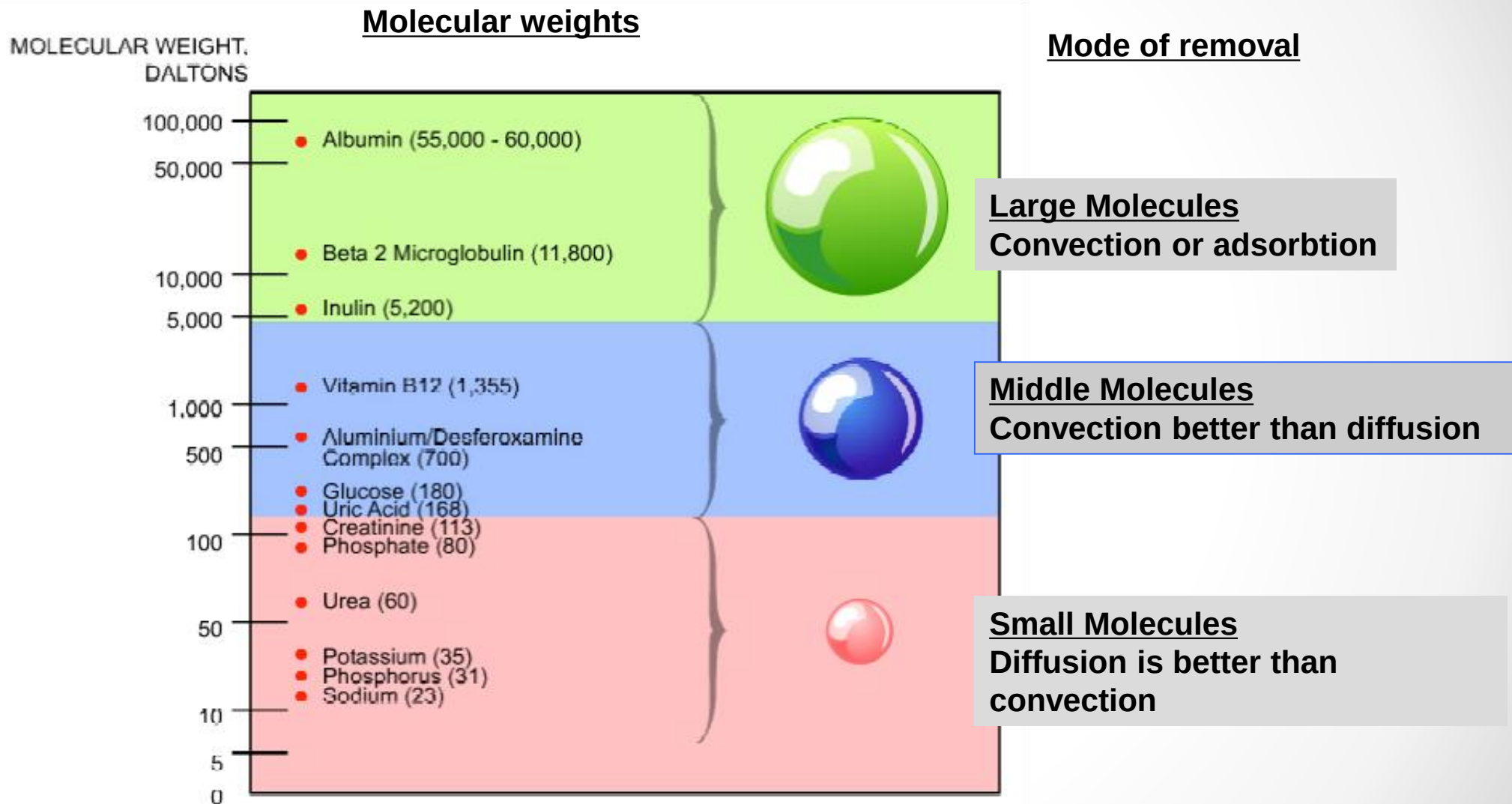


CONVECTION:

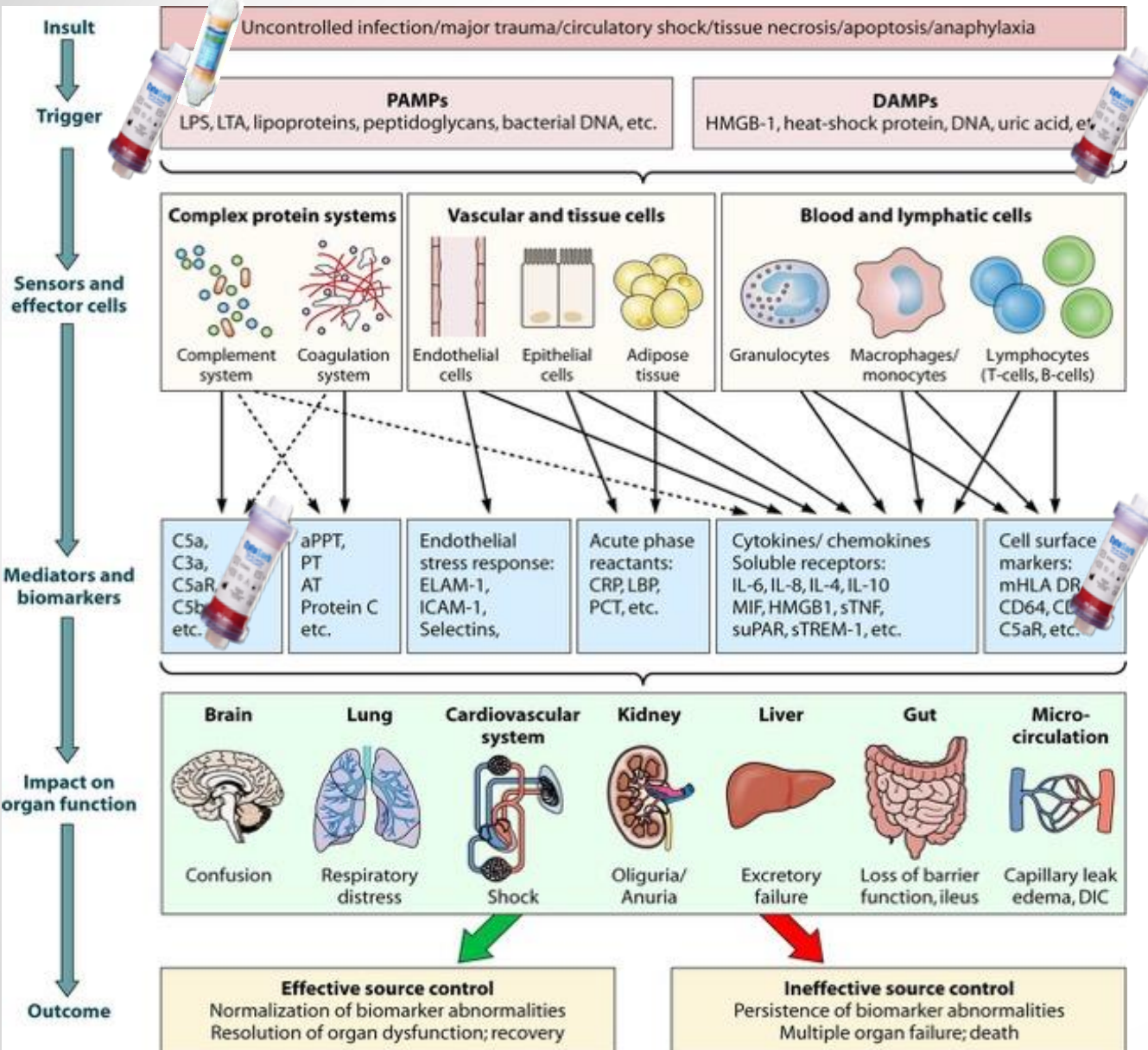
Movement of solutes across a membrane caused by the passage of fluid or solvent (solvent drag)

Depending on the size of the pores in the membrane, solutes of different molecular weight will pass through to different extent

Velikost molekul eliminovaných pomocí CRRT



„Attack points“

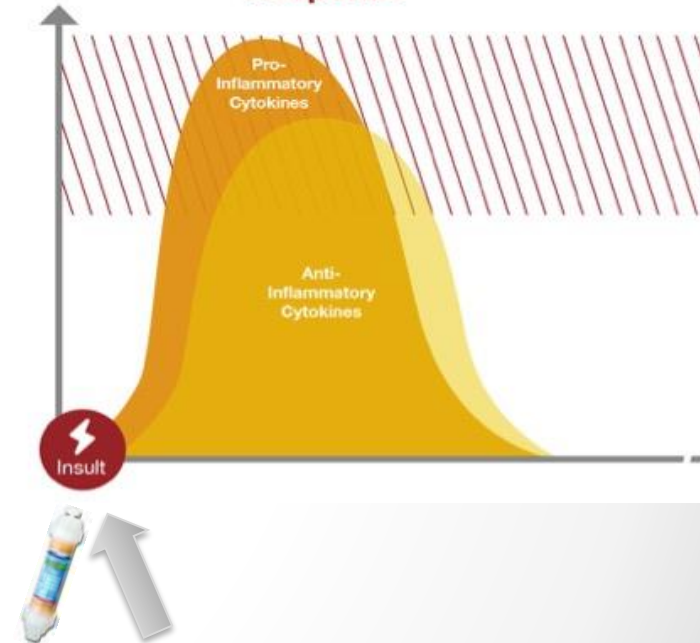


CytoSorb



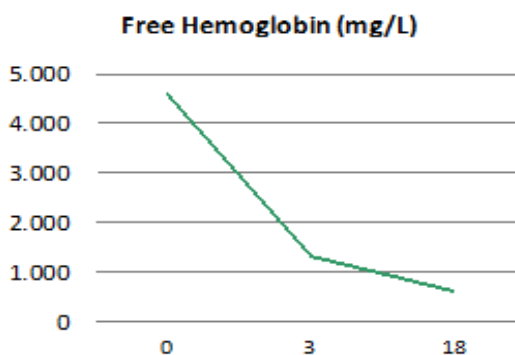
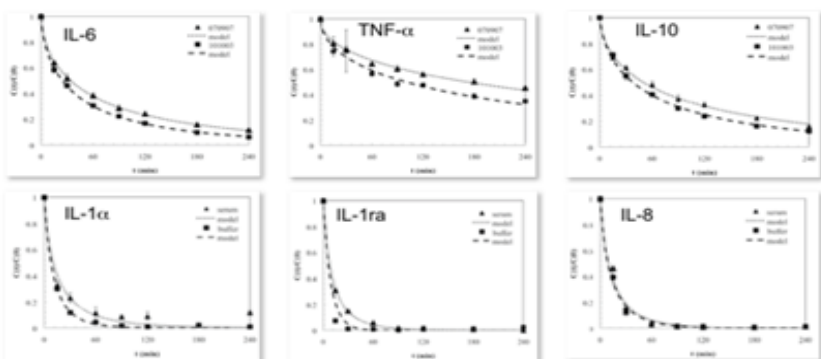
Toraymyxin

Overshooting Inflammatory Response

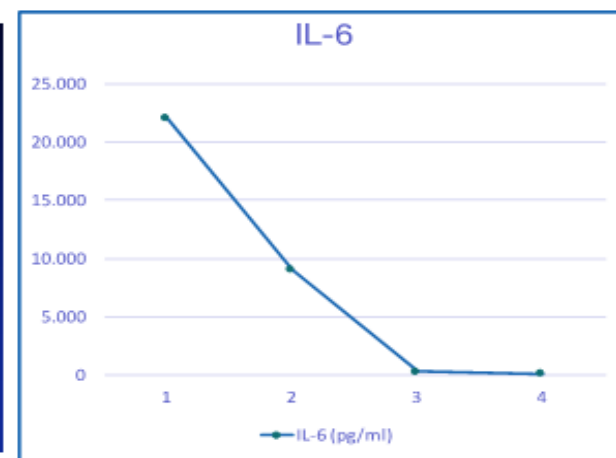
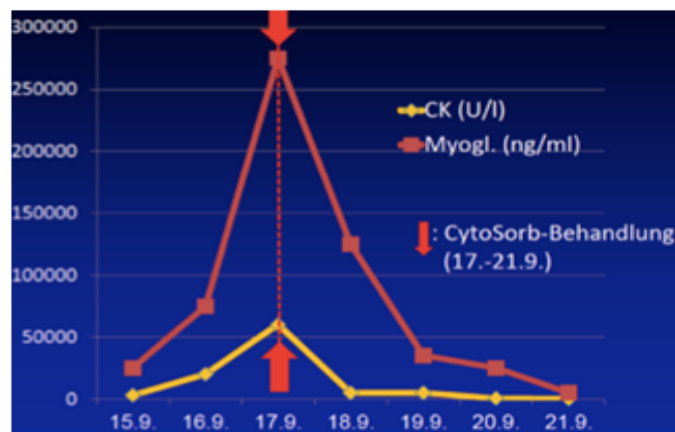
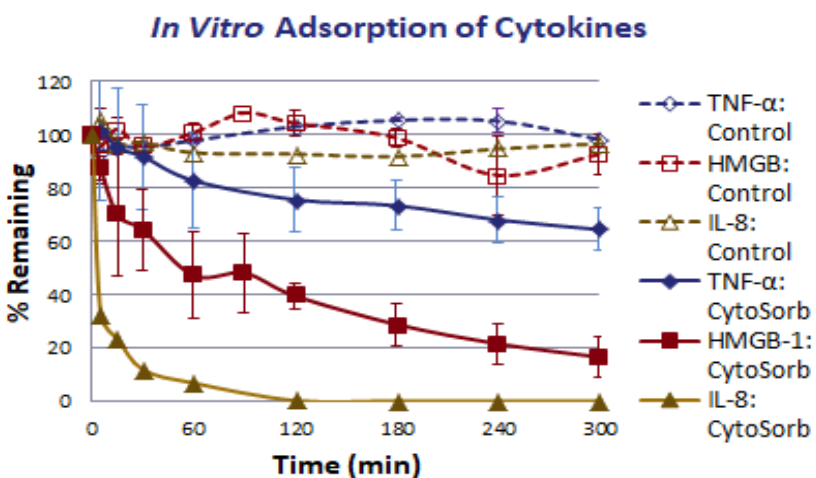
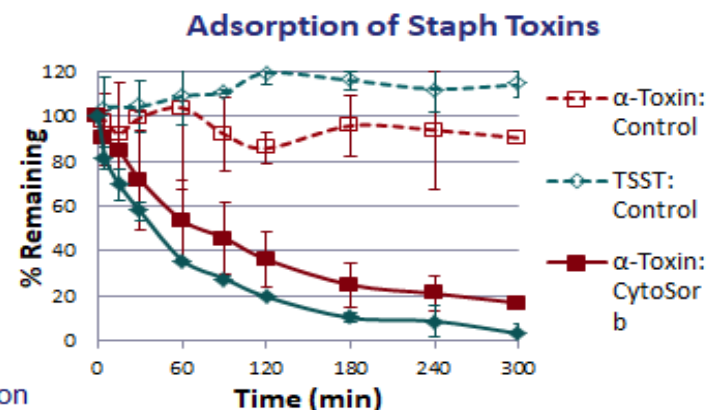


Optimal endotoxin elimination should be early in the course of sepsis, which is challenging

Evidence účinnosti



Plasma fractions shown hours after incubation



CytoSorb Attacks Sepsis Broadly



Inflammatory cytokines (organ failure) & other factors



Immunosuppressive cytokines & re-establish immune responsiveness



Many bacterial toxins (organ failure)



Re-establish proper leukocyte trafficking to prevent cell-mediated organ injury

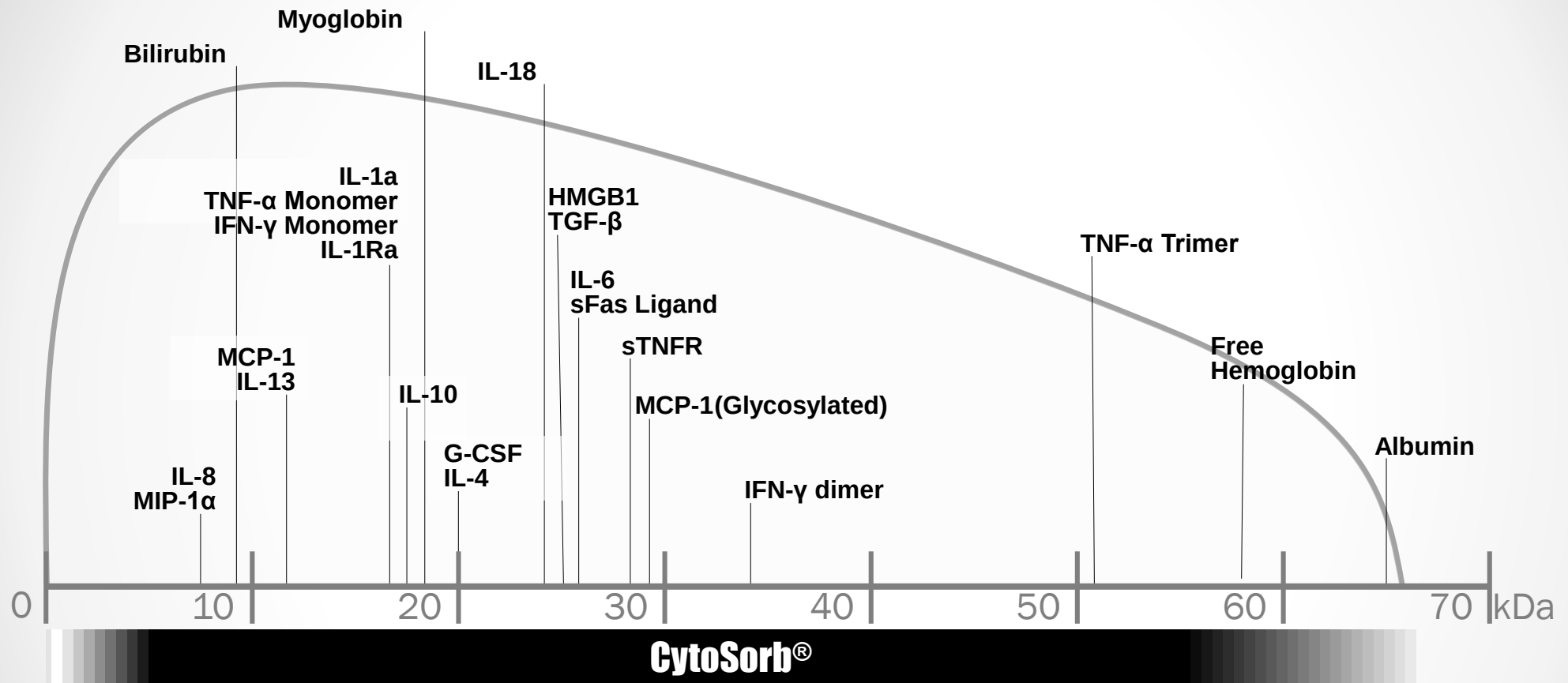


Improvement in hemodynamics



Reduction in capillary leak

Adsorber performance - size selectivity



Dialysis

No elimination of immuno-globulins:

IgG:	150 KD
IgM:	971 KD
IgE:	198 KD
IgA:	Monomer: 160 KD
	Dimer: 385 KD
IgD:	172 KD

“cytokinetic model” - J. Kellum

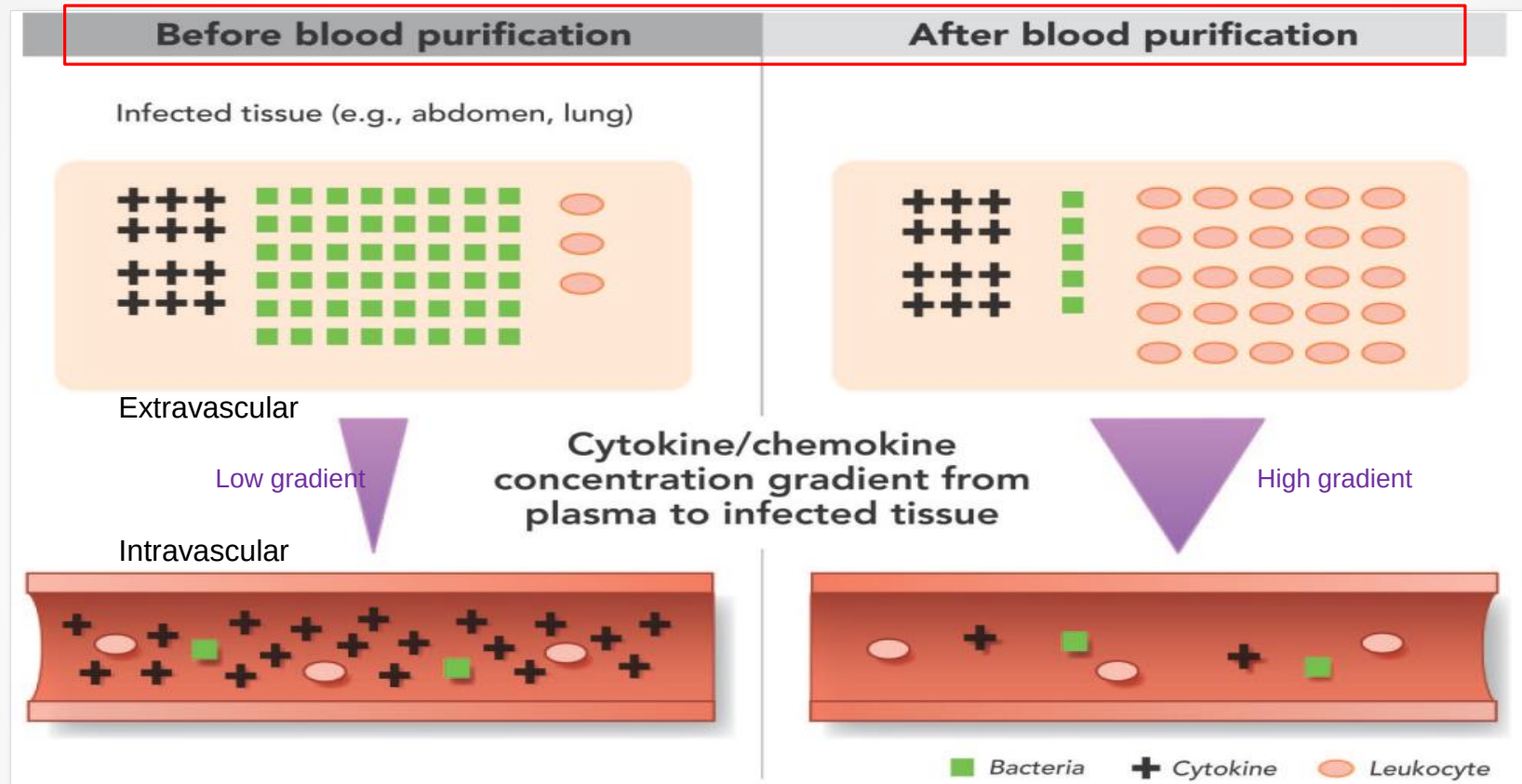
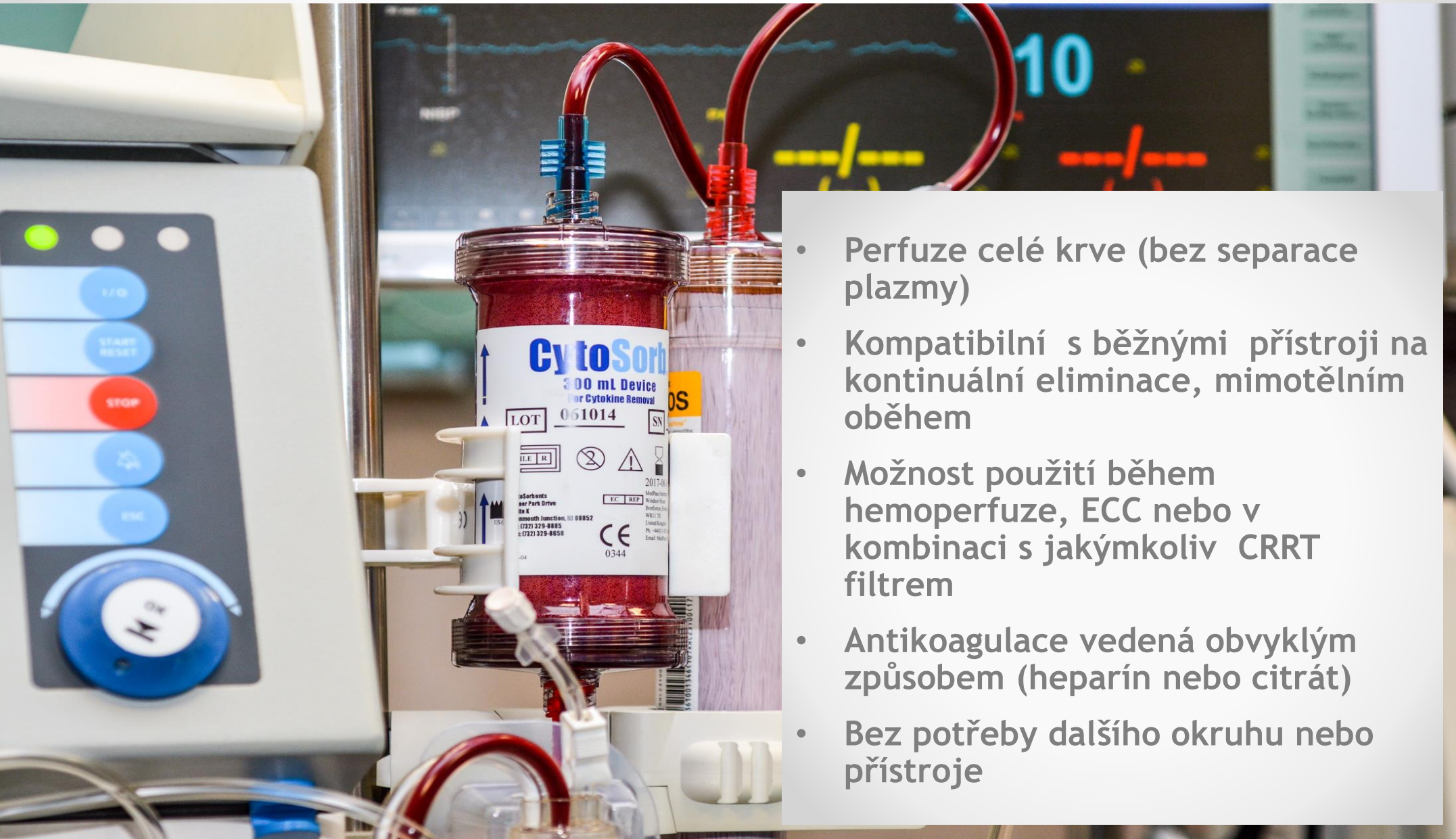


Fig. 2. The “cytokinetic” model. By removing inflammatory mediators from the blood compartment, blood purification therapies increase the cytokine/chemokine concentration gradient from plasma to infected tissue. Leukocyte trafficking is therefore driven toward the nidus of infection, increasing local bacterial clearance.

The restoration of the CYTOKINE (+) concentration gradient between intra- and extravascular space allows a more targeted fighting of the focus.

Jednoduché použití



- Perfuze celé krve (bez separace plazmy)
- Kompatibilní s běžnými přístroji na kontinuální eliminace, mimotělním oběhem
- Možnost použití během hemoperfuze, ECC nebo v kombinaci s jakýmkoliv CRRT filtrem
- Antikoagulace vedená obvyklým způsobem (heparín nebo citrát)
- Bez potřeby dalšího okruhu nebo přístroje

U kterých pacientů – hyperinflamační stavy



Infectious:

- Sepsis and septic shock

Non-infectious:

- SIRS after trauma
 - polytrauma
 - major surgery / cardiopulmonary bypass
- Severe acute pancreatitis
- Burns / inhalation trauma
- Other systemic inflammation syndromes
- Hepatální selhání s MOF a encefalopatií



Cardiac surgery - which patient

Cardiac surgery: Intraoperative use

When should the therapy be started?

At the start of CPB

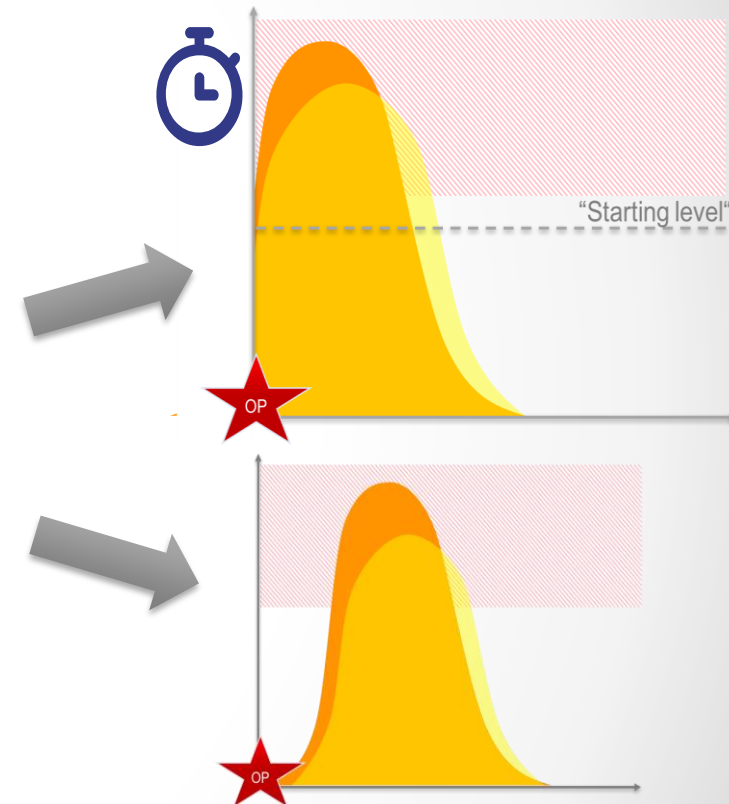
Preemptive use in case of one or more of the following risk factors:

- Age > 75 yrs
- Preoperative activation of the immune system:
 - Endocarditis
 - Cardiac failure with inotropic therapy
 - Preoperative leukocytosis ($> 12,000/\mu\text{l}$)
 - Organ dysfunctions, e.g. kidney or liver
- Procedures with higher risk for complications and/or SIRS
 - Combination procedures (valve repair/-replacement, CABG)
 - Redo procedures
 - Aortic surgery with hypothermic circulatory arrest
 - LVAD implant
- Long CPB duration expected (>120 min)
- High risk for postoperative need for ECMO

Anytime during CPB

Patients with low primary risk but unexpected course

- Unexpected, significant prolongation of anticipated CPB time
- Intraoperative development of a severe SIRS
- Intraoperative complications with expected development of severe SIRS



Cardiac surgery postop - which patient / when to start

Cardiac surgery: Postoperative use

Basic prerequisites



- Onset of or ongoing acute systemic hyperinflammation
- Standard therapy established and optimized
- Platelets > 20.000/ μ l, no DNR order
- In case of sepsis, CytoSorb is to be employed as adjunctive, not as causative therapy
- Treatment duration and indication for exchange of adsorber depend on the clinical course, maximum treatment time per adsorber 24 hours
- Continuous treatment is recommended over intermittent one
- Typical blood flow rate 250 – 500 ml/min
- Anticoagulation with heparin or citrate, aPTT of 60 – 80 sec is sufficient for CytoSorb
- With stand-alone mode heparin anticoagulation only
- Contraindications for extracorporeal blood circuits apply

**Early start of therapy:
Rather avoid than treat organ failure.**

➤ See set-up page 32 ff.

Efekt adsorpce cytokínů na rozvoj SIRS po kardiochirurgickém výkonu na aortě srdci

Cíl studie:

Testování hypotézy, že adsorpce cytokínů v průběhu mimotělního oběhu ovlivní laboratorní a klinické projevy syndromu systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) po komplexním kardiochirurgickém výkonu na srdci a aortě.

Podpora vnitřním grantem CKTCH

Metody

Typ : otevřená, randomizovaná,

N 32 (18 kontrola),

Čas provedení: září 2015 – srpen 2016;

Výkony: Rossova operace (70%), Ao. Homografts(12%)

Intervence: Cytokine Adsorber Cytosorb v průběhu **ECC > 3 hod.**

Prim. endpoints:

Procalcitonin, C-Reactive protein, Klinické známky SIRS,

Sec. endpoints:

Krevní ztráty, Orgánové dysfunkce, M A E (IM, CMP, mortalita).

Demographics

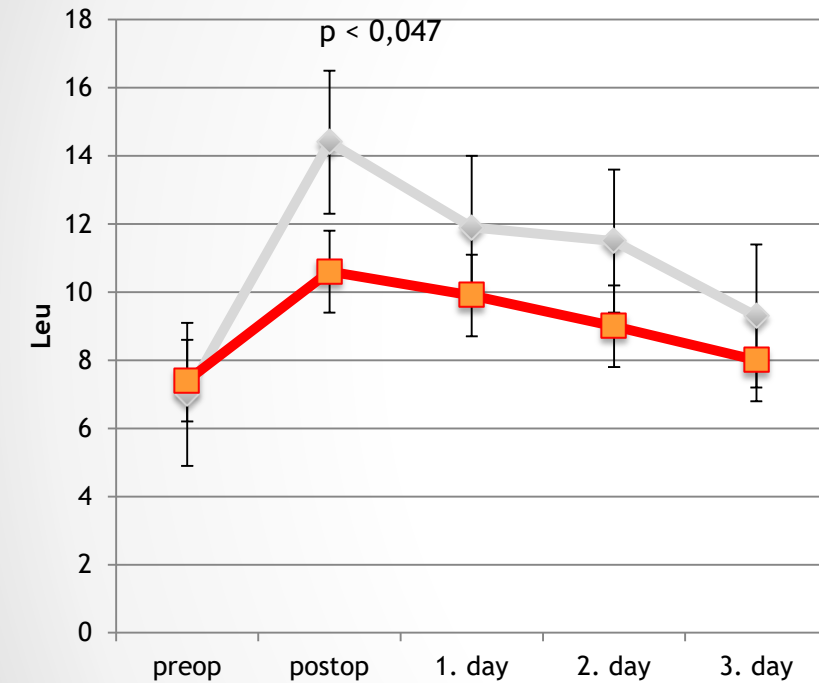
	CYTOSORB N 14	CONTROL N 18	P- value
Age	42 ± 8	39 ± 9	0,873
BMI	30 ± 5	28 ± 7	0,698
ES II.	3,7 ± 2,4	2, 9 ± 1,2	0,197
CPB	195 ± 7	190 ± 10	0,798



Results

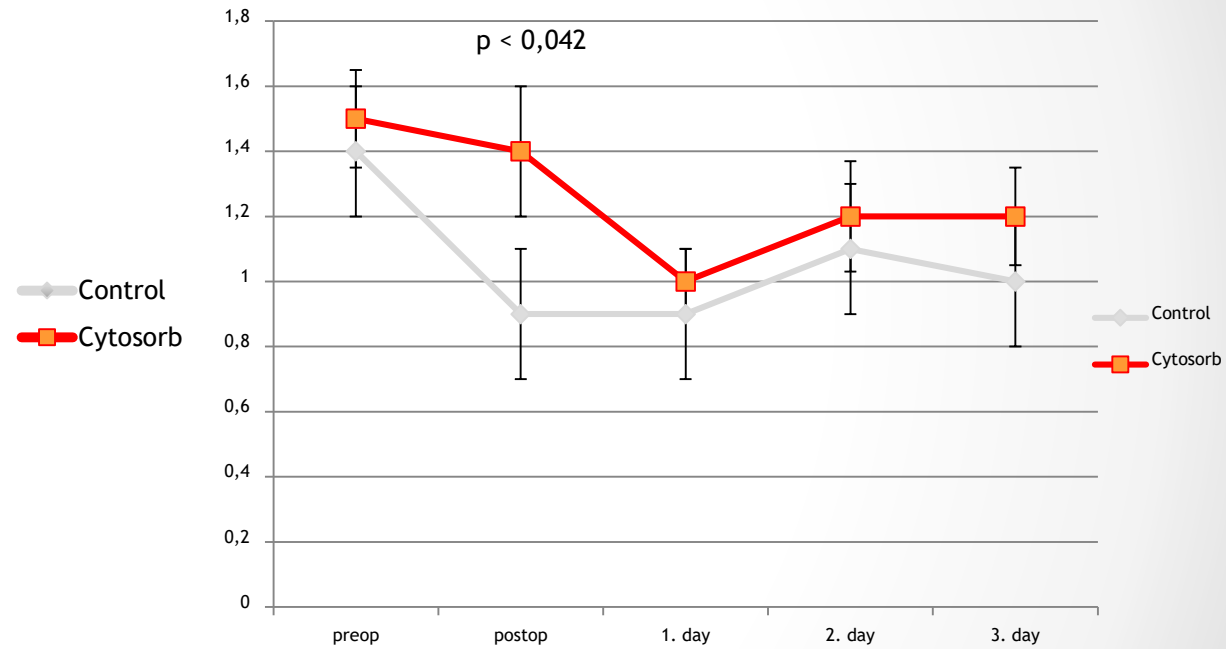
$\times 10^9/l$

Leukocytes



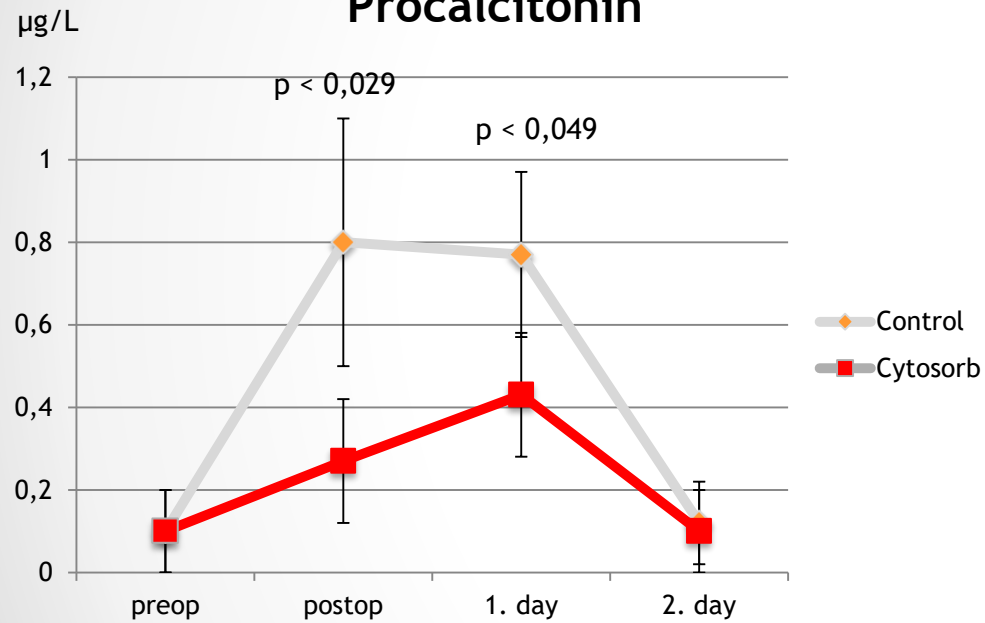
$\times 10^9/L$

Lymphocytes (Diff)

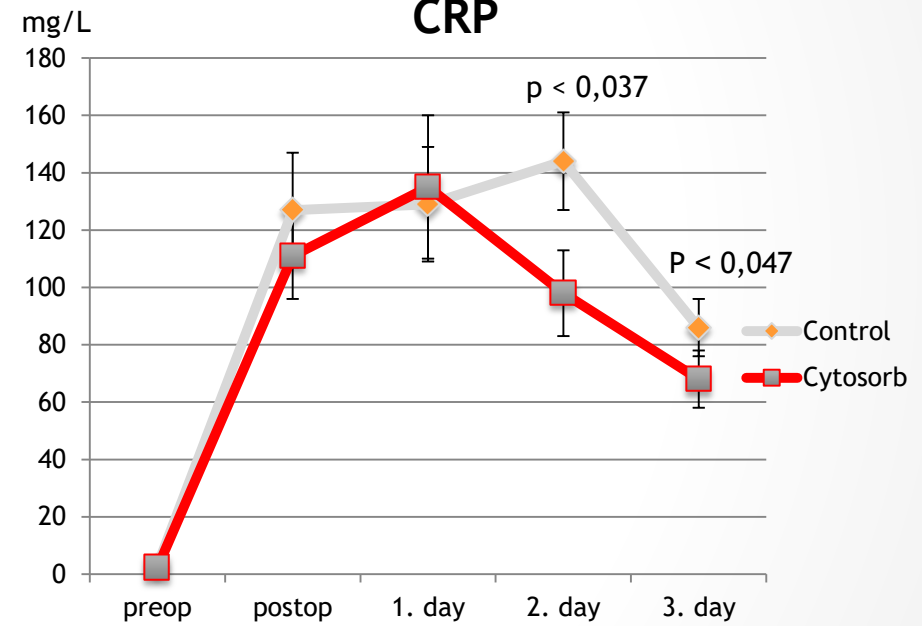


Lab. Results

Procalcitonin



CRP



Klinické nálezy

	Cytosorb N 14	Control N 18
Mediastinal drain. (ml)	460 ± 190	770 ± 240
Organ dysfunctions	---	1 (AKI)
MAE	1 (stroke)	
Hosp. (days)	10,3 ± 1, 6	9,4 ± 2,1

Hodnocení výsledků:

Intraoperační adsorpce cytokínů vede k poklesu některých laboratorních projevů SIRS po komplexním kardiochirurgickém výkonu na srdci a aortě v ECC. Nebyly zaznamenány závažné vedlejší účinky. Klinický význam pozorovaných laboratorních změn by měl být objasněn probíhajícími multicentrickými studiemi.

Použití na CKTCH

n = 35, podání = 42

- „Profylakticky“ během ECC - studie (n = 14)
- Pooperační SIRS/sepse časná (2) - 0% mortalita
- Pooperační SIRS/sepse pozdní (2) - 100% mortalita
- SIRS/vasoplegie po OTS/**VAD/ECMO** (5) - 0% mortalita
- SIRS/vasoplegie po OTS (3), mortalita (2) 66%, (humor. rejeckce 1)
- LVAD implantace (1) - 100% mortalita
- Jaterní selhání s MOF (8) - bez OTJ (3) mortalita 66%
 - z toho po OTJ (4) - mortalita (1) - 25%
- Celkem zemřelo 11 pac.

Kazuistika - KB nar 1991 hospit od 15.08.do 02.11.2016

Retransplantace jater 26.8.2016

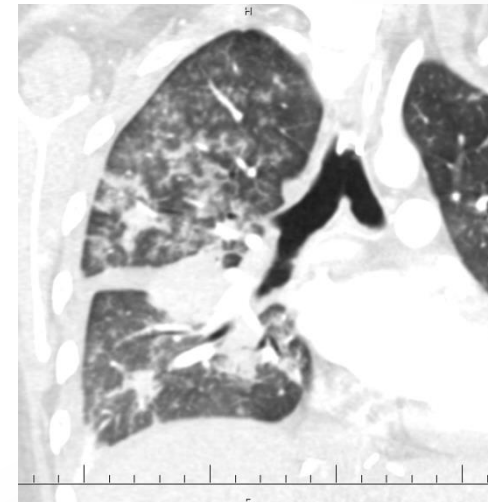
- okamžitá **stabilizace oběhu**, následně korekce úporné hypertense, laboratorní trend uspokojivý
 - kontaktní **vědomí** od **29.8.2016**, extubace **1.9.2016**,
 - **nástup diurézy** od **30.8.2016** (CVVHD + Cytosorb do 29.8.2016)
- opakovaně **rejekční** epizody (**biopsie jater 13.9.2016**)
vyloučena humorální rejekce (LUMINEX DSA)
- následované **imunoparalýzou, neutropenií, trombopenií**
- recidivující **infekce**, zejm. DC, včetně **legionellové bronchopneumonie, Candidová sepse** (Candida crusei v moči a BAL) a **metastatická mykotická chorioretinitida - vitrektomie l. sklivce + fotokoagulace sítnice 6.10.2016** (34-denní antimykotická profylaxe)



Kazuistika - KB nar 1991 hospit od 15.08.do 02.11.2016

Retransplantace jater 26.8.2016

- **9.9.2016 NMR žlučových cest** (labor. progredující obstrukce žl. cest)
10.9.2016 ERCP s papilotomií a impl. stentu do žl. cest
- reintubace **3.9.2016** pro ventil. selhání + krvácení z DC, opakovaně do 23.9.2016, **UPV – TS 8.9.2016, dekanylace 26.9.2016**
- protrahovaná **encefalopatie**, neklid, třes, hyperalgezie (EEG, CT a NMR mozku...) - odeznívá 29.9.2016
- **Propuštění z hospitalizace 2.11.2016**
Redukovaná imunosuprese + antimykotika



Kazuistika - KB nar 1991 hospit od 15.08.do 02.11.2016

Hospit. 21.2.-24.3.2017

celulární rejekce a možná CMV infekce, možný podíl toxicity voriconazolu
- kombin. antirejekční a antivirová terapie s úpravou.

Hospit. 4.8.-11.8.2017

Běžné nachlazení, symptomatická terapie + úprava imunosupresivní terapie

V ambulantních kontrolách, bez potíží, uspokojivá laboratoř.

**Zákl.dg.: Wilsonova nemoc-fulminantní forma (homozygot pro mutaci c
3207C:A p.(Hls 1069Gln)**

Kompatibilní nález v explantovaných játrech.



Děkuji za pozornost