

**A KLINIKAI KIMENETEL ÉS A MECHANIKUS
KERINGÉSTÁMOGATÁS SORÁN ALKALMAZOTT
HEMOADSZORPCIÓ KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS
VIZSGÁLATA MAGAS RIZIKÓJÚ KARDIOLÓGIAI
ÉS SZÍVSEBÉSZETI BETEGEKNÉL**

Doktori értekezés

Dr. Soltész Ádám Viktor

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szív- és Érgyógyászati Tagozat



Témavezető: Dr. Németh Endre, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Valkó Luca Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Tóth Roland Ph.D., szakorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, az MTA tagja, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Farkas Henriette, DSc., egyetemi tanár

Dr. Andréka Péter, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest
2025

1. BEVEZETÉS

Az extrakorporális mechanikus keringéstámogatás (MCS) több, mint 70 éve a komplex szívsebészeti beavatkozások nélkülözhetetlen eleme. Emellett, az egyes parakorporális modalitások alkalmazásán keresztül, az MCS a kardiogén sokk (CS) multimodális kezelési stratégiájába is beépült az elmúlt évek során. Azonban, az MCS alkalmazásával kapcsolatban felhalmozódott széles körű klinikai tapasztalat és jelentős kutatási eredmények ellenére, az MCS és a beteg interakciójához kapcsolódó patofiziológiai folyamatok továbbra is megoldatlan problémák jelentenek negatív tényezőként befolyásolva a betegek kimenetelét. A klinikai probléma különösen jelentőssé válhat egyes dedikált, magas rizikójú szívsebészeti (pl. végstádiumú szívelégtelenség) vagy kardiológiai (pl. súlyos CS) beteg esetében, elsősorban a kapcsolódó sokszervi diszfunkció / sokszervi elégtelenség manifesztációjának viszonylatában. Kiemelve az egyes MCS modalitások betegellátásban betöltött kulcsfontosságú szerepét, az MCS asszociált patofiziológiai folyamatok hatékony modulációs mechanizmusainak / terápiás lehetőségeinek feltárása változatlanul a terület klinikai kutatásának fókuszában van.

Az extrakorporális hemoadszorpció egy olyan vértisztító technológia, amelynek adszorpciós kapacitása bizonyítottan

kiterjed a citokinek, kemokinek, bilirubin, mioglobinn, plazma szabad hemoglobinn, endo- és exotoxinokra, valamint különböző farmakológiai szerekre, kb. 60 kDa-ig. A hemoadszorpciós kezelés, illetve a méretkizárás és a hidrofób kölcsönhatáson alapuló adszorpció alapját egy 300–800 µm közötti biokompatibilis polisztirol–divinilbenzol kopolimer gyöngyöket tartalmazó kazetta képezi. A hemoadszorpciós kezelés önállóan vagy egy extrakorporális rendszer (pl. folyamatos veseptlő kezelés, kardiopulmonális bypass vagy extrakorporális membrán oxigenizációs eszköz – ECMO) körébe integrált módszerként alkalmazható.

2. CÉLKITŰZÉS

A disszertáció célkitűzései az alábbiak voltak:

- A. A hemoadszorpciós kezelés klinikai hatékonyságának értékelése az OHT-hoz kapcsolódó vazoregulációs diszfunkció kontrollálásában intraoperatív CPB környezetben.
- B. A hemoadszorpciós kezelés klinikai hatékonyságának értékelése a refrakter CS-hoz kapcsolódó többszervi diszfunkció kontrollálásában VA-ECMO támogatás során.
- C. A hemoadszorpciós kezelés klinikai biztonságosságának értékelése a vérzés/tromboembólia és

immunológiai események magasabb kockázatának relációjában.

D. A hemoadszorpció kezelés és a klinikai kimenetel közötti összefüggés értékelése magas kockázatú kardiológiai és szívsebészeti betegek esetében.

3. MÓDSZEREK

3.1 Vizsgálati alanyok

Magas rizikójú szívsebészeti betegeket elemző prospektív, egycentrumos, "open-label" randomizált kontrollált vizsgálatunkba felnőtt (≥ 18 év), United Network for Organ Sharing Status 6 kategóriájú, ortotópikus szívtranszplantációra (OHT) kerülő végstádiumú szívelégtelen betegeket vontunk be. A vizsgálati időszak alatt szűrt 165 betegből 60 beteget randomizáltunk a kontroll (N=30) és a hemoadszorpció (N=30) csoportba. A kontrollcsoportból öt beteg kizárásra került.

Retrospektív, obszervációs vizsgálatunk alanyai felnőtt, refrakter CS miatt VA-ECMO támogatásban részesült betegek voltak. A vizsgálati periódusban refrakter CS miatt VA-ECMO támogatásban részesült 268 betegből, a kizárások után, 150 beteget vontunk be a további analízisbe.

3.2 Hemoadszorpciós kezelés

A hemoadszorpciós kezelést vizsgálatainkban CytoSorb™ 300 ml kazettával (CytoSorbents™, Monmouth Junction, NJ, USA) a CPB vagy a VA–ECMO extrakorporális rendszerébe integráltan végeztük. Az intraoperatív hemoadszorpció során a kezelést a CPB időtartamával megegyezően, VA–ECMO támogatás alatt 72 óráig alkalmaztuk.

3.3 Vizsgálati végpontok

Randomizált vizsgálatunk elsődleges, illetve másodlagos végpontjai a "vasoactive inotropic score" (VIS) segítségével kvantifikált posztoperatív hemodinamikai instabilitás; a vazoplégia szindróma (VS) gyakorisága; a vazopresszor igény hossza; a 72–órás procalcitonin (PCT) és C–reaktív protein (CRP) válasz, a gépi lélegeztetés (MV) hossza; a műtét asszociált vérzés és reoperáció gyakorisága; az akut vesekárosodás (AKI) súlyossága és gyakorisága; a bilirubin szint százalékos változása (PCB); az intenzív osztályos– és kórházi kezelési idő; a mikofenolsav (MPA) plazmakoncentrációjának intraoperatív változása; a korai allograft–rejekció; a 30–napos mortalitás és az 1–éves túlélés voltak. A VS kvantitatív kritériumaiként az átlagos noradrenalin

igény ≥ 0.3 $\mu\text{g/kg/min}$ és szimultán argipressin igény bármely dózisban a MAP > 60 Hgmm céltartomány biztosításához.

Retrospektív, obszervációs tanulmányunk vizsgálati végpontjaiként a VA–ECMO indítást követő első 72–órás időkeretében megfigyelt SOFA score változást, a metabolikus stabilitást, a $P_{(v-a)}\text{CO}_2$ –gap változást, a CRP választ, a VIS által kvantifikált hemodinamikai stabilitást, a refrakter CS–hoz és a VA–ECMO támogatáshoz kapcsolódó súlyos szövődeményeket, az intenzív osztályos és a kórházi kezelési időt, a kórházi mortalitást, valamint a 90–napos túlélést definiáltuk.

3.4 Statisztikai módszerek

A vizsgálati csoportok összehasonlításához randomizált kontrollált vizsgálatunkban Mann–Whitney U–tesztet, kétmintás t –tesztet, χ^2 –tesztet vagy Fisher–féle egzakt tesztet alkalmaztunk. Az alanyon belüli változások összehasonlító elemzését Wilcoxon signed–rank teszttel végeztük. Az intraoperatív hemoadszorpció és a korai posztoperatív VS közötti összefüggés elemzése logisztikai regressziós analízissel történt. Az egyéves túlélés becsléséhez a Kaplan–Meier módszert alkalmaztuk, illetve a túlélési görbék egyenlőségének vizsgálatát log–rank–teszttel végeztük.

Retrospektív, obszervációs tanulmányunk összehasonlító elemzéseit propensity score matching (PSM) segítségével létrehozott kohorszban végeztük páros t -teszt és McNemar teszt alkalmazásával. A 90-napos túlélés becsléséhez és csoport szintű összehasonlításához Kaplan–Meier módszert és stratified log-rank tesztet használtunk. A statisztikai szignifikanciát, minden teszt esetében, a $P=0,05$ értékkel határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

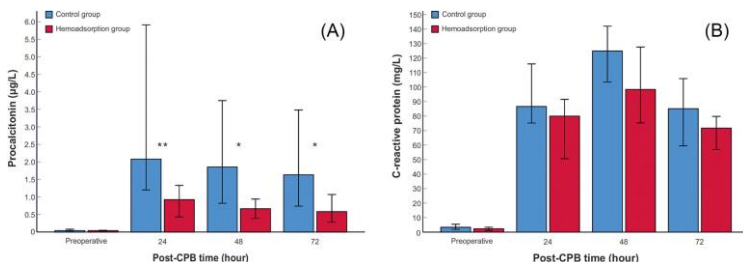
4.1 A súlyos poszt–CPB vazoregulációs diszfunkció és a hemodinamikai instabilitás kontrollja

A hemoadszorpciós csoportban lévő betegek VIS-értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban a műtét utáni első 24 órában (VIS: 27,2 [14,6–47,7] vs. 41,9 [22,4–63,2], $P=0,046$). Az obszervált VS aránya a kontrollcsoportban 48,0% volt, míg a hemoadszorpciós csoportban 20,0%, ($P=0,028$). A kontrollcsoportban a betegek hosszabb ideig kaptak vazopresszor támogatást, mint a hemoadszorpciós csoportban: 3,0 [1,5–5,0] nap vs. 2,0 [1,0–4,0] nap, $P=0,046$. Az intraoperatív hemoadszorpcióban részesült betegeknél 6,4-szer alacsonyabb volt a korai posztoperatív VS kialakulásának esélye (OR: 0,156, CI: 0,029–

0,830, $P=0,029$), mint a standard intraoperatív ellátásban részesült betegeknél.

4.2 Klinikai hatások a szívtranszplantáció utáni inflammatorikus válaszra és a szövődményekre

A poszt–transzplant PCT és CRP válasz jelentős különbséget mutatott. A PCT–koncentrációk a 72 órás követéses időszak minden időpontjában szignifikánsan alacsonyabbak voltak a hemoadszorpciós csoportban, a kontrollcsoporthoz viszonyítva. A CRP–koncentrációk azonban nem különböztek a csoportok között (1. ábra).



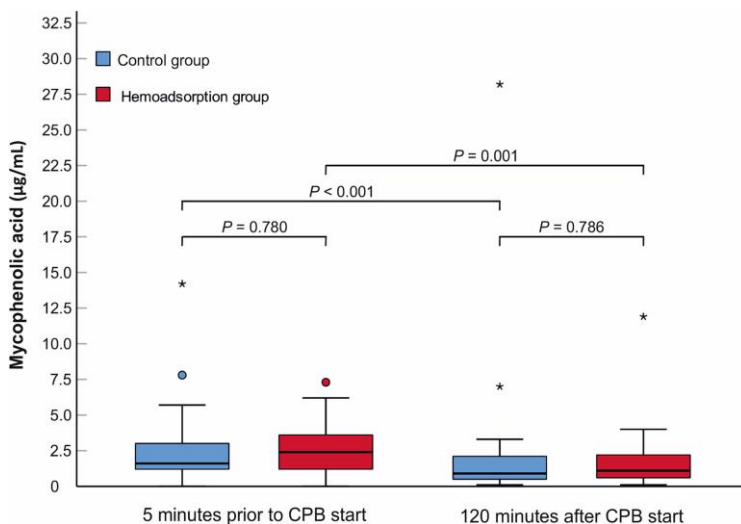
1. ábra A procalcitonin (A) és a C-reaktív protein (B) poszt–transzplant változása. N=55. Az adatok mediánként és 95%-os konfidencia intervallummal vannak feltüntetve. * $P<0,05$; ** $P<0,01$

A hemoadszorpciós csoportban rövidebb volt az MV– és az intenzív osztályos kezelési idő, mint a kontrollcsoportban ($P=0,0045$ és $P=0,022$). Az intraoperatív hemoadszorpcióban

részesült betegeknel szignifikánsan alacsonyabb volt a posztoperatív AKI (36,7% vs. 76,0%, $P=0.004$) és a vesepótló kezelés (RRT) aránya (0% vs. 16,0%, $P=0,037$), mint a kontrollcsoportban. A PCB szignifikáns volt a kontrollcsoportban, míg a hemoadszorpciós csoportban 24 óras időtartam alatt <3,0% volt. A 30 napos mortalitás aránya nem mutatott különbséget a csoportok között.

4.3 Immunológiai adverz események

Az MPA plazmakoncentráció medián szintje minden mérési ponton összehasonlítható volt a két vizsgálati csoportban. (2. ábra)



2. ábra *A mikofenolsav intraoperatív változása.* N=55. A kitöltött kör az outlier-t, a csillag az extrém értéket jelöli.

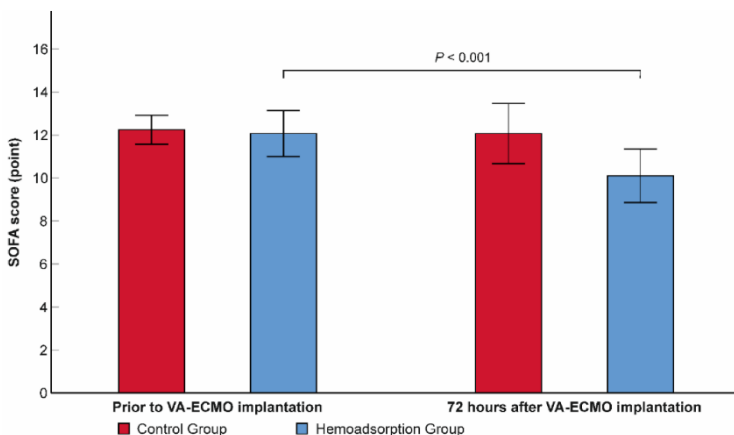
Ezzel összhangban, a követéses endomiokardiális biopszia vizsgálatok nem igazoltak semmilyen fokú kardiális allograft rejekciót a posztoperatív 7. napon, és az alacsony fokú allograft rejekciók gyakorisága is hasonló volt a következő hetekben a két csoportban.

4.4 Kapcsolat a poszt–transzplant 1–éves túléléssel

A transzplantáció utáni kumulatív 1–éves túlélés nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a csoportok között.

4.5 A refrakter kardiogén sokk asszociált multiorgán diszfunkció korai változása 72 órás VA–ECMO–támogatás után

A hemoadszorpciós csoportban a 72 órás SOFA–score jelentősen csökkent a kiindulási értékhez képest ($P<0,001$), míg a kontrollcsoportban nem volt kimutatható különbség ($P=0,815$; **3. ábra**). A 72 órás SOFA–score szignifikánsan alacsonyabb volt a hemoadszorpcióban részesült csoportban, mint a kontrollcsoportban ($P=0,04$).



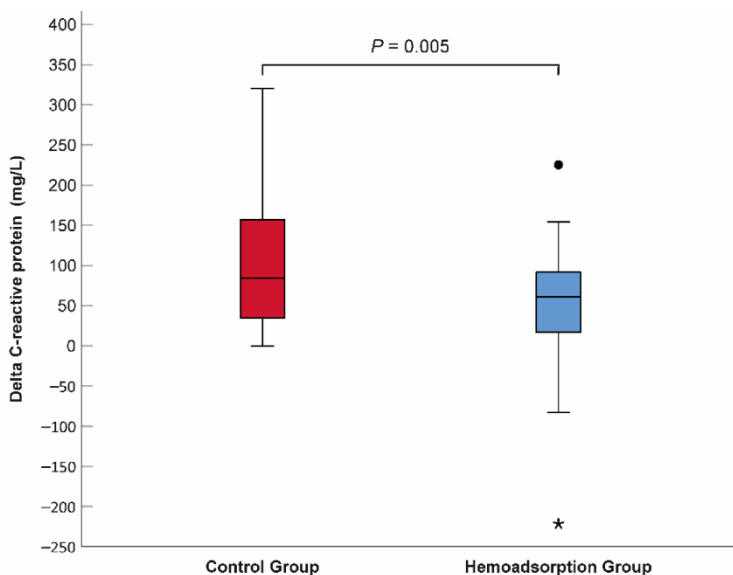
3. ábra A SOFA score alanyokon belüli változása a VA-ECMO támogatás első 72 órájában. N=58. Az adatok átlagértéket és 95%-os konfidencia intervallumot jelölnek. SOFA, sequential organ failure assessment; VA-ECMO, venoarteriális extrakorporális membrán oxigenizáció.

A kontrollcsoportban és a hemoadszorpciós csoportban egyaránt jelentősen csökkent az átlagos laktát szint, a $P_{(v-a)}CO_2$ -gap és a VIS 72 órával a VA-ECMO indítása után. Az átlagos laktát szint a hemoadszorpciós csoportban jelentősen alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban. Hasonlóképpen, a $P_{(v-a)}CO_2$ -gap normalizálódott a hemoadszorpciós csoportban, míg a kontrollcsoportban a $P_{(v-a)}CO_2$ -gap az ECMO előtti magasabb tartományban perzisztált. Emellett, a

hemoadszorpciós csoport VIS-értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoporté ($P=0,007$).

4.6 A 72 órás VA-ECMO-támogatás utáni inflammatorikus válasz

A CRP átlagértéke mind a kontrollcsoportban, mind a hemoadszorpciós csoportban hasonló mértékben emelkedett ($P=0,159$) a 72 órás VA-ECMO-támogatás után. A delta CRP azonban a hemoadszorpciós csoportban szignifikánsan kisebb volt, mint a kontrollcsoportban ($P=0,005$, 4. ábra).

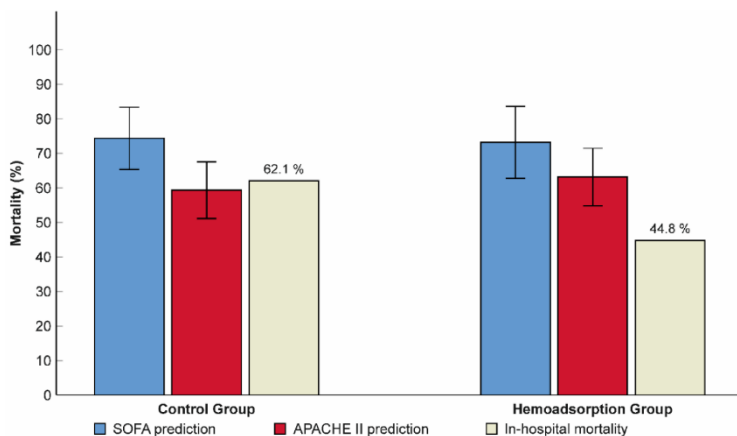


4. ábra A delta C-reaktív protein összehasonlítása a hemoadszorpciós és a kontrollcsoport között. N=58. Delta C-reaktív protein= 72-órás

CRP – kiindulási CRP. A kitöltött kör az outlier-t, a csillag az extrém értéket jelöli.

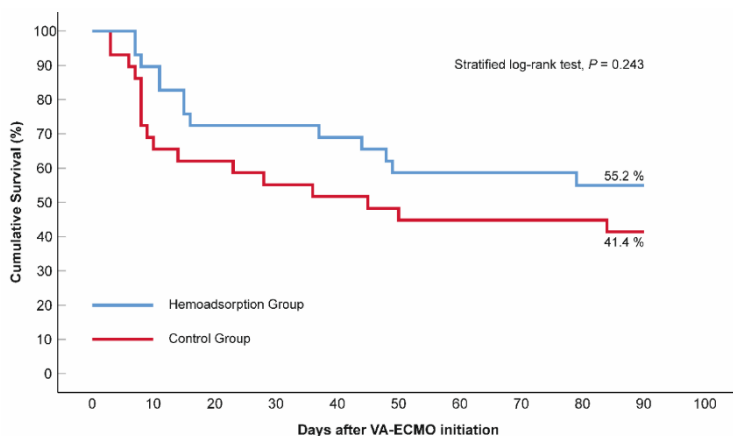
4.7 A refrakter kardiogén sokk kimenetelére gyakorolt klinikai hatások

Az obszervált kórházi mortalitás jelentősen alacsonyabb volt az APACHE II és SOFA score alapján a VA–ECMO támogatást megelőző predikált értékhez viszonyítva a hemoadszorpciós csoportban, míg a kontrollcsoportban nem volt releváns különbség (5. ábra).



5. ábra A prediktív– és az obszervált kórházi mortalitás közötti összefüggés a hemoadszorpciós– és a kontrollcsoport esetében. N=58. Az adatok átlagértéket, 95%-os konfidencia intervallumot és gyakoriságot (%) jelölnek.

Az MV, az intenzív osztályos– és a kórházi kezelési idő a két csoportban hasonló volt. A VA–ECMO–támogatás első 72 órájában regisztrált korai súlyos szövődmények nem mutattak releváns különbségeket, kivéve a VA–ECMO asszociált klinikailag releváns vérzést. Míg ez a szövődmény a hemoadszorpciós csoportban szignifikánsan alacsonyabb gyakorisággal fordult elő, mint a kontrollcsoportban, a vérzés miatti reoperáció aránya mindkét csoportban hasonló volt. A 90–napos kumulatív túlélés elemzése nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a csoportok között; azonban a hemoadszorpciós csoportban kedvezőbb mortalitási tendencia volt megfigyelhető (6. ábra).



Number at risk:

Hemoadsorption Group:	29	25	21	20	19	17	17	16	15	14
Control Group:	29	19	17	16	15	13	13	13	12	11

6. ábra *A VA–ECMO menedzsment szerinti kumulatív 90–napos túlélés.* Kaplan–Meier analízis. A kék vonal a hemoadszorpciós csoportot, a piros vonal a kontrollcsoportot jelöli. VA–ECMO, venoarteriális extrakorporális membrán oxigenizáció.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1 A szívtranszplantáció során végzett intraoperatív hemoadszorpció jobb hemodinamikai stabilitást eredményez a standard ellátáshoz képest, amit a vazoplégia szindróma kialakulása esélyének 6,4-szeres csökkenése és a vazoplégia szindróma ritkább előfordulása jelez a műtét utáni korai időszakban.

5.2 A hemoadszorpcióval kezelt betegeknél a kontrollcsoporthoz képest mérsékeltőbb PCT-válasz, alacsonyabb posztoperatív AKI- és RRT-arány, stabilabb hepaticus bilirubin exkréció, valamint rövidebb MV- és intenzív osztályos kezelési idő tapasztalható.

5.3 Vizsgálataink nem igazolták az MPA-ra gyakorolt releváns adszorpciós hatást, valamint az intraoperatív hemoadszorpciós kezeléssel összefüggő, gyakoribb immunológiai mellékhatásokat, mint például a korai allograft rejekció és a szepszis.

5.4 A 72 órás VA-ECMO integrált hemoadszorpciós kezelésben részesült betegeknél, a kontrollcsoport alanyaihoz képest, ugyanazon időtartam alatt jelentős csökkenés volt tapasztalható a SOFA score-ban, valamint gyorsabb normalizálódás a makrohemodinamikában, az anyagcserében és a $P_{(v-a)}CO_2$ gap-ben, ami a CS-hoz társuló többszervi és mikrocirkulációs diszfunkció gyorsabb rendeződését jelzi.

5.5 A VA–ECMO integrált hemoadszorpciós kezelés a kontrollcsoporthoz képest mérsékeltebb inflammatórikus válasszal, kevesebb vérzéses komplikációval és az APACHE II és a SOFA kompozit score-ok alapján predikált értékekhez képest alacsonyabb korai mortalitási kockázattal járt.

5.6 A "proof-of-concept" randomizált vizsgálatunk és a propensity score-matched kohorsz tanulmányunk ígéretes eredményei alátámasztják, hogy ezen a klinikai területen megfelelő erejű randomizált kontrollált vizsgálatokra van szükség az intraoperatív vagy a VA–ECMO integrált hemoadszorpciós kezelés potenciális előnyeinek tisztázása érdekében.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1 Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Nemeth E, **Soltesz A**, Kovacs E, Szakal–Toth Z, Tamaska E, Katona H, Racz K, Csikos G, Berzsenyi V, Fabry S, Ulakcsai Z, Tamas C, Nagy B, Varga M, Merkely B. Use of intraoperative haemoadsorption in patients undergoing heart transplantation: a proof-of-concept randomized trial. ESC Heart Fail. 2024;11(2):772–82. (IF:3.7)

Soltesz A, Molnar ZA, Szakal–Toth Z, Tamaska E, Katona H, Fabry S, Csikos G, Berzsenyi V, Tamas C, Edes IF, Gal J, Merkely B, Nemeth E. Influence of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Integrated Hemoadsorption on the Early Reversal of Multiorgan and Microcirculatory Dysfunction and Outcome of Refractory Cardiogenic Shock. J Clin Med. 2022;11(21):6517. (IF: 3.9)

6.2 Egyéb közlemények

Katona H, **Soltesz A**, Kovacs E, Szakal–Toth Z, Tamaska E, Racz K, Radovits T, Fintha A, Kovács K, Hurler L, Prohászka Z, Merkely B, Nemeth E. Decreased vasoregulatory dysfunction associated with intra-operative hemoadsorption treatment is related to mitigated post-transplant procalcitonin

rather than cytokine or complement response. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1541519. (IF: 3.0*)

Lakatos BK, Ladányi Z, Fábián A, Ehrenberger R, Turschl T, Bagyura Z, Evrard B, Vandroux D, Goudelin M, Lindner S, Britsch S, Dürschmied D, Zima E, Csikós GR, Túróczi Z, **Soltész Á**, Németh E, Kovács A, Édes FI, Merkely B. Non-invasive assessment of left ventricular contractility by myocardial work index in veno–arterial membrane oxygenation patients: rationale and design of the MIX–ECMO multicentre observational study. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1399874. (IF: 2.9)

Kovács E, Németh E, Prigya J, Szvath P, Édes I, Hartyánszky I, **Soltész Á**, Csikós GR, Fazekas L, Gál J, Becker D, Merkely B, Zima E. [The role of extracorporeal life support in cardiopulmonary resuscitation]. *Orv Hetil*. 2023;164(13):510–4. (IF: 0.8)

Kiss B, Nagy B, Pál–Jakab Á, Lakatos B, **Soltész Á**, Oszthimer I, Heltai K, Édes IF, Németh E, Merkely B, Zima E. Early Application of ECMO after Sudden Cardiac Arrest to Prevent Further Deterioration: A Review and Case Report. *J Clin Med*. 2023;12(13):4249. (IF: 3.0)

Katona H, Dobronte L, **Soltesz A**, Tamaska E, Fabry S, Csikos G, Szakal–Toth Z, Fule BK, Lang Z, Merkely B, Gal J, Nemeth E. Perioperative Gelatin Use Is Associated With Increased Complication Rates and Does Not Prevent Postoperative Fluid Overload in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(3):399–406. (IF: 2.3)

Şulea CM, Csobay–Novák C, Oláh Z, Banga P, Szeberin Z, **Soltész Á**, Jokkel Z, Benke K, Csonka M, Merkel ED, Merkely B, Szabolcs Z, Pólos M. Staged Hybrid Repair of a Complex Type B Aortic Dissection. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(9):297. (IF: 2.4)

Nemeth E, Varga T, **Soltesz A**, Racz K, Csikos G, Berzsenyi V, Tamaska E, Lang Z, Molnar G, Benke K, Eory A, Merkely B, Gal J. Perioperative Factor Concentrate Use is Associated With More Beneficial Outcomes and Reduced Complication Rates Compared With a Pure Blood Product–Based Strategy in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery: A Propensity Score–Matched Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(1):138–46. (IF: 2.8)

Szakal–Toth Z, Szlavik J, **Soltesz A**, Berzsenyi V, Csikos G, Varga T, Racz K, Kiraly A, Sax B, Hartyanszky I, Fintha A, Prohaszka Z, Monostory K, Merkely B, Nemeth E. Acute heart

transplantation from mechanical circulatory support in a human immunodeficiency virus-positive patient with fulminant myocarditis. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):1643–8. (IF: 3.612)

Tokodi M, Németh E, Lakatos BK, Kispál E, Tóser Z, Staub L, Rácz K, **Soltész Á**, Szigeti S, Varga T, Gál J, Merkely B, Kovács A. Right ventricular mechanical pattern in patients undergoing mitral valve surgery: a predictor of post-operative dysfunction? *ESC Heart Fail.* 2020;7(3):1246–56. (IF: 4.411)

Nemeth E, Kovacs E, Racz K, **Soltesz A**, Szigeti S, Kiss N, Csikos G, Koritsanszky KB, Berzsenyi V, Trembickij G, Fabry S, Prohaszka Z, Merkely B, Gal J. Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation—an observational study. *Clin Transplant.* 2018;32(4):e13211. (IF: 1.667)