

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Ärztlicher Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Thomas Volk

**„*Nephroprotektion bei schwerer Rhabdomyolyse durch Einsatz
eines HämAdsorbers (NephRHA)*“**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2026

vorgelegt von: Maren Fuchs
geb. am: 19.03.1999 in Velbert

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig
Erstberichterstatte:	PD Dr. med. A. Meiser
Zweitberichterstatte:	Univ.-Prof. Dr. med. Danilo Fliser
Tag der mündlichen Prüfung:	07.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Zusammenfassung	5
2 Summary	6
3 Einleitung	7
3.1 Rhabdomyolyse	7
3.1.1 Definition und Ursachen	7
3.1.2 Pathophysiologie der Rhabdomyolyse	9
3.1.3 Klinik und Diagnostik	10
3.2 Bedeutung der Nephroprotektion bei Rhabdomyolyse	11
3.2.1 Eigenschaften und Kinetik von Creatin-Kinase und Myoglobin	11
3.2.2 Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung bei Rhabdomyolyse	13
3.3 Therapeutische Ansätze bei Rhabdomyolyse	15
3.3.1 Allgemeine Therapieansätze	15
3.3.2 Nierenersatztherapie (RRT)	15
3.3.3 Hämoabsorption als Therapieoption	18
3.4 Ziel und Zweck dieser Studie	19
4 Material und Methoden	20
4.1 Studiendesign	20
4.2 Ethikvotum, Aufklärung und Einverständnis	20
4.3 Patientenkollektiv	21
4.4 Studienablauf	22
4.4.1 Indikationsstellung	22
4.4.2 Aufbau und Einstellungen des Dialysesystems	23
4.4.3 Ablauf der Probeentnahmen	24
4.5 Verwendete Geräte, Materialien und Software	26
4.6 Fallzahlschätzung	26
4.7 Datengenerierung und Statistik	27
4.7.1 Primäre Zielgröße	27
4.7.2 Sekundäre Zielgrößen	27
5 Ergebnisse	29
5.1 Patientenkollektiv und Baseline Parameter	29
5.2 Primäre Zielgröße	32
5.3 Sekundäre Zielgrößen	34
5.3.1 Bestimmung der Myoglobinkonzentration aus dem Effluat	36
5.3.2 Elimination über die Niere – Urinauswertung	37

5.4	Fehlende Daten.....	39
5.5	Unerwünschte Ereignisse	39
6	Diskussion	40
6.1	Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse.....	40
6.2	Vergleich mit der aktuellen Literatur	43
6.2.1	Supportive Therapie bei Rhabdomyolyse	43
6.2.2	Vergleich mit aktuellen Studien	45
6.3	Limitationen der Studie	48
6.4	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	50
	Literaturverzeichnis	52
	Publikationen	56
	Danksagung	56
	Anhang	57
	Lebenslauf	59

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung</i>	<i>Titel</i>	<i>Seite</i>
<i>Abbildung 1</i>	Mögliche Ursachen und Komplikationen der Rhabdomyolyse	9
<i>Abbildung 2</i>	Pathomechanismus bei Rhabdomyolyse	11
<i>Abbildung 3</i>	Schematische Mechanismen der Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung bei Rhabdomyolyse	15
<i>Abbildung 4</i>	Schematische Darstellung der Porengrößenverteilung in Dialysemembranen	18
<i>Abbildung 5</i>	Aufbau einer CytoSorb-Kartusche	19
<i>Abbildung 6</i>	Algorithmus zum Studieneinschluss	23
<i>Abbildung 7</i>	Schematischer Aufbau des Dialysesystems	25
<i>Abbildung 8</i>	Zeitlicher Ablauf der Probeentnahmen über 48 Stunden je nach Studiengruppe	26
<i>Abbildung 9a</i>	Prozentualer Myoglobinabfall ausgehend vom Start der einzelnen Patienten über 48 Stunden	34
<i>Abbildung 9b</i>	Absolute Myoglobinkonzentrationen ($\mu\text{g/l}$) der einzelnen Patienten über 48 Stunden	34
<i>Abbildung 10</i>	Relative Reduktionen der Konzentrationen von Myoglobin (a), Creatin-Kinase (b) und Kreatinin (c) während einer einzelnen Passage durch den Hämasorber CytoSorb bzw. den High-Cut-Off Hämofilter EMiC-2 zu den vordefinierten Messzeitpunkten	36
<i>Abbildung 11</i>	Vergleich der durchschnittlichen Myoglobinkonzentrationen ($\mu\text{g/l}$) im Effluat zwischen der Studiengruppe CS und der Kontrollgruppe K über die Studiendauer	37
<i>Abbildung 12</i>	Zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Myoglobinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Urin der Gruppen CS und K	39

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle</i>	<i>Titel</i>	<i>Seite</i>
<i>Tabelle 1</i>	Einteilung der akuten Nierenschädigung (AKI) nach KDIGO	24
<i>Tabelle 2</i>	Verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien mit Hersteller	27
<i>Tabelle 3</i>	Verwendete Software-Systeme	27
<i>Tabelle 4</i>	Patientencharakteristika	31
<i>Tabelle 5</i>	Ausgangsparameter vor Randomisierung	31
<i>Tabelle 6</i>	Einteilung der Patienten nach KDIGO	32
<i>Tabelle 7</i>	Vergleich der durchschnittlichen Myoglobinkonzentrationen ($\mu\text{g/l}$) im Effluat der Kontrollgruppe dividiert durch 2 und der durchschnittlichen Differenz $\text{Mb}_{\text{prä}} - \text{Mb}_{\text{post}}$ ($\mu\text{g/l}$) in der Kontrollgruppe	38
<i>Tabelle 8</i>	Vergleich der Urinvolumina zwischen den Gruppen CS und K	39
<i>Tabelle 9</i>	Zusammenfassung der primären und sekundären Zielgrößen	43

Abkürzungsverzeichnis

AKI	Acute Kidney Injury
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area Under the Curve
CK	Creatin-Kinase
CKD-epi	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CK-MM	muskeltypische Isoform der Creatin-Kinase
CS	CytoSorb - Hämasorber
CVVHD	Continuous-Veno-Venous-Hemodialysis
CVVHDF	Continuous-Veno-Venous-Hemodiafiltration
DIC	Disseminierte Intravasale Koagulopathie
Diff	Differenz
Effl	Effluat
EMiC-2	„erhöhte Mittelmolekül Clearance“, Hämofilter
GFR	glomeruläre Filtrationsrate [ml/min/1,73m ²]
Hb	Hämoglobin [g/dl]
HCO	High-Cut-Off
HD	Hämodialyse
HDF	Hämodiafiltration
HF	Hämofiltration
Hkt	Hämatokrit, Anteil der zellulären Blutbestandteile am Blutvolumen
HRST	Herzrhythmusstörung
IL-6	Interleukin-6
IOI	Interdisziplinäre Operative Intensivstation
ITS	Intensivstation
K	Kontrollgruppe

kDA	kilo-Dalton, atomare Masseneinheit
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
Krea	Kreatinin
LDH	Lactatdehydrogenase
Mb	Myoglobin [$\mu\text{g/l}$]
Mb _{post}	Myoglobinkonzentration hinter dem CS/EMiC-2
Mb _{prä}	Myoglobinkonzentration vor dem CS/EMiC-2
MW	Mittelwert
Post-EMiC-2	hinter dem EMiC2-Dialysefilter entnommene Blutprobe
Post-CS	hinter dem CytoSorb®-Adsorber entnommene Blutprobe
Prä-CS	vor dem CytoSorb®-Adsorber entnommene Blutprobe
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	relative Reduktion
RRT	Nierenersatztherapie
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
SMD	Standardized Mean Difference
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VA-ECMO	venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

1 Zusammenfassung

Fragestellung: Die Rhabdomyolyse ist ein potenziell lebensbedrohliches Syndrom mit Freisetzung von Myoglobin (Mb), das durch direkte Tubulusobstruktion und -schädigung sowie sekundärer renaler Vasokonstriktion eine akute Nierenschädigung verursachen kann. Vereinzelte Fallberichte deuten darauf hin, dass der Einsatz des CytoSorb-Adsorbers (CS, CytoSorbents Europe GmbH, Berlin) die Myoglobinelimination beschleunigen kann, randomisierte kontrollierte Studien fehlen jedoch. In dieser randomisierten kontrollierten Pilotstudie wurde untersucht, ob die Integration von CytoSorb in eine kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) die Myoglobinelimination beschleunigt.

Material, Methoden: Insgesamt wurden 8 Patienten randomisiert und in die Studiengruppen CS und Kontrolle (K) zugeteilt. Die Einschlusskriterien umfassten Alter ≥ 18 Jahre, eine Indikation zur CVVHD, Serum-Mb $> 30.000 \mu\text{g/l}$ oder $> 10.000 \mu\text{g/l}$ bei gleichzeitig eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate. Die Kontrollgruppe (K) erhielt über 48h eine CVVHD mit einem großporigen Hämofilter (EMiC-2, Fresenius Medical Care DE GmbH, Bad Homburg) unter Verwendung hoher Flussraten (Blutfluss 200 ml/min, Dialysatfluss 4 l/h). In der Gruppe CS erfolgte die Behandlung mit dem gleichen Hämofilter und unter gleichen Flussraten, ergänzt durch einen vor den Hämofilter integrierten CytoSorb Adsorber, der nach 24 Stunden gewechselt wurde. Blutproben wurden 5 min, 30 min, 2h, 4h, 8h und 24h nach Beginn der Behandlung jeweils vor und nach CS bzw. vor und nach dem EMiC-2-Filter entnommen ($\text{Mb}_{\text{prä}}$, Mb_{post}). Die Messungen wurden am zweiten Studientag wiederholt. Die primäre Zielgröße war die *Area under the Curve (AUC)* des prozentualen Mb-Abfalls über die ersten 24h. Zudem wurde die relative Mb-Reduktion (RR) durch CS bzw. durch den EMiC-2-Filter zu den jeweiligen Messzeitpunkten bestimmt ($\text{RR} = (\text{Mb}_{\text{prä}} - \text{Mb}_{\text{post}}) / \text{Mb}_{\text{prä}} * 100\%$). Die Daten beider Studientage wurden für die Analyse zusammengefasst. Sowohl die primäre Zielgröße als auch die relativen Reduktionswerte wurden zwischen den Studiengruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben verglichen.

Ergebnisse: 4 Patienten wurden in die Gruppe CS, 4 in die Gruppe K randomisiert. Die AUC des prozentualen Mb-Abfalls über 24 Stunden war in der Gruppe CS mit $42 \pm 10\%$ signifikant kleiner als in der Gruppe K mit $63 \pm 6\%$ [Mittelwert $\pm$ SD] ($p = 0,029$). Die RR des CS war in den ersten 8 h zu allen Zeitpunkten deutlich signifikant größer als die des EMiC-2-Filters.

Schlussfolgerung: Der Einsatz des Hämadsorbers CS führte innerhalb von 48 Stunden zu einem signifikant stärkeren und deutlicheren Abfall der Myoglobinkonzentration. Durch einen Sättigungseffekt nimmt die Eliminationsleistung von CS im Zeitverlauf ab, weshalb kürzere Wechselintervalle, z.B. alle 8-12 Stunden erwogen werden sollten.

2 Summary

Introduction: Rhabdomyolysis is a potentially life-threatening syndrome associated with the release of myoglobin (mb), which can cause acute kidney injury through direct tubular obstruction and damage as well as secondary renal vasoconstriction. Isolated case reports suggest that the use of the CytoSorb adsorber (CS, CytoSorbents Europe GmbH, Berlin) may accelerate myoglobin elimination, however randomized controlled studies are lacking. This randomized controlled pilot study investigated whether integration of CytoSorb into continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) accelerates myoglobin elimination.

Methods: A total of 8 patients were randomized into the CS and control (K) study groups. Inclusion criteria were age ≥ 18 years, an indication for CVVHD, and serum myoglobin $> 30,000 \mu\text{g/l}$ or $> 10,000 \mu\text{g/l}$ in the presence of impaired glomerular filtration rate. The control group received CVVHD with a high cut-off hemofilter (EMiC-2, Fresenius Medical Care Germany GmbH, Bad Homburg) using moderately high flows (blood flow: 200 ml/min, dialysate 4 l/h). In the CS group, treatment was performed with the same hemofilter and identical flow rates, supplemented by the integration of a CytoSorb adsorber upstream of the hemofilter, which was replaced after 24 hours. Blood samples were collected at 5 min, 30 min, 2h, 4h, 8h and 24h after initiation, both before (pre) and after (post) the hemoadsorber in the CytoSorb group, and before and after the hemofilter in the control group. Measurements were repeated on the second study day. The primary outcome was the *area under the curve* (AUC) of percent mb over the first 24h. Additionally, relative myoglobin reductions were calculated for both CytoSorb and EMiC-2 $((\text{mb}_{\text{pre}} - \text{mb}_{\text{post}})/\text{mb}_{\text{pre}} * 100\%)$. Data from both study days were pooled for analysis. The primary outcome and the relative reductions were compared between study groups using the Mann-Whitney U test for independent, non-normally distributed samples.

Results: 4 patients were randomized to group CytoSorb, 4 to the control group. The AUC of the Mb_{pre} concentrations as percent of baseline during the first 24 hours was significantly lower in the CytoSorb group with $42 \pm 10\%$ compared to the control group with $63 \pm 6\%$ [mean $\pm$ SD] ($p = 0.029$). The relative myoglobin reductions of the CytoSorb-adsorber were significantly higher than those of the EMiC-2-filter during the first 8 hours.

Conclusion: Use of the CytoSorb hemoadsorber resulted in a significantly stronger and more pronounced reduction in myoglobin concentrations within 48 hours. Due to a saturation effect, the elimination capacity of CS decreases over time, therefore, shorter replacement intervals, for example every 8-12 hours, should be considered.

3 Einleitung

Im Folgenden wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Die verwendete männliche Form bezieht sich auf alle Geschlechtergruppen.

3.1 Rhabdomyolyse

3.1.1 Definition und Ursachen

Rhabdomyolyse ist ein komplexes, potenziell lebensbedrohliches Syndrom und bezeichnet den direkten oder indirekten Untergang quergestreifter Skelettmuskulatur sowie die daraus folgende Freisetzung muskelzellulärer Bestandteile in die Blutbahn. Diese Zellbestandteile beinhalten unter anderem Myoglobin (Mb), Creatin Kinase (CK), Laktat-Dehydrogenase (LDH), Aldolase, Purine sowie Elektrolyte wie Kalium und Phosphat [11,60]

Als Ursachen einer Rhabdomyolyse können direkte Muskelschädigungen von indirekten unterschieden werden [6]. Beispiele für direktes Muskeltrauma sind Quetschverletzungen, prolongierte Immobilisation oder exzessive muskuläre Anstrengung, wohingegen Toxine, metabolische (Elektrolyt-) Entgleisungen oder Infektionen indirekt bzw. sekundär zu muskulärem Zellzerfall führen können [11,46,49,60]. In einigen Fällen bleibt die Ursache der Rhabdomyolyse unbekannt. Selten kann eine multifaktorielle Genese zur Rhabdomyolyse führen [46]. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über mögliche Ursachen der Rhabdomyolyse.

Aktuell gibt es keine allgemein anerkannte Definition der Rhabdomyolyse bezüglich eines cut-off Wertes des CK-Serumspiegels. Eine systematische Übersicht setzt als Voraussetzung für das Vorliegen einer Rhabdomyolyse einen CK cut-off Wert von > 1.000 U/l oder einem 5-fachen Anstieg der oberen Normgrenze in Zusammenhang mit typischer klinischer Symptomatik voraus [59]. Dieses klinische Erscheinungsbild kann individuell stark variieren von Muskelschwäche bzw. -schwellung über Myoglobinurie bis hin zur akuten Nierenschädigung mit der Notwendigkeit von extrakorporalen Nierenersatzverfahren. Insbesondere Myoglobinurie, auffallend durch eine Dunkelfärbung des Urins, sowie eine akute Nierenschädigung sind als Indikatoren einer schweren Rhabdomyolyse zu werten [11,59,60].

Im Jahre 1910 veröffentlichte der deutsche Mediziner Friedrich Meyer-Betz einen Fallbericht über einen 13-jährigen Jungen mit akuter Myoglobinurie, vom Autor damals noch als

„Muskelhämoglobinaustritt“ bezeichnet. Das nach ihm benannte „Meyer-Betz-Syndrom“ umfasst die klinische Trias aus Muskelschmerz, Muskelschwäche und braun verfärbtem Urin [47].

Bereits im Jahr 1941 haben Bywaters und Beall mit der Untersuchung des „Crush Syndroms“ den pathophysiologischen Mechanismus der Rhabdomyolyse beschrieben und wiesen einen kausalen Zusammenhang zur daraus eventuell resultierenden akuten Nierenschädigung nach. Sie führten vier Fälle von Patienten an, die während des deutschen Luftangriffes auf London („London Blitz“) Quetschverletzungen erlitten hatten, im weiteren Verlauf eine akute Nierenschädigung entwickelten und nachfolgend verstarben. Die betroffenen Patienten zeigten hierbei einen charakteristischen klinischen Verlauf. In der unmittelbaren Phase litten die Patienten unter einem hämorrhagischen Schock, gekennzeichnet durch arterielle Hypotonie und Dehydratation. Innerhalb der ersten 24-48h kam es zu einer vorübergehenden Stabilisierung der Kreislauffunktion, die initial eine klinische Besserung vortäuschte. Nach 2-3 Tagen entwickelten sie eine zunehmende Oligurie bis hin zur Anurie als Ausdruck einer fortschreitenden Nierenfunktionsstörung. Die untersuchten Patienten verstarben nach durchschnittlich sechs Tagen (Patient 1-3 nach 7 Tagen und Patient 4 nach 3 Tagen). Bywaters und Beall dokumentierten die Symptome der Patienten, bilanzierten den Volumenhaushalt und führten laborchemische Analysen von Blut und Urin durch. Sie konnten erhöhte Kreatinin- sowie Harnstoffwerte im Plasmaspiegel nachweisen und fanden die für Myoglobinurie typische bräunlich-rötliche Verfärbung des Urins. Durch histopathologische Untersuchungen post mortem konnten sie pigmentierte Zylinder und Nekrosen in den Nierentubuli nachweisen [14].

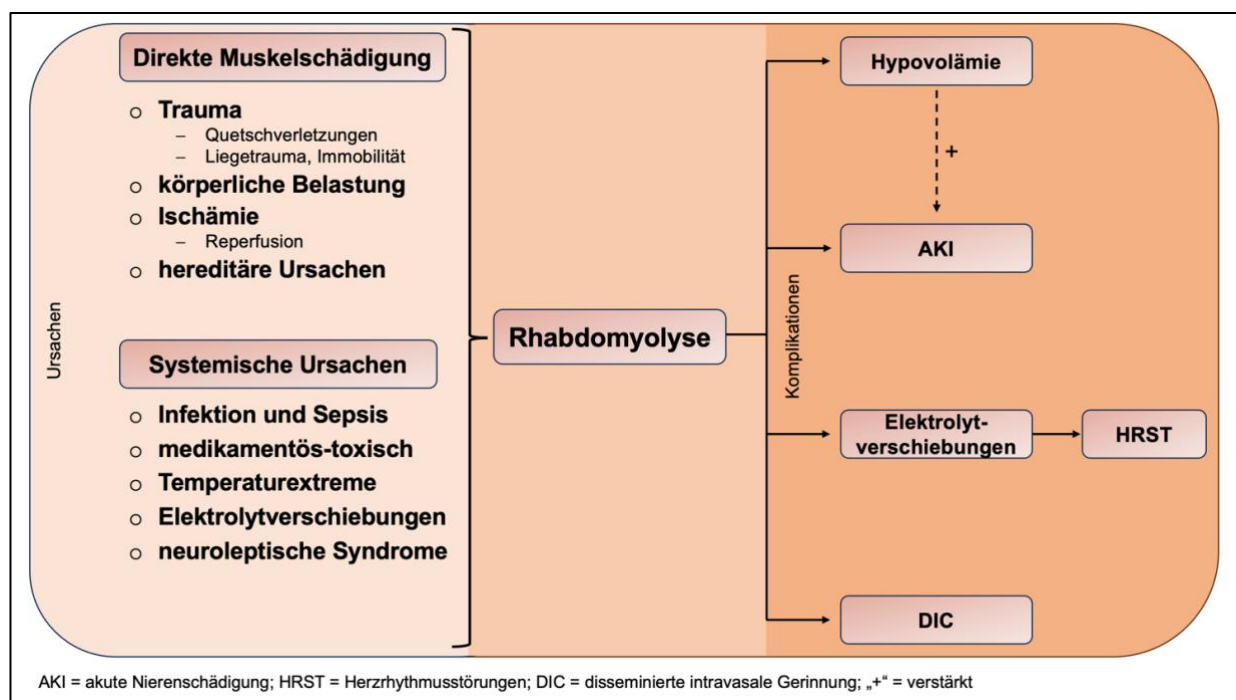


Abb. 1: Mögliche Ursachen und Komplikationen der Rhabdomyolyse. Modifiziert nach Allison et al. [2].

3.1.2 Pathophysiologie der Rhabdomyolyse

Unabhängig von der auslösenden Ursache kommt es bei Rhabdomyolyse zur Desintegration der quergestreiften Muskulatur. Dabei kann entweder das Sarkolemm primär beschädigt werden oder es verliert sekundär durch Versagen der zellulären Energieversorgung seine Integrität. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Mechanismen, die zur Rhabdomyolyse führen können.

Sowohl bei direkter Muskelschädigung als auch bei Depletion von ATP durch systemische Ursachen kommt es zu einem Ausfall ATP-abhängiger Ionenpumpen wie der Na^+/K^+ -ATPase und Ca^{2+} -ATPase und es folgt der Einstrom von Natrium- und Calciumionen aus dem Extrazellularraum nach intrazellulär [33]. Dies führt einerseits zu einer Hyperkontraktibilität der Muskelzelle und diese wiederum zu weiterem ATP-Verbrauch [28]. Andererseits wird durch den Natriumioneneinstrom osmotisch bedingt Wasser mitgezogen und es kommt zur systemischen Hypovolämie und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit renaler Vasokonstriktion. Zusätzlich dazu führen vasoaktive Mediatoren, wie beispielsweise Endothelin-1, Thromboxan A_2 , $\text{TNF-}\alpha$ und F2-Isoprostane zu einer renalen Vasokonstriktion. Simultan hierzu ist die Produktion von vasodilatierendem Stickstoffmonoxid (NO) im Rahmen der endothelialen Dysfunktion herabgesetzt [11].

Gleichzeitig aktiviert intrazelluläres Ca^{2+} Proteasen und Phospholipasen, die wiederum zelluläre Proteine und Membranen abbauen und so zu einer mitochondrialen Funktionsstörung sowie zum weiteren Zelluntergang beitragen. Eine Beschädigung der Mitochondrienmembran führt zu einem gestörten Protonengradienten der Atmungskette und zu einer Ansammlung von überschüssigen Elektronen, was die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) fördert. Parallel verstärkt fehlende ATP-Produktion das Ungleichgewicht der Ionenverteilung, da aktive Membrantransporter, wie z.B. die Na^+/K^+ -ATPase oder die Ca^{2+} -ATPase versagen [11,60,65].

Das Resultat aus Ionenentgleisung, oxidativem Stress und Enzymaktivierung ist ein sich verstärkender Circulus vitiosus, der zum Zelluntergang führt. Aus der Muskelzelle frei gesetzte Kaliumionen können zu Herzrhythmusstörungen führen. Myoglobin, welches in den Körperkreislauf gelangt, kann zu rhabdomyolyseinduzierter Nierenschädigung führen. Die systemische Hypovolämie kann eine akute Nierenschädigung auslösen oder verstärken.

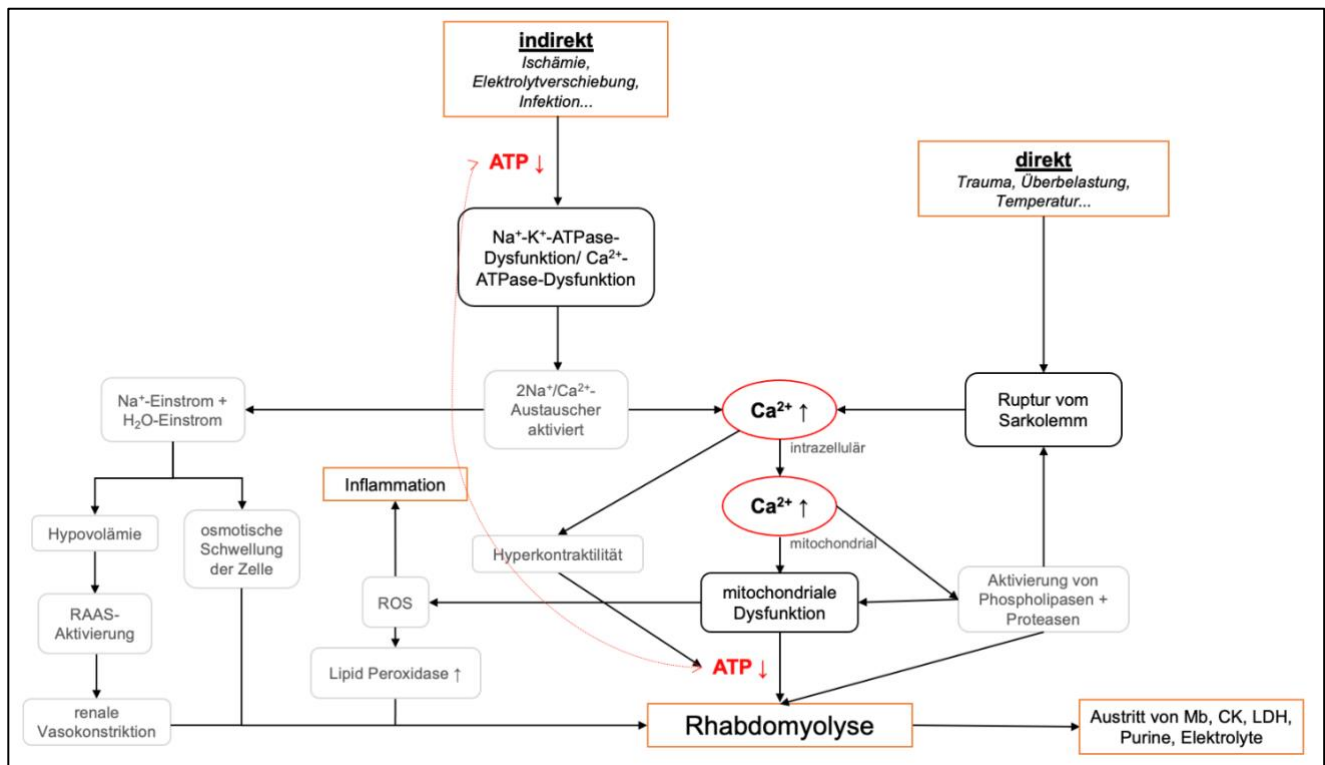


Abb. 2: Pathomechanismus bei Rhabdomyolyse. ATP = Adenosintriphosphat, Ca^{2+} = Calciumionen, CK = Creatin Kinase, LDH = Laktatdehydrogenase, Mb = Myoglobin, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, ROS = reaktive Sauerstoffspezies. Modifiziert nach Torres et al. [60].

3.1.3 Klinik und Diagnostik

Abhängig davon, wie stark die muskuläre Schädigung ist, kann das klinische Bild von Rhabdomyolyse sehr unterschiedlich sein und reicht von asymptomatischen CK-Erhöhrungen bis hin zu schweren Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie AKI oder Herzrhythmusstörungen [60]. Einige Symptome sind dabei auch unspezifisch und der Verlauf der klinischen Präsentation hängt unter anderem auch von der auslösenden Ursache und Patientenvorgeschichte ab [36].

Die klassische symptomatische Trias aus Myalgie, Muskelschwäche und dunkel verfärbten Urin tritt in weniger als 10 % der Fälle auf [33,60]. Häufig bestehen unspezifische Symptome wie Muskelschmerzen, Schwellungen oder Steifheit, die meist mit einer passenden Anamnese von z.B. Traumata, muskulärer Überbelastung, Toxinexposition oder Infektionen einhergehen [11,36]. Bierbrauner Urin ist das Ergebnis einer Myoglobinurie, die ein Kennzeichen der Rhabdomyolyse ist, aber zur Diagnosestellung nicht zwingend vorliegen muss [33]. Weitere unspezifische Symptome können Unwohlsein, Fatigue, Übelkeit oder klinische Zeichen einer Hypovolämie [15,36] sein. Schwere Verläufe können durch Myoglobinurie mit akuter Nierenschädigung (AKI), Hyperkaliämie, Kompartmentsyndrom oder Hyperkalzämie kompliziert werden [15,39].

Eine ausführliche Anamnese kann Hinweise für das Vorliegen einer Rhabdomyolyse geben bzw. kann vorab Risikopatienten als solche identifizieren. Als Risikofaktoren gelten u.a. Medikamente, z.B. Statine, Alkoholabusus, hereditäre Muskelerkrankungen, Trauma, Epilepsie oder längere Immobilität [11,39]. Ohne bereits den Verdacht auf eine Rhabdomyolyse im Vorfeld zu haben, kann diese gelegentlich übersehen werden, da die typische Klinik nicht zwingend vorliegen muss [27,28,33]. Die endgültige Diagnosestellung sollte durch Labortests erfolgen. Die Serum-CK, hauptsächlich der CK-MM-Subtyp, ist der sensitivste Marker für Muskelschädigung. Darüber hinaus kann Myoglobin in Serum und Urin bestimmt werden. Eine Biopsie des Muskels ist nicht standardmäßig indiziert. Histopathologisch imponiert eine Muskelnekrose mit Verlust der Zellkerne und der Muskelstria [11]. Die Reevaluation der klinischen Präsentation des Patienten sowie weitere Erhebungen von CK und Myoglobin im Verlauf sind unverzichtbar, um sowohl die Dynamik als auch die Schwere der Rhabdomyolyse einschätzen zu können.

3.2 Bedeutung der Nephroprotektion bei Rhabdomyolyse

3.2.1 Eigenschaften und Kinetik von Creatin-Kinase und Myoglobin

Die Creatin-Kinase (CK) ist ein zentrales Enzym des zellulären Energiestoffwechsels und kommt in der Skelettmuskulatur überwiegend als CK-MM Isoform vor [7].

Nach Muskelzerfall wird CK in den Blutkreislauf freigesetzt. Die Konzentration steigt innerhalb von 12 Stunden an und erreicht ihren Höchstwert nach 1-3 Tagen [18,26]. Nach Erreichen des maximalen Wertes sinkt der CK-Spiegel mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden ab [27]. Die Höhe der CK-Konzentration scheint dabei der sensitivste Parameter eines Muskelschadens zu sein [24,27,39]. Außerdem konnten weitere Studien, die Patienten mit Rhabdomyolyse nach Umweltkatastrophen (z.B. Erdbeben) untersuchten, einen Zusammenhang der Höhe der CK und dem Ausmaß der muskulären Verletzung aufzeigen [1,10,27]. Ein persistent erhöhter CK-Serumspiegel kann auf eine weiterhin anhaltende Muskelzerstörung hinweisen [39].

Eine direkte nephrotoxische Wirkung der CK ist bislang nicht belegt, da die CK mit einer Molekülmasse von 82 kDa nur eingeschränkt glomerulär filtriert wird. Bisher konnte kein oder nur ein schwacher Zusammenhang zwischen der Höhe der CK im Serum und der Inzidenz von rhabdomyolyseinduzierter AKI aufgezeigt werden [19,27,46]. Dennoch kann die Dynamik des CK-Spiegels Hinweise auf die Entwicklung einer AKI liefern. So konnte eine Studie aus dem Jahr 2017 zeigen, dass eine Steigerungsrate der CK von $> 1.000 \text{ U/l/h}$ signifikant mit einer AKI assoziiert war [4].

Im Vergleich hierzu ist Myoglobin (Mb) ein Protein, dessen Hauptfunktion die Bindung und Speicherung von Sauerstoff in Muskelzellen ist. Es besteht aus 153 Aminosäuren und hat eine molekulare Masse von 17 kDa. Mb hat im Zentrum eine Häm-Gruppe, die ein Eisenion (Fe^{2+}) enthält, welches wiederum reversibel Sauerstoff binden kann. Die dreidimensionale Struktur wurde 1960 von John Kendrew entschlüsselt, wofür er 1962 den Nobelpreis für Chemie erhielt [36].

Bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion wird Myoglobin aufgrund seiner geringen Molekülgröße in der Niere glomerulär filtriert und in den proximalen Nierentubuli teilweise wieder durch Endozytose und Proteolyse resorbiert [10,28]. Nach einer Muskelschädigung steigt Myoglobin im Serum innerhalb von 1-6 Stunden an und erreicht den Höchstwert nach etwa 12 Stunden [39]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Myoglobins von etwa 2-3 Stunden [33] sowie der renalen Elimination, kann der initial erhöhte Serumspiegel binnen 6-24 Stunden wieder auf das Ausgangsniveau sinken [6,27,49]. Übersteigt die Myoglobinkonzentration im Blut jedoch die Rückresorptionskapazität der Niere ab einem Schwellenwert von etwa 5.000 – 15.000 $\mu\text{g/l}$, ist Mb im Urin nachweisbar [6,27,39]. Ab einer Mb-Konzentration von 300.000 $\mu\text{g/l}$ im Urin ist eine makroskopische Braunverfärbung sichtbar. Allerdings hängt eine sichtbare Myoglobinurie auch von weiteren Faktoren ab wie beispielsweise der GFR, dem Urinfluss sowie dem Ausmaß der Plasmaproteinbindung von Mb [10].

Mb wirkt über direkte und indirekte Mechanismen nephrotoxisch und stellt den primären pathogenen Faktor für die AKI bei Rhabdomyolyse dar. Im Vergleich zur CK erreicht Mb deutlich früher seinen Serumspitzenwert. Dies legt nahe, dass die Mb-Konzentration im Serum oder Urin als frühzeitiger Marker zur Abschätzung des AKI-Risikos herangezogen werden könnte. Einige Studien identifizieren die Mb-Konzentration im Urin als validen prognostischen Marker für die Entwicklung einer AKI. So ist ein Cut-off-Wert von $> 3000 \mu\text{g/l}$ signifikant mit einer AKI assoziiert [40]. Andere Untersuchungen hingegen weisen darauf hin, dass die Mb-Urinkonzentration eine lediglich geringe Sensitivität für die Vorhersage einer AKI besitzt [10,46].

Im Serum könnte eine Mb-Konzentration von $> 15.000 \mu\text{g/l}$ als zuverlässiger prognostischer Marker dienen [52,53]. Der Stellenwert des Serum-Mb-Spiegels wurde durch El-Abdellati et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie ($n = 1769$ Patienten) bestätigt. In dieser Studie konnte eine Assoziation zwischen CK-Spiegeln sowie Mb-Konzentrationen aus Serum und Urin mit AKI nachgewiesen werden, wobei der Serum-Mb-Wert die höchste Vorhersagegenauigkeit zeigte. Die ermittelten Cut-off-Werte waren CK $> 773 \text{ U/l}$, Urin-Mb $> 38 \mu\text{g/l}$ und Serum-Mb $> 368 \mu\text{g/l}$ [24].

Einzelne Parameter allein sind unzureichend, um das Risiko für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung (AKI) zuverlässig vorherzusagen. Stattdessen erfordert die frühzeitige Identifikation gefährdeter Patienten eine Kombination verschiedener Labor- und Patientenparameter. Im Jahr 2013 wurde der McMahon-Score publiziert, der unabhängige Risikofaktoren für ein erhöhtes AKI-Risiko identifizierte. Zu diesen zählen Alter, weibliches Geschlecht, der Auslöser der Rhabdomyolyse sowie initiale Serumwerte von Kreatinin, CK, Phosphat, Kalzium und Bicarbonat [45].

3.2.2 Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung bei Rhabdomyolyse

Die akute Nierenschädigung (AKI) stellt eine häufige und potenziell lebensbedrohliche Komplikation der Rhabdomyolyse dar. Retrospektive Analysen wie die siebenjährige Studie von J. Veenstra berichten eine Mortalitätsrate von 32 % bei Patienten mit Rhabdomyolyse sowie eine AKI-Inzidenz von 51 % [61]. Ähnliche Ergebnisse zeigten andere Untersuchungen mit einer AKI-Inzidenz von etwa 50 % [46,55]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer AKI beinhalten Volumendepletion, Sepsis und metabolische Azidose, die den Krankheitsverlauf zusätzlich verschlechtern können [23].

Die Pathogenese der AKI bei Rhabdomyolyse ist multifaktoriell und basiert auf komplexen Interaktionen zwischen mechanischen, toxischen, hämodynamischen und entzündlichen Mechanismen. Ein zentraler Faktor ist der zelluläre Austritt von Myoglobin, Elektrolyten und Enzymen aus geschädigten Muskelzellen. Die multifaktoriellen Mechanismen der AKI sind in Abbildung 3 dargestellt.

Nach Freisetzung aus geschädigten Myozyten wird Myoglobin glomerulär filtriert. Überschreitet die Konzentration von Myoglobin den renalen Schwellenwert von etwa 5.000–15.000 µg/l, kommt es, insbesondere bei saurem Urin-pH, zur Präzipitation von Myoglobin [6,27,39]. Dieses bildet mit dem Tamm-Horsfall-Protein Zylinder, die die renalen Tubuli mechanisch obstruieren und dadurch die glomeruläre Filtration beeinträchtigen [11,28,39].

Neben der mechanischen Obstruktion wirkt Myoglobin direkt toxisch auf Tubuluszellen. Durch die Oxidation von Fe^{2+} im Häm-Anteil des Myoglobins zu Fe^{3+} entstehen reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die Lipidperoxidation, mitochondriale Dysfunktion und Zellnekrose hervorrufen können [28]. Eine schwere Rhabdomyolyse ist zudem häufig mit einer systemischen Hypovolämie assoziiert, die durch einen Wassereinstrom in geschädigte Muskelzellen hervorgerufen wird. Die resultierende Hypovolämie aktiviert das RAAS, fördert die Vasopressin-Sekretion und steigert die sympathische Aktivität. Mediatoren wie Thromboxan A_2 , Endothelin-1 und $\text{TNF-}\alpha$ können zusätzlich den renalen Blutfluss verringern, was eine Ischämie der Nieren und fortschreitende Tubulusschädigung begünstigt. Die dadurch akkumulierte Laktatproduktion verstärkt die metabolische Azidose und fördert die Präzipitation von Myoglobin im distalen Tubulussystem [11,28,39]. Entzündliche Prozesse tragen ebenfalls zur Pathogenese der AKI bei. Die Tubulusschädigung führt zur Freisetzung von Zytokinen wie $\text{TNF-}\alpha$ und IL-6, welche systemische inflammatorische Reaktionen hervorrufen. Diese proinflammatorischen Mediatoren verschärfen die renale Dysfunktion durch vaskuläre Dysregulation und erhöhten oxidativen Stress [11,52].

Basierend auf diesen pathophysiologischen Mechanismen ergeben sich therapeutische Ansätze, die darauf abzielen, die Myoglobinkonzentration zu reduzieren und die renale Funktion durch supportive Maßnahmen zu stabilisieren, um die Progression der AKI und deren Folgen zu verhindern.

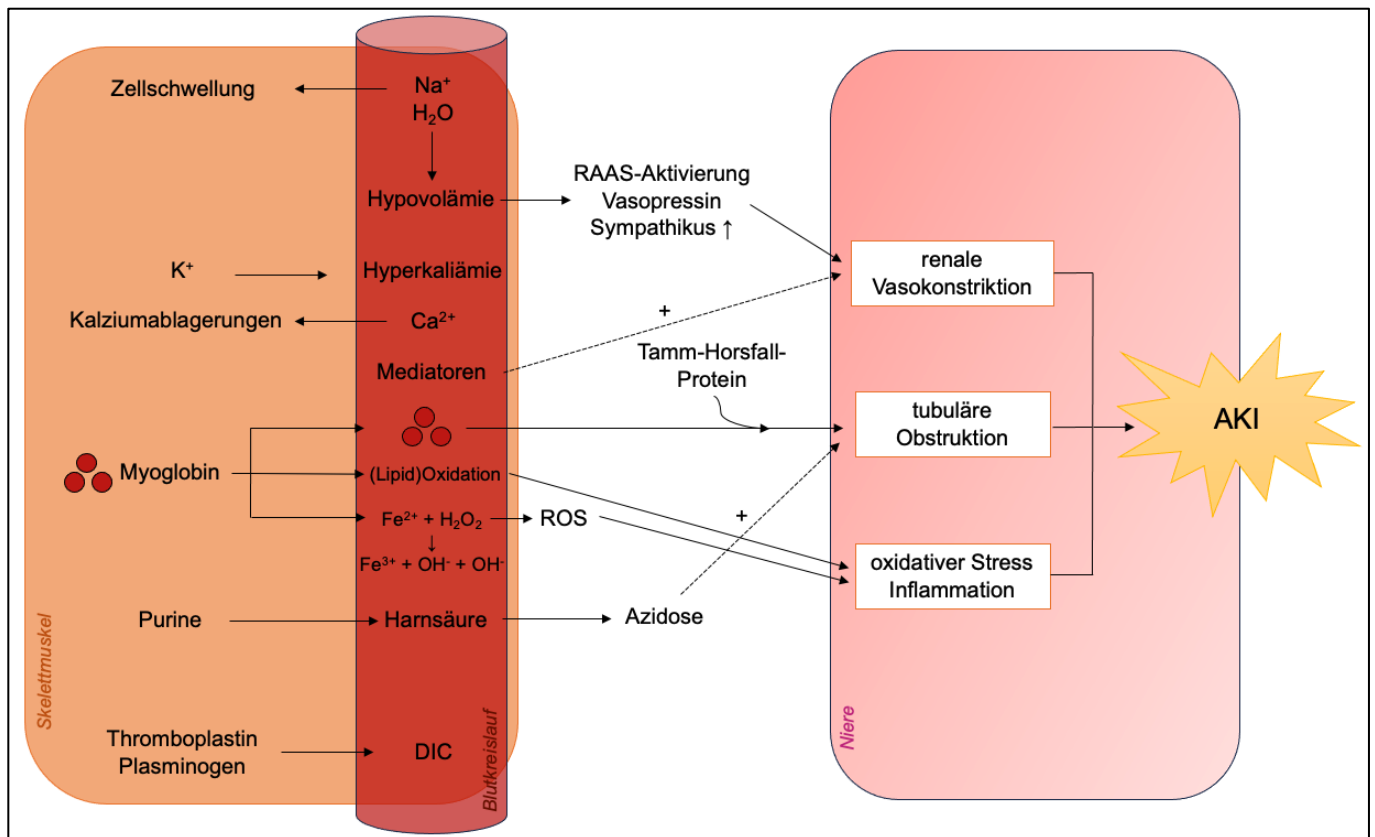


Abb. 3: schematische Mechanismen der Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung bei Rhabdomyolyse. AKI = akute Nierenschädigung, Ca^{2+} = Calciumionen, DIC = disseminierte intravasale Koagulopathie, $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ = Eisenionen, H_2O = Wasser, H_2O_2 = Wasserstoffperoxid, OH^- = Hydroxidionen, K^+ = Kaliumionen, Na^+ = Natriumionen, RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, ROS = reaktive Sauerstoffspezies, „+“ = verstärkt. Modifiziert nach Bosch et al. [11].

3.3 Therapeutische Ansätze bei Rhabdomyolyse

3.3.1 Allgemeine Therapieansätze

Die Behandlung der Rhabdomyolyse basiert primär auf supportiven Maßnahmen mit dem Ziel, Komplikationen, wie beispielsweise eine akute Nierenschädigung, zu verhindern. Zu den etablierten allgemeinen Therapieansätzen zählen die frühzeitige Volumentherapie zur Aufrechterhaltung der Nierenperfusion, die Korrektur von Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen sowie die Behandlung der auslösenden Ursache [11,39]. Ergänzend wurden Strategien wie forcierte Diurese oder Urinalkalisierung beschrieben, deren Nutzen jedoch nicht eindeutig belegt ist. Da diese Maßnahmen den zirkulierenden nephrotoxischen Muskelabbauprodukten, insbesondere Myoglobin, nur begrenzt entgegenwirken, kommen bei schweren Verläufen weiterführende extrakorporale Therapieverfahren zum Einsatz.

Die Limitationen dieser allgemeinen Therapieansätze im Hinblick auf die Elimination von Mb werden in der Diskussion genauer erläutert und kritisch bewertet.

3.3.2 Nierenersatztherapie (RRT)

Konservative Therapie, v.a. bestehend aus Flüssigkeitsgabe, Urinalkalisierung und forcierter Diurese, können nur bei vorhandener Restdiurese der Patienten einen therapeutischen Effekt haben. Bei AKI mit Oligo- oder Anurie werden extrakorporale Verfahren zur Mb-Elimination notwendig. Im Allgemeinen erscheint die Entfernung von Myoglobin als pathogener Hauptfaktor bei rhabdomyolyseinduzierter AKI durch extrakorporale Techniken und Nierenersatztherapie (RRT) sinnvoll, um die Belastung der Niere durch Mb zu begrenzen und die Erholung der Nierenfunktion zu verbessern [56]. Extrakorporale Verfahren zur Mb-Elimination stehen bereits seit Jahrzehnten im Fokus klinischer Studien. Allerdings gibt es keine hinreichende Evidenz, ob RRT der konservativen, hauptsächlich supportiven, Therapie überlegen ist [66].

Aufgrund der häufig bestehenden hämodynamischen Instabilität bei Intensivpatienten sollten kontinuierliche oder prolongiert-intermittierende RRT-Verfahren bevorzugt werden, da diese besser steuerbar sind und seltener zu Hypotonie führen [5]. Die kontinuierliche Hämodialyse (HD) oder Hämofiltration (HF) allein vermag allerdings kaum Myoglobin zu eliminieren [21,31]. So zeigte Guzman et al in einer Studie mit 11 Patienten, dass der Sieving Koeffizient von Mb unter high-flow HF über den Studienverlauf nie $> 0,3$ war. Der Sieving Koeffizient (S) beschreibt hierbei das Verhältnis

der Mb-Konzentration (c) im Filtrat (F) zur Plasmakonzentration (c_p) vor dem Filter ($S = \frac{c_F}{c_p}$). Eine Erhöhung der Flow-Rate würde die Mb-Clearance nur minimal ansteigen lassen, die gemessene Mb-Reduktion war am ehesten das Ergebnis von extrarenaler Clearance [31].

Die extrakorporale Elimination von Mb ist aufgrund seiner molekularen Masse von 17,8 kDa und seiner elektrischen Ladung herausfordernd. Konventionelle HD und HDF sind ineffektiv in der Entfernung von Mb, da es einen niedrigen Diffusionskoeffizienten besitzt [21,31,56]. Demnach wären konvektive Verfahren wie HF oder HDF effektiver. Besonders High-Flux-(HF) - und High-Flux-HDF-Dialysefilter ermöglichen eine bessere Entfernung mittelgroßer Moleküle [13]. Dialysemembranen mit größeren Poren können den Sieving Koeffizienten für mittelgroße Moleküle erhöhen. Sogenannte High Cut-Off-(HCO) -Filter haben eine Porengröße von etwa 0,01 μm , während konventionelle High-Flux-Filter eine Porengröße von 0,003-0,006 μm aufweisen [48]. Der Nachteil einer erhöhten Porengröße ist jedoch der relevante Albuminverlust, der substituiert werden muss [32]. In einer prospektiven klinischen Studie von Premru et al. konnte eine erste Behandlungssitzung mit HDF und HCO-Filtern eine durchschnittliche Mb-Clearance von 93,9 ml/min und ein Reduktionsverhältnis (Reduction Ratio, RR) von 80,3 % erreichen. Die Autoren berechneten das Reduktionsverhältnis wie folgt: $RR = \frac{c_{prä} - c_{post}}{c_{prä}} \times 100\%$, wobei $c_{prä}$ und c_{post} die Serummyoglobinkonzentrationen vor Beginn der HDF-Sitzung und nach der HDF-Sitzung sind. Allerdings betrug der Albuminverlust aus vier durchschnittlichen HDF-Sitzungen 9,3 g/h, womit sich der Nachteil der hohen Porengröße und der damit verbundene Bedarf an Albuminersatz deutlich zeigt und bei der Therapieplanung berücksichtigt werden sollte [53].

Vergleichende Studien zeigen, dass HCO-Filter eine 10- bis 20-fach höhere Mb-Clearance erreichen als konventionelle High-Flux-Filter [32,62]. Im direkten Vergleich zeigte CVVHD mit HCO-Filtern eine signifikant höhere Mb-Clearance als CVVHDF mit High-Flux-Filtern [62]. Auch eine Fallserie mit 11 Patienten aus dem Jahr 2023 belegte den Nutzen von HCO-Filtern für die Mb-Elimination bei Rhabdomyolyse. Heyne et al. verglichen hierbei verschiedene HD-Modalitäten hinsichtlich der Mb-Clearance: Standard-HD, High-Flux-HD, HCO-HD (Membranoberfläche von 1,1 m^2) und große HCO-HD (Membranoberfläche von 2,1 m^2). HCO-Filter ermöglichten dabei eine signifikant höhere Mb-Clearance [32].

Als Alternative wurden neuere Middle Cut-Off-(MCO)-Filter mit kleineren Porengrößen entwickelt. Jerman et al. zeigten, dass eine signifikante Mb-Reduktion sowohl mit MCO- als auch mit HCO-Filtern erreicht werden konnte. Der Vorteil von MCO-Filtern liegt in einem geringeren Albuminverlust, wodurch eine Albuminsubstitution vermieden und Kosten reduziert werden können [35,64].

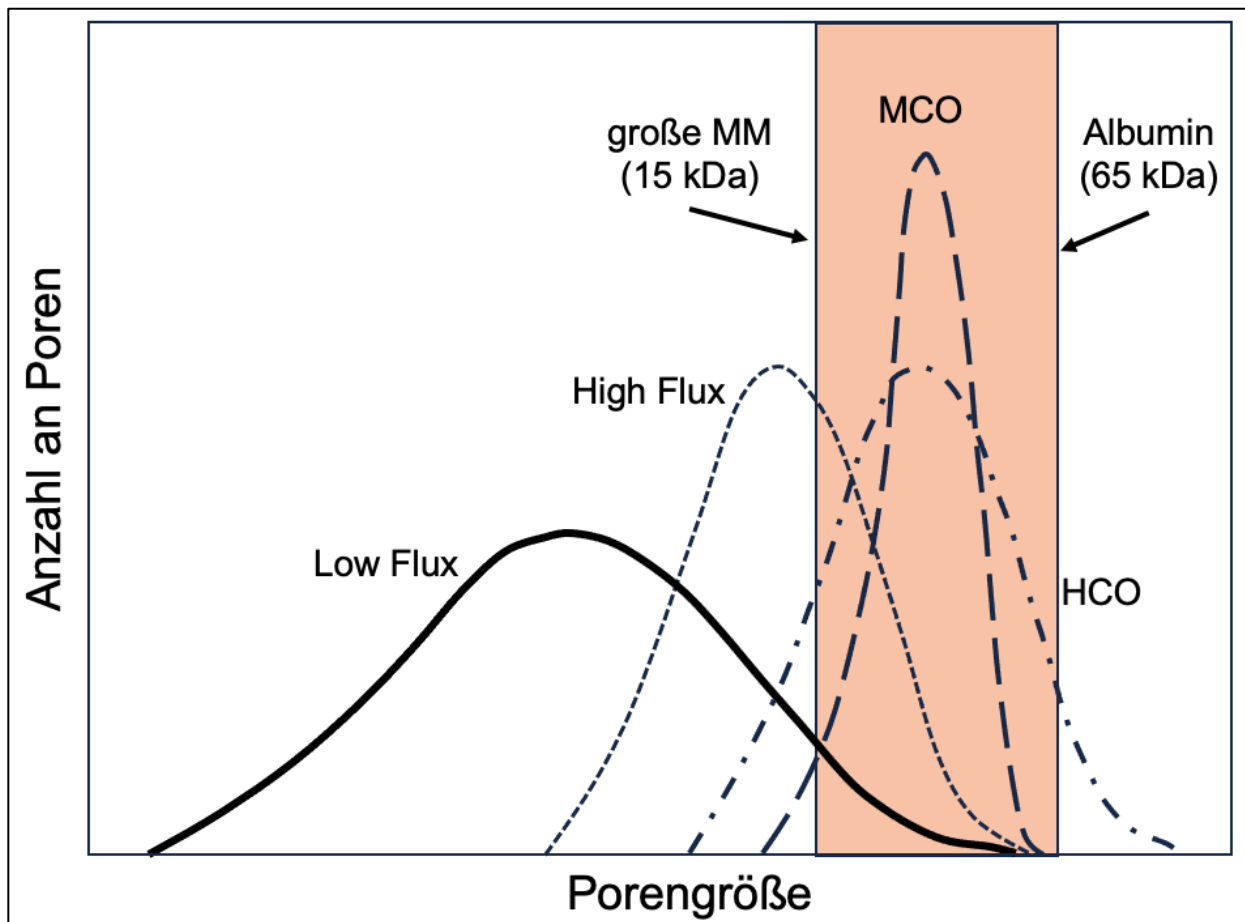


Abb. 4: schematische Darstellung der Porengrößenverteilung in Dialysemembranen. Der orangene Balken repräsentiert die Verteilung von großen Mittelmolekülen bevor Albuminverlust auftritt. HCO = High Cut Off, MCO = Middle Cut Off, MM = mittleres Molekül. Modifiziert nach Wolley et al. [64].

Aufgrund der limitierten Effektivität verschiedener Dialysemodalitäten und Filter bei der extrakorporalen Elimination großer Mittelmoleküle, wurde die polymerbasierte Hämoabsorption als ergänzende Therapieform entwickelt. In den vergangenen Jahrzehnten hat dieses Verfahren zunehmend an klinischer Relevanz gewonnen und stellt eine erweiterte therapeutische Option für Patienten mit schweren systemischen Entzündungsreaktionen, wie z.B. Sepsis, dar. Ein derartiges Beispiel für einen Vollblutadsorber ist der Hämoabsorber CytoSorb, der gezielt zur Entfernung von Zytokinen und anderen proinflammatorischen Mediatoren mit mittelgroßer Molekülgröße konzipiert wurde.

3.3.3 Hämoadsorption als Therapieoption

Der Hämoadsorber CytoSorb (CS) ist ein polymerbasiertes, extrakorporales Blutreinigungsverfahren, das zur Entfernung überschüssiger Entzündungsmediatoren wie Zytokinen aus dem Blut bei Sepsis entwickelt wurde. Er besteht aus einer Adsorber-Kartusche, die Millionen winzige, hochporöse Polymerperlen enthält, wodurch eine gesamte Kontaktoberfläche von $> 45.000 \text{ m}^2$ entsteht. Diese Perlen bestehen aus einem Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymer, das mit Polyvinylpyrrolidon beschichtet ist und hydrophobe Moleküle mit einem Molekulargewicht von bis zu etwa 55 kDa durch physikalisch-chemische Bindung adsorbiert ([57], Abb. 5).

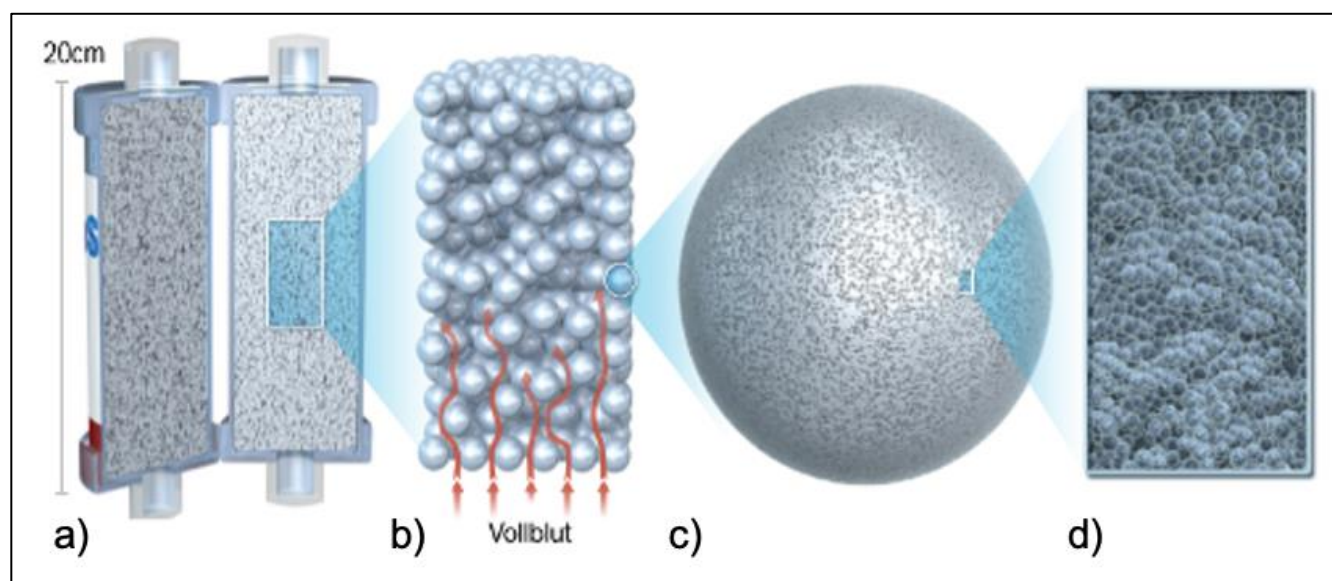


Abb. 5: Aufbau einer CytoSorb-Kartusche. a) + b) Schnitt durch den Adsorber, c) Adsorber Bead, d) innere Struktur. (Quelle: cytosorbents.com)

Ursprünglich wurde CS entwickelt, um bei Patienten mit überschießenden systemischen Entzündungsreaktionen, wie sie bei Sepsis oder septischem Schock auftreten, die erhöhten Zytokinspiegel zu senken und somit die Immunantwort zu modulieren. Die Wirksamkeit von CS bei Sepsis wurde in verschiedenen Studien untersucht [41]. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2021 deutet darauf hin, dass die Hämoadsorption mit CS in verschiedenen klinischen Situationen, einschließlich z.B. Sepsis, Intoxikation, Leberversagen u.a., nützlich sein kann [42]. Allerdings konnte bisher kein Überlebensvorteil in klinischen randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen werden [9,42].

Seit 2019 ist der Hämoadsorber auch für die Elimination von Myoglobin bei Rhabdomyolyse zugelassen [57]. 2009 konnte eine Mb-Reduktion durch einen Vollblutadsorber experimentell in vitro nachgewiesen werden [43]. Es existieren einige Fallberichte, die eine Reduktion des im Blut zirkulierenden Mb durch CS zeigen konnten [21,54,63]. So konnten Wiegele et al. bei einem Patienten

mit Legionellen-Pneumonie und Rhabdomyolyse mithilfe von zwei CS-Sitzungen (jeweils für 6h) einen absoluten Mb-Rückgang von 18.390 µg/l auf 8.359 µg/l verzeichnen. Eine Nierenersatztherapie war hierbei zu keinem Zeitpunkt indiziert [63]. In einem weiteren Fallbericht von Dilken et al. konnte ein HCO-Dialysefilter (EMiC-2) allein einen progressiven Mb-Anstieg nicht verhindern. Durch Hinzunahme von CS und einem Wechsel des Adsorbers nach 12h konnte der Mb-Spiegel gesenkt werden. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass eine frühzeitige Implementierung von CS nützlich für eine indizierte Mb-Elimination sein kann [21]. In einem weiteren Fallbericht aus dem Jahr 2022 wird ein 12-jähriger Junge mit Rhabdomyolyse durch ein Trauma mit CVVHDF + high-flux-Dialysefilter + CS therapiert. Ein wiedereinsetzender Mb-Anstieg nach 12 h wurde a.e. auf eine Sättigung der Adsorberkartusche zurückgeführt und eine Erneuerung des CS-Adsorbers konnte eine weitere Mb-Senkung erzielen [20].

Insgesamt geben die bisher publizierten Fallberichte und Studien Hinweise, dass Hämoabsorption eine effektive Methode zur Reduktion von Mb bei Patienten mit schwerer Rhabdomyolyse darstellt. Aufgrund der bislang begrenzten Datenlage zur Anwendung der Hämoabsorption bei Rhabdomyolyse sind evidenzbasierte Empfehlungen und Leitlinien für die klinische Praxis derzeit nur eingeschränkt verfügbar.

3.4 Ziel und Zweck dieser Studie

Das Ziel dieser prospektiven Pilotstudie bestand darin, eine wirksame Steigerung der Mb-Elimination aus dem Patientenblut durch den zusätzlichen Einsatz des CytoSorb-Hämoabsorbers im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu untersuchen. In der Kontrollgruppe erfolgte eine alleinige kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse unter Verwendung eines HCO-Hämofilters. Konkret stellten wir die Hypothese auf, dass die Elimination von Myoglobin beschleunigt wird, wenn dem Dialysekreislauf ein Hämoabsorber hinzugefügt wird.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, monozentrische, einfach verblindete Studie, die im Zeitraum von 27.05.2020 bis 21.03.2022 am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg durchgeführt wurde. In diesem Zeitraum wurden acht Patienten eingeschlossen, die 1:1 entweder in die Kontrollgruppe mit Standardtherapie oder in die Interventionsgruppe mit dem zusätzlichen CytoSorb-Hämasorber randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte blockweise in Viererblocks unmittelbar vor Einschluss in die Studie telefonisch anhand einer Randomisierungsliste, die im Zentrallabor hinterlegt war.

4.2 Ethikvotum, Aufklärung und Einverständnis

Das Ethikvotum wurde am 12.03.2020 von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes erteilt (HA292/19). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert (DRKS00021049).

Alle Patienten und/oder deren rechtliche Betreuer wurden über Inhalt und Ablauf der Studie ärztlich aufgeklärt und um ihre schriftliche Einwilligung gebeten. Konnte bei einem nicht einwilligungsfähigen Patienten kein Betreuer erreicht oder festgestellt werden, wurde der Patient gemäß seinem mutmaßlichen Willen vorläufig eingeschlossen. Der mutmaßliche Patientenwille wurde im baldmöglichst stattfindenden Gespräch mit einem Angehörigen reevaluiert. Die schriftliche Einwilligung durch den Betreuer und gegebenenfalls später erneut durch den Patienten wurden baldmöglichst nachgeholt.

4.3 Patientenkollektiv

Patienten mit einer schweren Rhabdomyolyse, die auf einer Intensivstation des Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden und bei denen eine CVVHD aus medizinischen Gründen indiziert war, konnten in die Studie eingeschlossen werden.

Einschlusskriterien:

- CK im Serum > 5.000 U/l
- Myoglobin im Serum > 30.000 µg/l oder > 10.000 µg/l bei GFR < 40 ml/min
- medizinische Indikation für CVVHD

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft
- Alter < 18 Jahre
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- frühere Teilnahme an der gleichen Studie
- fehlende Einwilligung
- dauerhaft betreute und nicht einwilligungsfähige Patienten
- Kontraindikation oder Ablehnung einer Dialysebehandlung
- Unmöglichkeit bzw. Kontraindikation zur Anlage eines Dialysekatheters
- Unmöglichkeit der Erzeugung eines hohen Blutflusses (200 ml/min) über den Dialysekatheter
- Nicht-Verfügbarkeit von Studienassistenten zur Durchführung

4.4 Studienablauf

4.4.1 Indikationsstellung

Bei allen Patienten der beteiligten Intensivstationen wurden bei Aufnahme, bei der morgendlichen Blutentnahme und gesondert bei Verdacht auf Rhabdomyolyse CK-Bestimmungen durchgeführt.

Lag die CK > 5.000 U/l, wurde die Myoglobin-Konzentration aus dem bereits entnommenen Patientenblut nachbestimmt. Bei Konzentrationen > 30.000 µg/l, konnten die Patienten eingeschlossen werden. Gleiches galt bei einer Mb-Konzentration zwischen 10.000 und 30.000 µg/l und einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer GFR < 40 ml/min (Abb. 6). Die GFR wurde mithilfe der Konzentration des Plasma-Kreatinins anhand der CKD-epi-Formel errechnet [38].

Patienten mit Myoglobin-Konzentrationen < 10.000 µg/l wurden konservativ therapiert und bedurften keiner myoglobinsenkenden CVVHD-Therapie.

Lagen bei einem Patienten die allgemeinen und laborchemischen Einschlusskriterien vor, bei gleichzeitigem Fehlen von Ausschlusskriterien, konnte ein Einschluss in die Studie erfolgen. Ohne Verzug wurden die Patienten bzw. die rechtlichen Betreuer über die Studienteilnahme aufgeklärt und um ihre schriftliche Einwilligung gebeten.

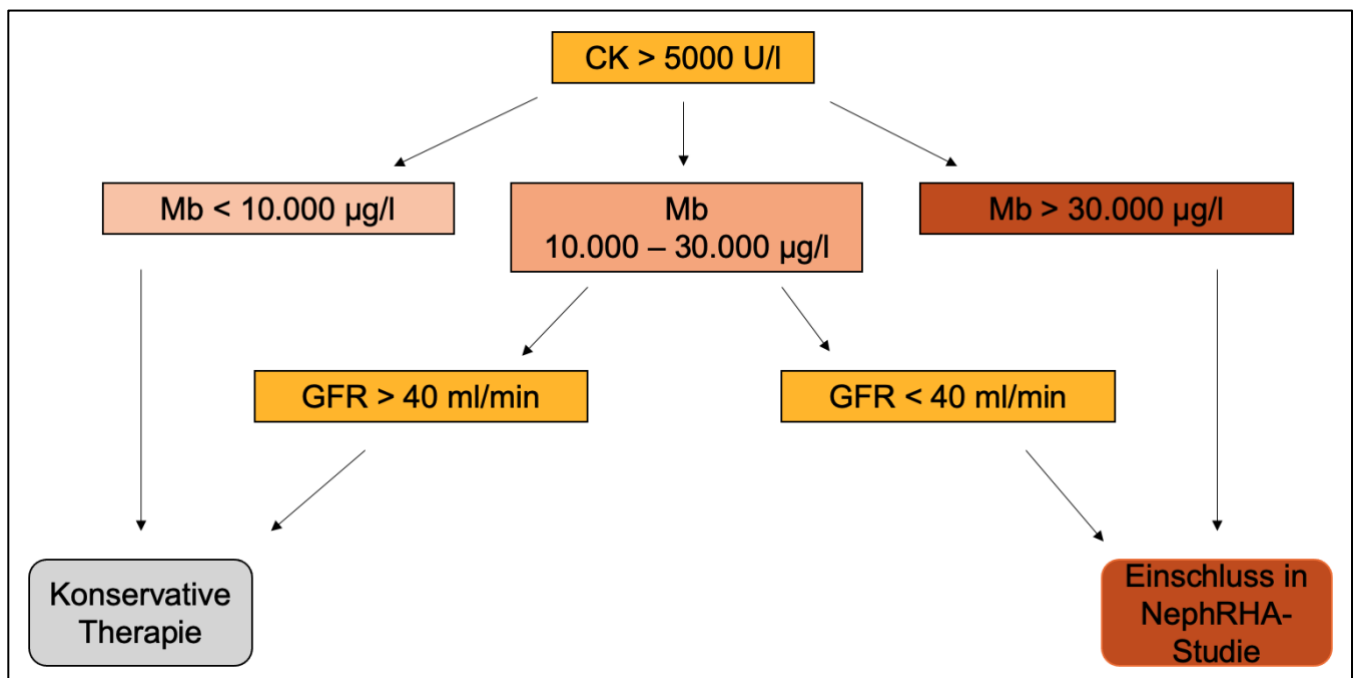


Abb. 6: Algorithmus zum Studieneinschluss. CK = Creatin Kinase, Mb = Myoglobin, GFR = glomeruläre Filtrationsrate.

Darüber hinaus wurde anhand der in Tabelle 1 aufgeführten *KDIGO* Klassifikation („Kidney Disease Improving Global Outcomes“) überprüft, ob bei den Patienten eine akute Nierenschädigung zum Zeitpunkt vor Randomisierung vorlag.

AKI-Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
1	1,5- bis 1,9-facher Anstieg innerhalb von 7 d <u>oder</u> Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl innerhalb von 48 h	$< 0,5$ ml/kgKG/h über mehr als 6 h
2	2- bis 2,9-facher Kreatininanstieg	$< 0,5$ ml/kgKG/h über mehr als 12 h
3	≥ 3 -facher Kreatininanstieg <u>oder</u> Serumkreatinin ≥ 4 mg/dl	$< 0,3$ ml/kgKG/h über mehr als 24 h <u>oder</u> Anurie ≥ 12 h

Tabelle 1: Einteilung der akuten Nierenschädigung (AKI) nach KDIGO [37].

4.4.2 Aufbau und Einstellungen des Dialysesystems

Die Indikation zur Dialyse und der Studieneinschluss wurde gemeinsam mit den Kollegen der Nephrologie besprochen. Ein Shaldon-Katheter (13 French, Joline, Hechingen, Deutschland) wurde vom ärztlichen Personal in die Vena jugularis interna oder Vena femoralis gelegt. Das Dialysegerät (multiFiltrate Ci-Ca®, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) wurde von der nephrologischen Fachklinik entsprechend Herstellerempfehlung eingerichtet und an den Dialysekatheter angeschlossen.

Je nach Studiengruppe wurde das Dialysesystem dementsprechend gerichtet:

in der Interventionsgruppe (CS) wurde der CytoSorb - Adsorber nach der Blutpumpe und der arteriellen Luftfalle, jedoch vor dem Hämofilter (EMiC-2) eingefügt. In der Kontrollgruppe (K) wurde der Hämofilter zwischen der arteriellen Luftfalle und dem venösen Drucksensor eingebaut (s. Abb. 7, vereinfachte Darstellung). Während der Studie wurde der Blutfluss am Dialysegerät unverändert auf 200 ml/min und der Dialysatfluss auf 4.000 ml/h (67 ml/min) eingestellt. Alle die Dialyse betreffenden Einstellungen wurden dokumentiert.

Nach 24 h wurde der CytoSorb-Hämoabsorber gewechselt. Hierzu wurde die CVVHD angehalten, Klemmen gesetzt, der Hämoabsorber mit dem darin enthaltenen Blut diskonnektiert und entsorgt, durch einen frischen vorgefüllten Hämoabsorber ersetzt und die CVVHD wieder gestartet. Das in der Adsorberkartusche enthaltene Blutvolumen beträgt laut Hersteller etwa 150 ml [18].

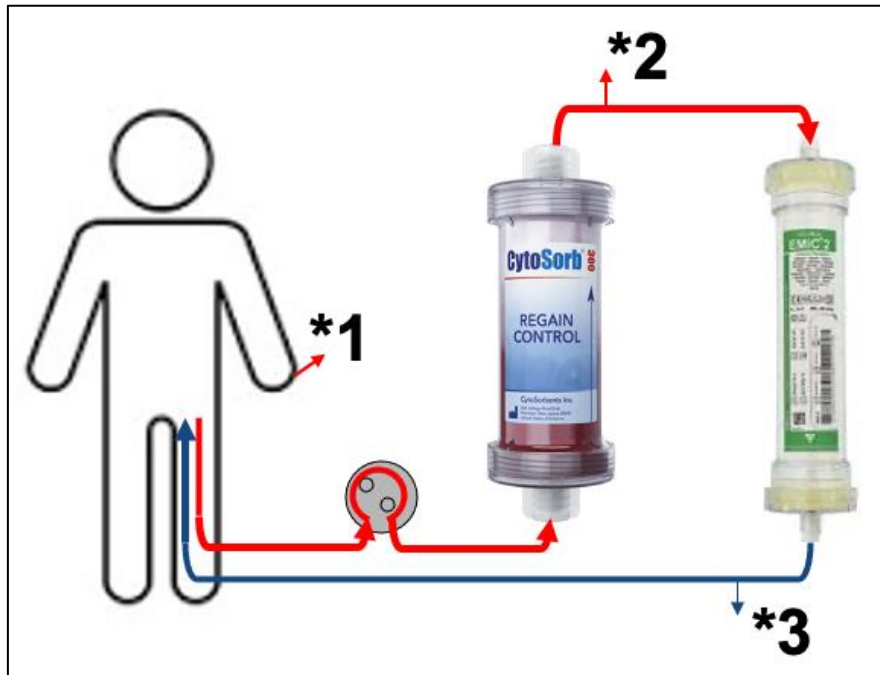


Abb. 7: schematischer Aufbau des Dialysesystems. *1: Mb_{prä} (Blutentnahme aus arteriell liegender Kanüle), *2: Mb_{post} der Gruppe CS, *3: Mb_{post} der Gruppe K.

4.4.3 Ablauf der Probeentnahmen

Die Dialyse wurde gestartet, die genaue Uhrzeit sowie die Einstellungen des Dialysegerätes notiert. Blutproben wurden prä (vor) sowie post (hinter) dem Hämadsorber in der Gruppe CS bzw. dem Hämofilter in der Gruppe K zu folgenden Zeitpunkten entnommen: 5 min, 30 min, 2 h, 4 h, 8 h und 24 h nach Studienbeginn. Nach 24 h wurde der Hämadsorber ausgetauscht und die Messungen erneut zu den definierten Zeitpunkten am zweiten Tag durchgeführt (Abb. 8). In der Kontrollgruppe entfiel die Probenentnahme nach 5 min an Tag 2, da der EMiC-2-Hämofilter nicht gewechselt wurde. Stattdessen wurden die gemessenen Werte der Kontrollgruppe nach 24 h auch als unmittelbar folgende 5 Minuten-Werte gesetzt.

Zusätzlich zu den Blutentnahmen wurden auch Proben aus dem Effluat sowie Urin aus dem liegenden Blasenkatheter gewonnen, die in Urin-Monovetten abgenommen wurden.

Aus allen Proben wurden die Mb-, CK- und Kreatinin-Konzentrationen bestimmt.

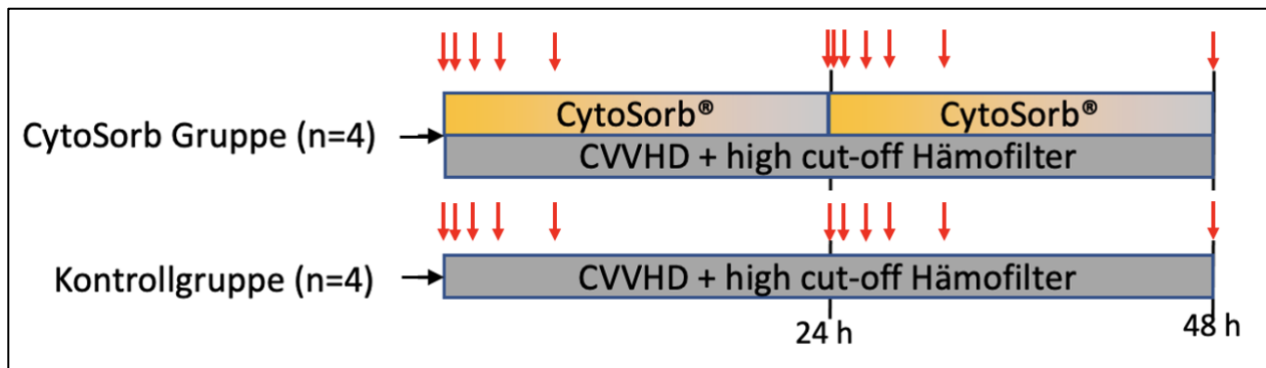


Abb. 8: zeitlicher Ablauf der Probeentnahmen über 48 Stunden je nach Studiengruppe. CVVHD = continuous veno-venous hemodialysis, ↓ = Zeitpunkt der Probenentnahmen.

Musste die Dialyse unterbrochen werden, z.B. im Falle einer dringlichen OP-Indikation, wurden zusätzliche Proben vor der Unterbrechung und nach dem Wiederanschluss entnommen. Die Zeiten der nachfolgenden Probengewinnung haben sich entsprechend der Wiederaufnahme der Dialyse verschoben. Erfolgte die Unterbrechung am zweiten Tag, oblag es dem behandelnden Arzt sowie den Studiendurchführenden, ob weitere Probenentnahmen notwendig waren.

Alle Blut- sowie Effluat- und Urinproben wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikum des Saarlandes ausgewertet. Es wurden jeweils 2 ml Blut aus dem arteriell liegenden Katheter (Prä-CS bzw. Prä-EMiC2) sowie hinter dem CytoSorb-Adsorber bzw. EMiC-2-Hämofilter (Post-CS bzw. Post-EMiC2) entnommen, sodass sich über die gesamte Studiendauer von 48 h eine gesamt entnommene Blutmenge von ca. 48 ml pro Patienten ergab.

4.5 Verwendete Geräte, Materialien und Software

Gerät/ Material	Hersteller
<i>Ci-Ca® CVVH multiFiltrate-System</i>	Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland
<i>CytoSorb® 300 Adsorber</i>	CytoSorbents Europe GmbH, Berlin, Deutschland
<i>Ultraflux EMiC-2®</i>	Fresenius Mediacal Care, Bad Homburg, Deutschland
<i>Shaldon Katheter</i>	Joline GmbH, Hechingen, Deutschland
<i>Ci-Ca® Dialysate K4</i>	Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland
<i>Monovetten</i>	Sarstedt AG & Co. KG, Nürnbrecht, Deutschland

Tabelle 2: verwendete Geräte und Verbrauchsmaterialien mit Hersteller.

Software	Hersteller
<i>IBM SPSS Statistics</i>	International Business Machines Corporation, NY, USA
<i>Microsoft Excel 2010</i>	Microsoft Corporation, Redmond, USA
<i>Microsoft Word 2010</i>	Microsoft Corporation, Redmond, USA

Tabelle 3: verwendete Software-Systeme.

4.6 Fallzahlschätzung

Da Daten einer vorangegangenen Pilotstudie oder einer vergleichbaren Studie im Vorfeld nicht vorgelegen hatten, war eine a priori Poweranalyse nicht möglich. Für diese Studie wurde die maximale Patientenanzahl auf 15 festgelegt mit einer geplanten Zwischenauswertung nach 8 Patienten. Post-Hoc wurde eine Poweranalyse durchgeführt.

4.7 Datengenerierung und Statistik

4.7.1 Primäre Zielgröße

Hauptzielgröße war die *Area under the curve (AUC)* des prozentualen Mb-Abfalls bezogen auf die Baseline Werte über die ersten 24 Stunden. Die errechnete AUC wurde zwischen den Studiengruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für nichtnormalverteilte, unverbundene Stichproben verglichen. Für jeden Patienten aus beiden Studiengruppen wurde die AUC des prozentualen Mb-Abfalls nach der linearen Formel (Trapez) berechnet.

Zusätzlich wurde auch die AUC des prozentualen Mb-Abfalls über die gesamte Studiendauer von zwei Tagen erhoben ($AUC(Mb)_{48h}$). Die Berechnung erfolgte analog der AUC über 24 Stunden.

4.7.2 Sekundäre Zielgrößen

Für jeden Entnahmezeitpunkt wurde die **relative Reduktion (RR)** von Mb, CK sowie Kreatinin durch den CytoSorb-Adsorber bzw. durch den EMIc-2-Hämofilter anhand folgender Formel berechnet (hier exemplarisch für Mb):

$$RR_{Mb} = \frac{(Mb_{prä} - Mb_{post})}{Mb_{prä}} \times 100\%$$

Die RR entspricht dabei demjenigen prozentualen Anteil an Mb/CK/Kreatinin, der während einer Passage durch das jeweilige Device entfernt wird. Da es keinen signifikanten Unterschied der ermittelten relativen Reduktionen der einzelnen Zeitpunkte zwischen Studientag 1 und Studientag 2 gab, wurden die Daten der beiden Studientage für jede Studiengruppe zusammengefasst. Die RR der beiden Studiengruppen wurden für jeden Zeitpunkt statistisch mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

4.7.2.1 Die Rolle der Myoglobin-Konzentrationsbestimmung aus dem Effluat

Aus Proben des Effluats, die simultan zu den Blutproben entnommen wurden, wurde ebenfalls die Mb-Konzentration bestimmt und auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen hin überprüft.

Da das Effluat jene Menge Mb enthält, welche vom Hämofilter zuvor aus dem Blut filtriert wurde, diente dieser Wert als Kontrollwert. Sollte in der Kontrollgruppe $Mb_{prä} - Mb_{postFilter} \approx Mb_{Effluat}$ sein, so könnte in der Gruppe CS die Eliminationsleistungen vom Hämadsorber und Hämofilter getrennt quantifiziert werden. Hierbei sollten die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten des Blutes und des Dialysats berücksichtigt werden. Die Blutflussgeschwindigkeit war mit 200 ml/min dreimal so hoch eingestellt wie der Fluss des Dialysats mit 67 ml/min. Demnach war zu erwarten, dass die gemessene Mb-Konzentration im Effluat näherungsweise dreimal so hoch ist wie die Differenz $Mb_{prä}$ und Mb_{post} des Hämofilters ohne eingestellten Entzug:

$$Mb_{präFilter} - Mb_{postFilter} \approx \frac{Mb_{Effluat}}{3}.$$

4.7.2.2 Auswertung der Myoglobinkonzentration im Urin

Sofern die Patienten zu den vorgegebenen Zeitpunkten nicht anurisch waren, wurden auch Urinproben aus dem liegenden Blasenkatheter entnommen und die Mb-, (CK- und Kreatinin-) Konzentrationen gemessen. Die Studiengruppen wurden sowohl hinsichtlich des gesamt ausgeschiedenen Urinvolumens (ml) als auch auf die gemessene Mb-Konzentration ($\mu\text{g/l}$) zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten verglichen und mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests auf Signifikanz hin überprüft. Zudem wurde die Mb-Konzentration aus dem Urin ins Verhältnis zum Mb-Plasmaspiegel gesetzt ($\frac{Mb_{Urin} (\mu\text{g/l})}{Mb_{Patient} (\mu\text{g/l})}$).

5 Ergebnisse

Innerhalb des Zeitraums vom 27.05.2020 bis zum 21.03.2022 wurden für eine erste Zwischenauswertung 8 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen jeweils 4 Patienten in die Gruppe CS und in die Gruppe K randomisiert wurden. Da ein signifikanter Unterschied in der primären Zielgröße nachgewiesen werden konnte, wurde die Rekrutierung für zusätzliche Studienpatienten gestoppt.

Mittels Post-hoc-Power-Analyse der Hauptzielgröße wurde eine Effektgröße von 2,5 und eine tatsächliche Power ($\alpha = 0,05$, one tail) von 93 % berechnet.

5.1 Patientenkollektiv und Baseline Parameter

Alle Baseline Parameter wurden unmittelbar vor der Randomisierung erhoben. Zwischen der Probengewinnung zur Bestimmung der Baseline Parameter und dem Studienstart vergingen durchschnittlich $4,5 \text{ h} \pm 4 \text{ h}$ (Mittelwert $\pm$ SD). Patienten der Gruppe CS waren jünger als diejenigen der Kontrollgruppe und wiesen höhere CK-Konzentrationen zu Studienbeginn auf. Die anderen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Alle Patienten wiesen eine akute Nierenschädigung im Stadium 2 oder 3 nach der KDIGO Klassifikation auf. Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug in der Gruppe CS 22 Tage und in der Kontrollgruppe 21 Tage. In der Gruppe CS verstarb ein Patient im weiteren Verlauf auf der Intensivstation nach Studienabschluss, in der Kontrollgruppe hingegen verstarben 3 Patienten (Tabelle 4).

Parameter	CS	K	SMD
<i>Alter [Jahre]</i>	43 [28 - 56]	69 [63 - 72]	- 1,68
<i>männliches Geschlecht</i>	4	3	
<i>Größe [cm]</i>	175 [165 - 178]	176 [168 - 184]	- 0,34
<i>BMI [kg/m²]</i>	25,1 [23,8 - 28,2]	29,5 [20,9 - 34,8]	- 0,23
<i>30d-Sterblichkeit auf ITS</i>	1	3	
<i>Grunderkrankung</i>			
<i>Extremitätenischämie</i>	3	3	
<i>Myositis</i>	0	1	
<i>Liegetrauma</i>	1	0	

Tabelle 4: Patientencharakteristika. Die Daten sind als Median [IQR] dargestellt. SMD = Standardized Mean Difference, BMI = Body Mass Index.

Parameter	CS	K	SMD
<i>Myoglobin [µg/l]</i>	24.406 [22.498 - 60.236]	20.171 [13.335 - 31.758]	0,62
<i>Creatin Kinase [U/l]</i>	29.960 [5.502 - 68.655]	12.056 [6.265 - 16.113]	- 2,49
<i>Kreatinin [mg/dl]</i>	4,0 [1,7 - 4,6]	2,5 [1,9 - 3,8]	0,39
<i>Urin [ml/24h]</i>	345 [148 - 2.950]	463 [326 - 1.180]	0,31
<i>AKI KDIGO Grad 2</i>	0	1	
<i>AKI KDIGO Grad 3</i>	4	3	

Tabelle 5: Ausgangsparameter vor Randomisierung. Die Daten sind als Median [IQR] dargestellt. SMD = Standardized Mean Difference, AKI KDIGO = akute Nierenschädigung nach *kidney disease improving global outcomes*.

	Nr.	Krea-Anstieg/ Krea > 4 (mg/dl)	KDIGO (Krea)	Urinproduktion (ml/kgKG/h)	KDIGO (Urin)
CS	1	-		0,07	3
	2	> 3x	3	2,26	+
	3	> 4 mg/dl	3	0,15	3
	4	> 4 mg/dl	3	0,17	3
K	1	-		0,21	3
	2	> 4 mg/dl	3	0,18	3
	3	> 2x	2	0,58	-
	4	+ 0,3 mg/dl	1	0,27	3

Tabelle 6: Einteilung der Patienten nach KDIGO. Nr. = Patientennummer, Krea = Kreatinin, KDIGO = kidney disease improving global outcomes. + = zu hoch für KDIGO-Stadium, - = nicht eruierbar.

Patient 1 der Gruppe CS hatte eine akute Extremitätenischämie bei vorbekannter pAVK als Ursache der Rhabdomyolyse. Die GFR von 17,4 ml/min entspricht hier der Cystatin-C-Clearance bei Aufnahme, da der Patient bereits drei Tage vor Studienbeginn dialysiert wurde. Eine Eigendiurese von 0,07 ml/kgKG/24h führte zu einer Einteilung in die KDIGO Stufe 3.

Bei Patient 2 führte ein Liegetrauma > 24 h zur Rhabdomyolyse. Die GFR nach der CKD-epi-Formel betrug 19,9 ml/min. Da das Serumkreatinin beim zuvor nierengesunden Patienten auf $\geq 3x$ angestiegen war, wies der Patient ein akutes Nierenversagen der KDIGO-Stufe 3 auf.

Patient 3 der Gruppe CS erlitt bei vorbekannter schwerer pAVK einen Verschluss der aortobifemorale Prothese sowie der Aa. femorales profundae beidseits. Die GFR nach der CKD-epi-Formel betrug 12,5 ml/min. Aufgrund eines Serumkreatinins von 4,8 mg/dl sowie einer Diurese von 0,15 ml/kg/24h erfolgte die Einteilung in Stufe 3 nach KDIGO.

Bei Patient 4 führte ein Kompartmentsyndrom bei Zustand nach VA-ECMO zur Extremitätenischämie und folglich zur Rhabdomyolyse. Die GFR nach CKD-epi-Formel betrug 18,7 ml/min. Sowohl ein Kreatininwert von 4 mg/dl als auch eine Diurese von 0,17 ml/kgKG/24h führten zu der Einteilung in KDIGO-Stufe 3.

Von den Patienten der Kontrollgruppe erlitt Patient 1 eine Extremitätenischämie bei schwerer pAVK. Die GFR nach CKD-epi-Formel betrug 36,5 ml/min. Ein AKI der KDIGO-Stufe 3 lag aufgrund einer verminderten Diurese von 0,21 ml/kgKG/h über 24 Stunden vor.

Bei Patient 2 der Kontrollgruppe führte eine schwere Myositis zur Rhabdomyolyse. Die GFR betrug 10,7 ml/min. Das Kreatinin lag bei 4 mg/dl und die Diurese betrug 0,18 ml/kgKG/24h, sodass die Einstufung nach KDIGO-Stufe 3 erfolgte.

Patient 3 der Kontrollgruppe hatte eine Extremitätenischämie mit Verschluss eines aortofemorale

Bypasses links als Ursache der Rhabdomyolyse. Die GFR nach CKD-epi-Formel lag bei 21,1 ml/min. Wegen eines Kreatininanstiegs $\geq 2\times$ lag ein AKI der KDIGO-Stufe 2 vor.

Bei Patient 4 der Kontrollgruppe führte ein Sturz aus etwa 6 m Höhe zu diversen Frakturen und inneren Blutungen mit konsekutiver Einblutung und Ischämie der Skelettmuskulatur. Die GFR nach CKD-epi-Formel betrug 36,6 ml/min und aufgrund einer Diurese von 0,27 ml/kgKG/24h erfolgte die Zuteilung in die KDIGO-Stufe 3 (Tabelle 6).

5.2 Primäre Zielgröße

Die AUC des prozentualen Mb-Abfalls war sowohl während der ersten 24 Stunden (Mittelwert $\pm$ SD: $42 \pm 10\%$ versus $63 \pm 6\%$, $p = 0,029$) als auch während des gesamten Beobachtungszeitraums von 48 Stunden ($26 \pm 7\%$ versus $51 \pm 12\%$, $p = 0,029$) in Gruppe CS signifikant kleiner als in der Gruppe K (s. Abb. 9a). Da bei Patient 4 der Gruppe CS der 48h-Wert fehlt, wurde die gemessene Mb-Konzentration nach 32 h fortgeschrieben (gepunktete Linie).

Abb. 9b zeigt die absoluten Mb-Konzentrationen der einzelnen Studienpatienten. Bis auf einen vergleichsweise hohen Mb Ausgangswertes in der Gruppe CS (Patient 1, CS: 71.740 $\mu\text{g/l}$) lagen die Ausgangskonzentrationen beider Studiengruppen in einem vergleichbaren Bereich ($16.878 \mu\text{g/l} \pm 6.416 \mu\text{g/l}$ [MW $\pm$ SD]). Der zunächst stärkere Abfall der Mb-Blutkonzentrationen in der Gruppe CS flacht im weiteren zeitlichen Verlauf zunehmend ab. Auch der Patient mit der initial sehr hohen Mb-Konzentration zeigt über die ersten 8 Stunden einen sehr steilen und deutlichen Abfall. Dabei ist kein Zusammenhang zwischen der Ausgangskonzentration von Mb und der relativen Mb-Reduktion ersichtlich.

In beiden Studiengruppen kam es bei jeweils einem Patienten während der Datenerhebung nach initialem Abfall zu einem Anstieg des Myoglobins. Bei dem Patienten 1 (CS) stieg die Mb-Konzentration von 32.950 $\mu\text{g/l}$ (nach 8 h, Tag 1) auf 41.696 $\mu\text{g/l}$ (24 h, Tag 1) an, bevor nach Erneuerung des Hämadsorbers wieder ein Rückgang verzeichnet werden konnte. Die Mb-Konzentration von Patient 4 der Kontrollgruppe stieg an Studientag 2 um 1.454 $\mu\text{g/l}$ innerhalb von 23,5 h an (s. Abb. 9b).

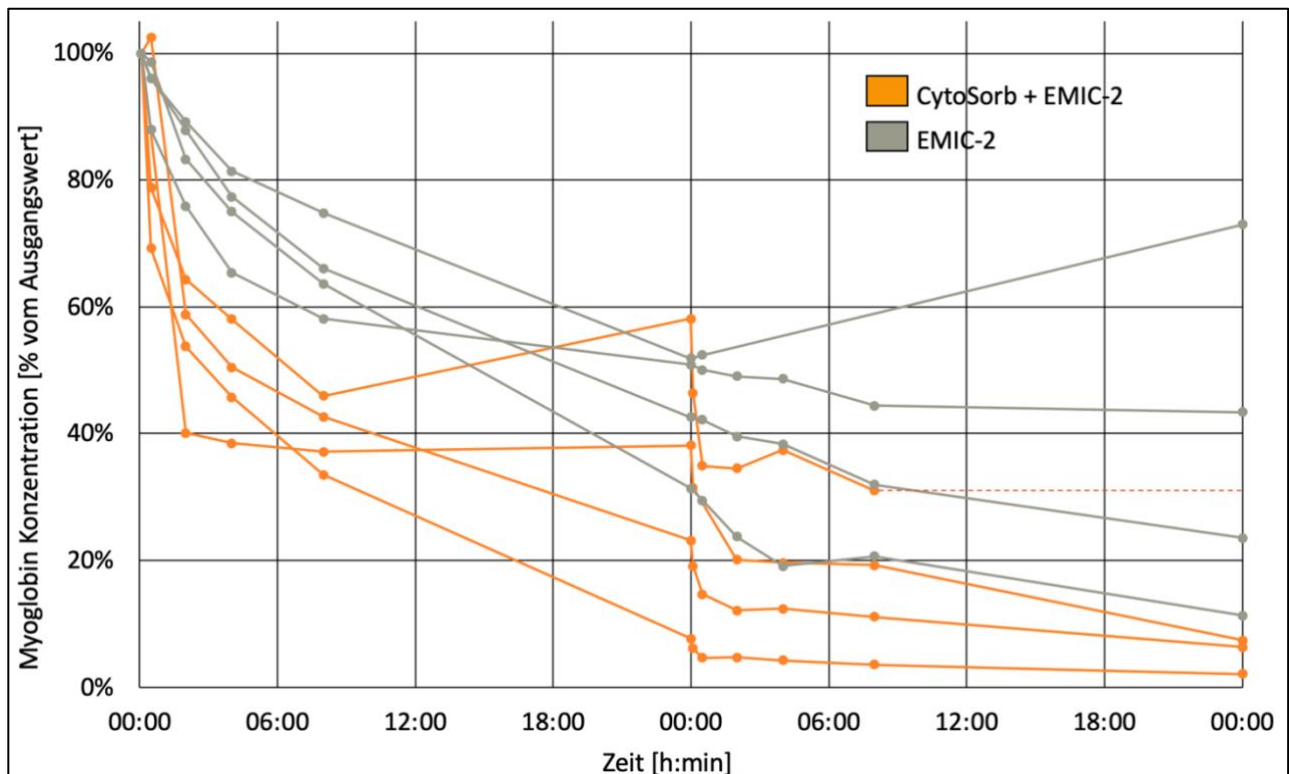


Abb. 9a: prozentualer Myoglobinabfall ausgehend vom Start der einzelnen Patienten über 48 Stunden. Da bei Patient 5 der Gruppe CS der 48h-Wert fehlt, wurde der Wert nach 32 h fortgeschrieben (gepunktete Linie).

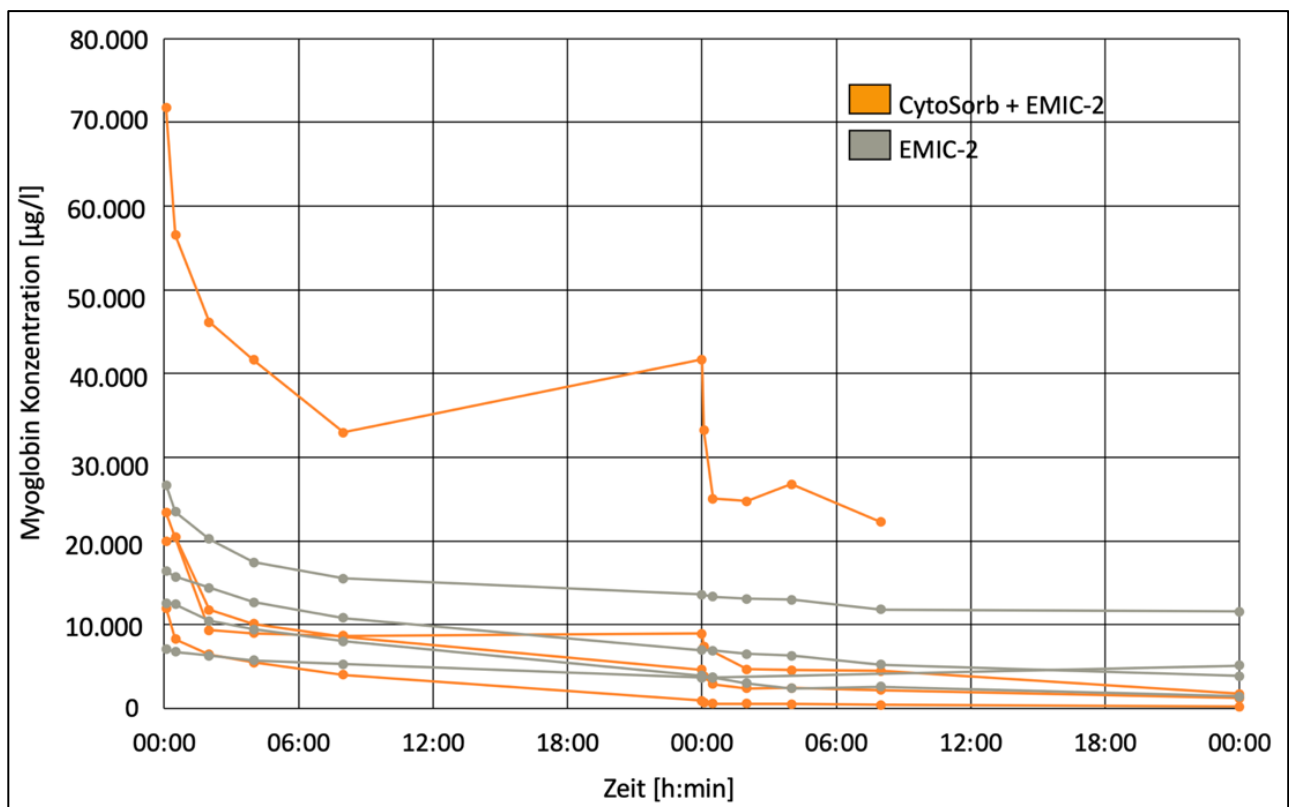


Abb. 9b: absolute Myoglobinkonzentrationen ($\mu\text{g/l}$) der einzelnen Patienten über 48 Stunden.

5.3 Sekundäre Zielgrößen

In beiden Studiengruppen unterschieden sich die Werte der relativen Reduktionen von Mb, CK und Kreatinin an beiden Studientagen zu den jeweiligen Messzeitpunkten nicht signifikant, sodass die Ergebnisse in der Abb.10 zusammengefasst wurden.

Die RR von Mb durch den CS Hämadsorber war in den ersten 8 Stunden zu allen Zeitpunkten deutlich und signifikant größer als die des EMiC-2-Filters (s. Abb. 10a). Hierbei wies der CS einen Mittelwert von 76% bei 5 min. auf. Die RR fiel nach 8 Stunden auf 10% ab. Demgegenüber waren die Mittelwerte der RR von Mb in der Gruppe K zu allen Zeitpunkten stets unter 10%. Nach 24 h bestand kein signifikanter Unterschied der relativen Myoglobin-Reduktionen zwischen den beiden Studiengruppen.

Die relative Reduktion der CK betrug in der Gruppe CS nach 5 min. 17%, ab 2 h für den restlichen Beobachtungszeitraum < 5%. Demgegenüber waren die Mittelwerte der relativen Reduktion der CK durch den Hämofilter zu allen Zeitpunkten negativ und zeigten kaum eine Schwankungstendenz ([MW $\pm$ SD]: -2,7 $\pm$ 2% (5 min.); -3,7 $\pm$ 3% (30 min.); -2,9 $\pm$ 3% (2 h); -2,9 $\pm$ 3% (4 h); -2,6% $\pm$ 3% (8 h); -3 $\pm$ 2% (24 h)) (Abb. 10b).

Für Kreatinin war die RR durch den Hämadsorber CS nahe null, wohingegen die Mittelwerte des EMiC-2-Hämofilters ungefähr bei 40% lagen ([MW $\pm$ SD]: 37 $\pm$ 13% über die gesamten 48 h) (Abb. 10c).

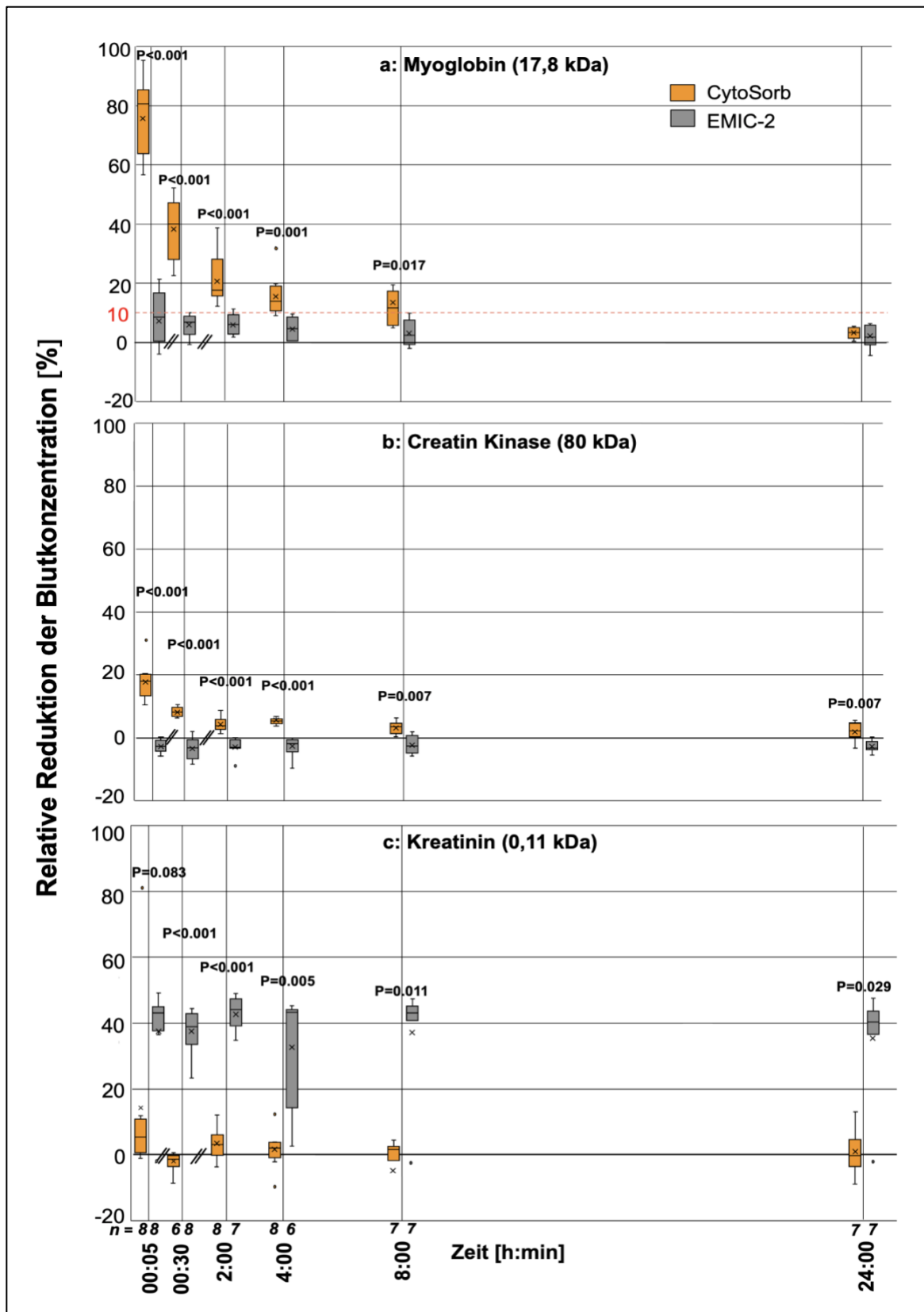


Abb. 10: relative Reduktionen der Konzentrationen von Myoglobin (a), Creatin-Kinase (b) und Kreatinin (c) während einer einzelnen Passage durch den Hämadsorber CytoSorb bzw. den High-Cut-off Hämofilter EMiC-2 zu den vordefinierten Messzeitpunkten. Die Daten beider Studientage wurden zusammengeführt. Boxplots (Box = Quartile, Antennen = Minimal- und Maximalwerte, Punkte = Ausreißer, x = Mittelwert, – = Median).

5.3.1 Bestimmung der Myoglobinkonzentration aus dem Effluat

Die Konzentration von Mb im Effluat unterscheidet sich zwischen den Gruppen CS und K nicht signifikant voneinander. Die Werte zeigen eine große Streuung (Abb. 11). Sie wurden erhoben, um die Myoglobinelimination über den Hämofilter abzuschätzen. Da der Dialysatfluss bei allen Patienten ein Drittel des Blutflusses und somit etwa die Hälfte des Plasmaflusses beträgt, war zu erwarten, dass in der Kontrollgruppe die Konzentration im Effluat etwa doppelt so hoch sein würde wie die Plasmakonzentrationsdifferenz vor und nach dem Hämofilter. Dies war jedoch nicht der Fall (Tabelle 7). Wie sich schon aus der relativen Reduktion des Myoglobins aus den Blutwerten ergibt (Abb. 10a) spielt die Elimination über den Hämofilter eine sehr geringe Rolle. Der Vollständigkeit halber sind alle Konzentrationsmessungen im Anhang aufgeführt (s. Anhang).

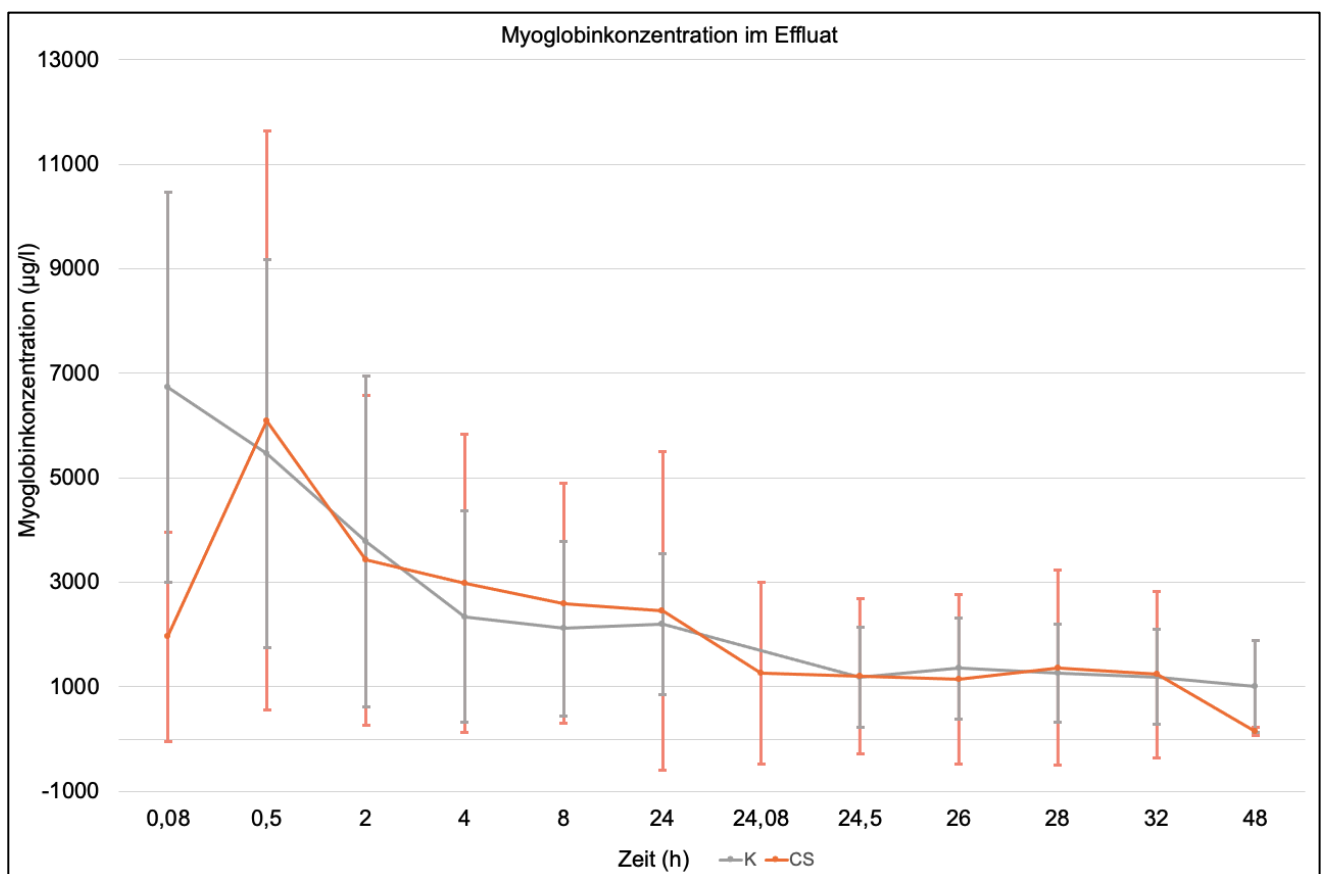


Abb. 11: Vergleich der durchschnittlichen Myoglobinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Effluat zwischen der Studiengruppe CS (orange) und der Kontrollgruppe K (grau) über die Studiendauer. Vertikale Balken geben die Standardabweichung an.

Zeitpunkt	durchschnittliche Mb-Konzentration im Effluat dividiert durch 2 ($\mu\text{g/l}$) (<i>Effl/2</i>)	Differenz prä EMIc-2 – post EMIc-2 ($\mu\text{g/l}$) (<i>Diff</i>)	Quotient $\frac{\text{Effl/2}}{\text{Diff}}$
5 min	3.367	2.609	1,4
30 min	1.664	725	2,8
2 h	1.370	672	2,6
4 h	943	512	16,8
8 h	860	579	4,2
24 h	849	331	9,0

Tabelle 7: Vergleich der durchschnittlichen Myoglobinkonzentration ($\mu\text{g/l}$) im Effluat der Kontrollgruppe dividiert durch 2 und der durchschnittlichen Differenz $\text{Mb}_{\text{prä}} - \text{Mb}_{\text{post}}$ ($\mu\text{g/l}$) in der Kontrollgruppe. Die Daten beider Studientage wurden zusammengefasst.

5.3.2 Elimination über die Niere – Urinauswertung

Patienten beider Studiengruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich der Mb-Konzentration im Urin. Die Mb-Konzentration weist in beiden Gruppen Schwankungen auf, dennoch ist über den zeitlichen Verlauf ein Abwärtstrend zu verzeichnen (Abb. 12). Auch die gesamt ausgeschiedene Urinmenge während der Studiendauer weist mit 365 ml [169; 1.296] (Median [Q1; Q3]) in der Gruppe CS an Tag 1 und mit 343 ml [175; 619] an Tag 2 gegenüber der Kontrollgruppe (Tag 1: 410 ml [353; 468], Tag 2: 509 ml [393; 534]) keinen signifikanten Unterschied auf. In der Gruppe CS waren die Patienten insgesamt neunmal anurisch zum Zeitpunkt einer Probenentnahme, in der Kontrollgruppe lag zweimal eine Anurie mit der Unmöglichkeit einer Probengewinnung vor (Tabelle 8).

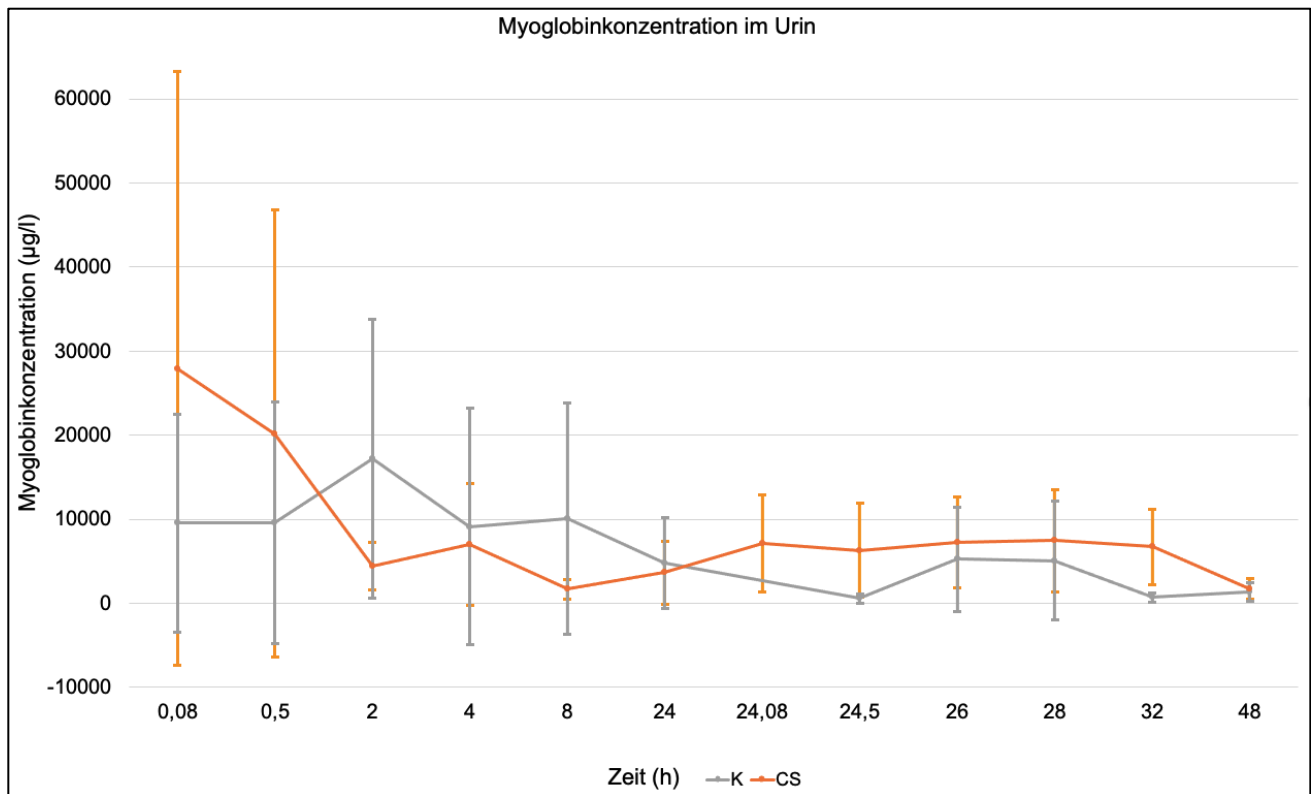


Abb. 12: zeitlicher Verlauf der durchschnittlichen Myoglobinkonzentration (µg/l) im Urin der Gruppen CS (orange) und K (grau). Vertikale Balken geben die Standardabweichung an.

Die Mb Konzentrationen im Urin, sofern diese bei noch vorhandener Diurese erfassbar waren, unterscheiden sich nahezu nicht von den Plasmakonzentrationen. Der Quotient $\frac{Mb_{Urin} (\mu g/l)}{Mb_{Patient} (\mu g/l)}$ ist in der Gruppe CS über alle Entnahmezeitpunkte 0,5 [0,01; 1,45] (Median [Q1; Q3] und in der Gruppe K 0,1 [0,03; 0,99], also nahe 1.

Parameter	CS	K	SMD
Σ Urinvolumen 0-24 h [ml]	365 [169 - 1.296]	410 [353 - 468]	0,48
Σ Urinvolumen 24-48 h [ml]	343 [175 - 619]	509 [393 - 534]	0,54
insgesamt anurisch [n]	9	2	

Tabelle 8: Vergleich der Urinvolumina zwischen den Gruppen CS und K. Die Daten sind als Median [IQR] dargestellt. SMD = Standardized Mean Difference.

5.4 Fehlende Daten

Nach der Datenerhebung des ersten Patienten (CS) wurde ein Amendment eingereicht, sodass die Blutentnahmen nach 16h entfallen und stattdessen ein Zeitpunkt nach 30 min für alle darauffolgenden Studienpatienten festgelegt wurde. Demnach liegen für den ersten Studienpatienten keine Messwerte 30 min nach Studienstart an Tag 1 und Tag 2 vor.

Bei dem vierten Patienten der Gruppe CS konnten wegen der Nichtverfügbarkeit eines Studiendurchführenden die letzten Probeentnahmen nach 48 h nicht gewonnen werden. Für die sekundäre Zielgröße „AUC-48h“ wurden hierbei die zuletzt gemessenen Werte nach 32 h fortgeschrieben.

Der zuletzt erhobene Patient der Kontrollgruppe (4) wurde am zweiten Studientag notfallmäßig operiert, sodass die Probenentnahmen zu den Zeitpunkten 2h, 4h, und 8h entfielen. Innerhalb dieses Zeitraumes wurde die Dialyse für die Dauer der Operation unterbrochen. Die Mb-Konzentration im Blut ist hier vom präoperativ zuletzt gemessenen Wert von 3.691 µg/l (30 min, Tag 2) auf 5.145 µg/l innerhalb von 23,5h angestiegen.

5.5 Unerwünschte Ereignisse

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse bezüglich der Anwendung einer CVVHD mit Hämofilter bzw. Hämasorber während der gesamten Studiendauer verzeichnet. Alle Systeme wurden herstellergerecht mit den unter Kapitel 4.4.2 genannten Blut- und Dialyseflüssen verwendet.

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse

Bislang basierte die Evidenz für die Anwendung von CytoSorb bei Rhabdomyolyse vornehmlich auf retrospektiven Studien, Fallberichten und -serien [21,34,63]. Bis zum Abschluss der Datenerhebung lagen nach unserem besten Wissen keine randomisiert kontrollierten Studien vor.

In dieser randomisierten, kontrollierten Studie zeigte sich eine signifikant schnellere Myoglobinelimination, wenn CS einem CVVHD-Kreislauf zugefügt wurde als unter CVVHD allein. Die Area Under the Curve des prozentualen Mb-Abfalls (primäre Zielgröße) war in der Gruppe CS sowohl über 24 Stunden ($MW \pm SD$, $42 \pm 10\%$ vs. $63 \pm 6\%$, $p = 0,029$) als auch über 48 Stunden ($26 \pm 7\%$ vs. $51 \pm 12\%$, $p = 0,029$) signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Die Gesamtbelastung mit Mb war in der Gruppe CS an Tag 1 um ca. ein Drittel reduziert im Vergleich zur Kontrollgruppe und über den gesamten Beobachtungszeitraum um etwa die Hälfte geringer. Dieses Ausmaß ist als klinisch relevant einzustufen.

Zudem kann für jeden Messzeitpunkt die relative Reduktion von Myoglobin (CK, Kreatinin) ermittelt werden. In den ersten 8 Stunden zeigte der CS-Hämodsorber eine deutlich höhere und signifikante relative Reduktion von Myoglobin im Vergleich zum EMIc-2-Filter, mit einem Spitzenwert von 76 % nach 5 Minuten und einem Rückgang auf 10 % nach 8 Stunden. In der Kontrollgruppe lagen die Reduktionswerte des high-cut off Hämodfilters, der laut Angaben des Herstellers Moleküle bis zu 45 kDa zu eliminieren vermag, durchgehend unter 10%. Dies überrascht, da das Myoglobin-Molekül lediglich eine Molekülgröße von 17 kDa besitzt. Neben der Molekülgröße spielt u.a. auch die elektrische Ladung eine tragende Rolle für die Passage durch Dialysemembranen. Mb liegt bei einem physiologischem pH-Wert (7,35 – 7,45) leicht negativ geladen vor [3]. Die meisten Dialysemembranen besitzen ebenfalls eine negative Oberflächenladung, zu erklären durch negativ geladene Sulfonatgruppen, welches zur elektrischen Abstoßung einiger Moleküle führen kann. Zudem können Proteine auf der Oberfläche akkumulieren, sogenanntes „Membranfouling“, was die Selektivität der Membran verändern kann und die Clearance reduziert [50]. Dies könnte ursächlich sein, dass Mb trotz seiner mittleren Molekülgröße nicht im vollen Ausmaß vom EMIc-2-Filter erfasst wird.

Überraschenderweise zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der initialen Serum-Mb-Konzentration und dem zeitlichen Abfall der Eliminationsleistung des Hämodsorbenters. Sowohl bei hohen als auch bei vergleichsweise niedrigen Ausgangskonzentrationen wurde eine ähnlich rasche Abnahme der Adsorptionskapazität beobachtet. Auch bei geringer initialer Myoglobinlast war der Adsorber nach etwa 8–12 h funktionell gesättigt. Dieses Phänomen lässt sich nur durch die

gleichzeitige Adsorption anderer zirkulierender Moleküle erklären, die durch eine Art „Coating“ der Adsorberoberfläche eine weitere Mb-Bindung limitieren.

In der Gruppe CS lag die relative CK-Reduktion nach 5 Minuten bei 17 %, ab 2 Stunden konstant unter 5 %. Im Vergleich dazu zeigte der Hämofilter zu allen Zeitpunkten eine geringe, negative CK-Reduktion ohne nennenswerte Schwankungen (z. B. $-2,7 \pm 2 \%$ nach 5 min, $-3 \pm 2 \%$ nach 24 h). Negative Werte der relativen CK-Reduktion durch den EMiC-2-Hämofilter können an dieser Stelle durch einen Konzentrationseffekt erklärt werden, da die Studienpatienten negativ bilanziert wurden. Die CK ist mit 80 kDa ein sehr großes Molekül, welches auch nach unseren Daten nicht über den Hämofilter eliminiert werden kann.

Die relative Kreatinin-Reduktion durch den CS-Hämadсорber war nahezu null, während sie beim EMiC-2-Hämofilter über 48 Stunden im Mittel bei etwa 37% lag. Dies überrascht nicht, da Kreatinin als sehr kleines, hydrophiles Molekül nicht adsorbiert wird. Im Gegensatz dazu wird Kreatinin durch Dialyseverfahren, die auf Diffusion basieren, effektiv eliminiert. Eine solche Elimination konnten wir ebenfalls verzeichnen.

Eine Zusammenfassung der primären und sekundären Zielgrößen ist in Tabelle 8 gezeigt.

Nach Abschluss der Therapie, längerer Therapieunterbrechung oder bei zu hoher Sättigung der Adsorberkartusche kann es jedoch erneut zu einem Anstieg des Mb-Wertes kommen, was auf Umverteilungsprozesse oder einen weiterhin bestehenden Muskelabbau zurückzuführen sein kann. Bei einem Patienten der Gruppe CS kam es unter laufender Therapie mit CS und der CVVHD mit dem EMiC-2-Filter innerhalb von 16 h zu einem Mb-Anstieg (von 8h, Tag 1 bis zur 24h Entnahme). Auch bei einem Patienten der Kontrollgruppe, bei dem die Dialyse am zweiten Studientag aufgrund von Operationen unterbrochen werden musste, stieg innerhalb von 23,5 h das Serum-Mb wieder an.

Primäre Zielgröße	AUC des prozentualen Mb-Abfalles (MW ± SD) [%]											
CS K p-Wert	über 24 h						über 48 h					
	42 ± 10						26 ± 7					
	63 ± 6						51 ± 12					
	0,029						0,029					
sekundäre Zielgrößen	relative Reduktion der Konzentration während einer Passage durch jeweiliges Device ((C ₁ – C ₂) / C ₁ x 100%) [%]											
Myoglobin p-Wert	5 min		30 min		2 h		4 h		8 h		24 h	
	CS	K	CS	K	CS	K	CS	K	CS	K	CS	K
	76	8	38	5	20	6	15	4	10	3	3	2
	< 0,001		< 0,001		< 0,001		0,001		0,017		1	
Creatin Kinase p-Wert	18	- 3	8	- 4	4	- 3	5	- 3	3	- 2	2	- 3
	< 0,001		< 0,001		< 0,001		< 0,001		0,007		0,007	
Kreatinin p -Wert	14	38	- 2	38	3	43	2	33	- 5	37	1	35
	0,083		< 0,001		< 0,001		0,005		0,011		0,029	

Tabelle 9: Zusammenfassung der primären und sekundären Zielgrößen. AUC = Area Under the Curve, c = Konzentration, CS = CytoSorb, h = Stunde, K = Kontrolle, Mb = Myoglobin, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Die Mittelwerte der relativen Reduktionen (sekundäre Zielgrößen) sind von beiden Studientagen zusammengefasst.

Die Gruppe CS und die Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant anhand der Myoglobinkonzentration im Effluat. Dieses Ergebnis ist plausibel, da im Effluat ausschließlich das durch den EMiC-2-Dialysefilter entfernte Myoglobin nachweisbar ist, während das am CytoSorb-Hämasorber adsorbierte Myoglobin nicht im Effluat erscheint.

Für die Kontrollgruppe war zu erwarten, dass die Myoglobinkonzentration im Effluat etwa doppelt so hoch wie die Differenz zwischen Myoglobin vor und hinter dem EMiC-2-Filter ($Mb_{\text{prä}} - Mb_{\text{post}}$) analog passend zu einem doppelt so hohen Dialysatfluss im Verhältnis zum Plasmafluss sein sollte. Dieses theoretische Modell konnte in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Möglicherweise lag dies an einer inhomogenen Durchmischung des Effluats, Ablagerung von Mb-Aggregaten am Boden und daraus resultierenden Messungenauigkeiten.

Die Auswertung der Urinproben ergab keinen signifikanten Unterschied in der Myoglobinkonzentration zwischen der Studien- und der Kontrollgruppe. Die Ausscheidung von Myoglobin über die Nieren war bei den Patienten mit akuter Nierenschädigung (KDIGO 2-3) als vernachlässigbar gering zu bewerten. Das Verhältnis der Myoglobinkonzentration im Urin zu derjenigen Konzentration im Blutplasma war in beiden Gruppen nahe eins. Allerdings ist festzuhalten, dass während der gesamten Studiendauer eine hohe Rate an Anurie zu den definierten

Entnahmezeitpunkten vorlag, insbesondere in der Gruppe CS (9 vs. 2 in der Kontrollgruppe). Dies schränkt die Aussagekraft der Urinalysen ein.

Insgesamt ist in beiden Gruppen über die Zeit ein Abwärtstrend der Myoglobinkonzentration im Urin zu verzeichnen, trotz Schwankungen.

6.2 Vergleich mit der aktuellen Literatur

6.2.1 Supportive Therapie bei Rhabdomyolyse

Die Behandlung der Rhabdomyolyse zielt primär darauf ab, Komplikationen zu verhindern und zugrunde liegende Ursachen zu beheben. Ein zentraler Aspekt ist die rasche Erkennung einer Rhabdomyolyse bzw. die Identifikation von Patienten, die mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Rhabdomyolyse mit potenziellen Komplikationen entwickeln können.

Eine Kernidee ist die rasche und ausreichende Flüssigkeitszufuhr, um die Nierenfunktion zu erhalten und ein prärenales Nierenversagen zu verhindern. Empfohlen wird die sofortige intravenöse Gabe von isotonen Lösungen wie 0,9%iger Kochsalzlösung, um eine ausreichende Diurese (mindestens 200–300 ml/h) zu erreichen und die Elimination von Myoglobin und anderen Metaboliten zu fördern. Es existieren jedoch keine allgemein gültigen Empfehlungen bezüglich der zu verabreichenden Volumenmenge und keine hochwertigen Studien, die eine Verbesserung im Outcome zeigen.

Eine Alkalisierung des Urins (Ziel-pH > 6,5) durch intravenöse Gabe von Natriumbicarbonat kann eine theoretische nephroprotektive Wirkung haben, indem die Ausfällung von Myoglobin und Uratkristallen verhindert sowie eine durch Azidose bedingte Lipidperoxidation verringert wird. Zudem kann die Urinalkalisierung oxidativen Stress, tubuläre Schäden und renale Vasokonstriktion reduzieren [58]. Allerdings kann Natriumbicarbonat auch zu einer systemischen Alkalose führen und dadurch die Bindung von Calcium an Albumin fördern, was Symptome einer hypokalzämischen Phase der Rhabdomyolyse verstärken kann [11]. Die Evidenz für einen eindeutigen klinischen Nutzen der Urinalkalisierung im Vergleich zur alleinigen Kochsalzinfusion bleibt begrenzt [12].

Der Einsatz von Mannitol als osmotisches Diuretikum wird kontrovers diskutiert. Es wirkt über mehrere Mechanismen, darunter die Vasodilatation im Nierenparenchym, wodurch renale Perfusion und glomeruläre Filtration verbessert werden. Durch Erhöhung der Diurese fördert es die Ausscheidung nephrotoxischer Substanzen über die Nierentubuli, wodurch die Ablagerung von Häm-Pigmenten minimiert werden könnte [15,16,65]. Darüber hinaus könnte Mannitol durch seine Eigenschaft als Hydroxylradikalfänger den oxidativen Stress durch das Häm-Eisen verringern [65].

Die meiste Evidenz für den therapeutischen Einsatz von Mannitol bei Rhabdomyolyse stammen jedoch aus Tierstudien [11,58,65]. Es existieren keine randomisierten kontrollierten Studien, die den regelhaften Einsatz von Mannitol bei Rhabdomyolyse unterstützen.

In einer retrospektiven Traumastudie (n = 2.083) konnte eine Kombinationstherapie mit Bicarbonat und Mannitol weder AKI noch die Notwendigkeit einer Dialyse oder eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit CK-Konzentrationen > 30.000 U/l verhindern. Laut der Autoren sollte die routinemäßige Gabe von Bicarbonat und Mannitol kritisch hinterfragt werden. Während einer Verabreichung von Mannitol sollten die Plasmaosmolalität und die Osmolalitätslücke überwacht werden [11,12].

Ein weiterer Aspekt im therapeutischen Konzept bei Rhabdomyolyse besteht in dem Management von Komplikationen. Hyperkaliämie, eine häufige Komplikation der Rhabdomyolyse, stellt ein Risiko für kardiale Arrhythmien dar und erfordert eine sofortige Behandlung. Insbesondere bei gleichzeitig vorliegender Hypokalzämie durch Kalziumablagerungen im nekrotischen Muskel, steigt das Risiko für Herzrhythmusstörungen [39]. Calciumgluconat wird intravenös verabreicht, um die Membranstabilität der Kardiomyozyten wiederherzustellen. Dieser Mechanismus schützt vor lebensbedrohlichen Arrhythmien, bietet jedoch nur eine temporäre Lösung, weshalb zusätzliche Maßnahmen zur Kaliumreduktion (z. B. Insulin-Glukose-Infusion) erforderlich sind [15,16,39].

Das Kompartmentsyndrom stellt eine seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Komplikation der Rhabdomyolyse dar, die durch einen pathologisch erhöhten Gewebedruck infolge ödematöser Muskelschwellung innerhalb eines Faszienkompartments gekennzeichnet ist. Der Druckanstieg führt zu einer gestörten Perfusion und venösen Drainage, was die ischämische Muskelschädigung weiter verstärkt. Klinisch manifestiert sich das Syndrom durch disproportional starke Schmerzen, Muskelverhärtung und neurologische Defizite. Die Diagnose erfolgt über die intrakompartimentelle Druckmessung (>30 mmHg), die Therapie erfordert eine sofortige Fasziotomie [13].

Eine disseminierte intravasale Koagulation (DIC) kann sich durch unkontrollierte Blutungen oder Thrombosen manifestieren. Sie entsteht durch die unkontrollierte Aktivierung der Gerinnungskaskade durch Bestandteile, die von dem nekrotischen Muskel austreten. Die Behandlung erfordert sowohl eine adäquate Substitution von Gerinnungsfaktoren als auch eine konsequente Kontrolle der zugrunde liegenden Ursache [28].

Die Behandlung der Rhabdomyolyse erfordert ein multidisziplinäres Vorgehen mit sorgfältiger Überwachung, ständiger Reevaluation und Anpassung der Therapie an den klinischen Verlauf und die Laborwerte des Patienten. Die klassischen supportiven Maßnahmen, wie Flüssigkeitstherapie, Urinalkalisation und diuretische Therapie, können zwar pH-Wert und tubulären Fluss verbessern, ihre Evidenz hinsichtlich einer Reduktion myoglobininduzierter Nierenschäden ist jedoch begrenzt, widersprüchlich und für klare Empfehlungen unzureichend. Der 2024 publizierte Expertenkonsens zur Hämoabsorption bei Rhabdomyolyse erwähnt supportive Maßnahmen daher gar nicht mehr [25]. Aktuelle Studien legen den Fokus klar auf die direkte Entfernung von Myoglobin.

6.2.2 Vergleich mit aktuellen Studien

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen in wesentlichen Punkten mit bisherigen Erkenntnissen aus vorangegangenen sowie zeitlich nachfolgenden Studien über Hämoadsorption bei Rhabdomyolyse überein.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2021 (n = 43) konnte eine signifikante Mb-Reduktion durch CS bei Rhabdomyolyse aufzeigen. In der Datenerhebung wurden drei Zeitpunkte definiert: d-1 (24-36h vor Beginn der Therapie mit CS), d0 (0-12h vor Beginn) und d1 (12-24h nach Beginn der Therapie mit CS). Es wurde eine relative Änderung der Mb-Konzentration gemäß der Formel: $relative\ change\ (\%) = \frac{d0-d1}{d0} \times 100\%$ berechnet. Im Median ergab sich daraus eine Mb-Reduktion von 29% zwischen d0 und d1, also während der Behandlung mit CS. Diese war sogar mit 38% höher in der Studiengruppe, in der keine anhaltende Rhabdomyolyse (entspricht sinkender CK während des Studienverlaufs) mehr zu verzeichnen war [57]. Die in dieser Studie vorgenommene Unterscheidung zwischen Patienten mit steigender und sinkender CK ist aus klinischer Sicht interessant. Der Verlauf der CK unter Therapie kann als indirekter Marker für die Aktivität der Rhabdomyolyse herangezogen werden und dient somit als Instrument zur Einordnung der Krankheitsphase. Während eine steigende CK auf eine fortbestehende Muskelzellschädigung und damit eine kontinuierliche Freisetzung von Mb hinweist, spricht ein sinkender CK-Wert für eine abklingende Phase der Erkrankung, in der die Mb-Konzentration überwiegend durch Elimination bestimmt wird. Eine sich gegebenenfalls daraus ergebende therapeutische Konsequenz könnte sein, dass bei aktiver Rhabdomyolyse mit persistierender Mb-Freisetzung es notwendig sein könnte, die Wechselintervalle des Hämoadsorbers zu verkürzen, um eine konstante Adsorptionsleistung aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus zeigt die Studie, dass eine fortlaufende Myoglobinfreisetzung die tatsächlich geleistete Adsorptionsarbeit des Hämoadsorbers maskieren kann.

Ein nennenswerter Kritikpunkt an dieser Studie war das Fehlen einer Kontrollgruppe. Patienten erhielten sowohl einen high-flux Dialysefilter als auch den Hämoadsorber CytoSorb. Eine Eliminationsleistung des high-flux Filters wurde hier nicht berücksichtigt und es konnte nicht die Mb-Elimination des Hämoadsorbers alleine überprüft werden.

Darüber sind die gewählten Messzeitpunkte (d-1, d0, d1) kritisch zu hinterfragen. Insbesondere das gewählte Intervall von 12-24h nach Beginn der Therapie mit CS führt zu einer zeitlichen Unschärfe und erlaubt keine genaue Beurteilung einer möglichen Adsorbersättigung im Therapieverlauf [57].

Eine 2024 veröffentlichte, prospektive Studie untersuchte die Wirksamkeit von CS bei der Entfernung von Mb bei Patienten mit schwerer Rhabdomyolyse. Die Studie umfasste 20 Intensivpatienten mit einer Plasma-Mb-Konzentration > 5.000 µg/l, die aufgrund einer AKI eine RRT benötigten. Die

Anwendung von CS führte zu einer signifikanten Reduktion der Mb-Konzentration im Plasma. Allerdings zeigte sich, dass die Adsorptionskapazität bereits nach etwa drei Stunden deutlich nachließ. Die mediane relative Mb-Reduktion, berechnet aus $relative\ Reduktion\ (\%) = \frac{Mb_{prä} - Mb_{post}}{Mb_{prä}} \times 100\%$, betrug nach 10 min 79,2%, 1h 34,7%, 3h 16,1%, 6h 8,3% und 12h 3,9%, was auf eine Sättigung des Hämadsorbers hindeutet [29]. In unserer Studie konnten in der Gruppe CS zu ähnlichen Abnahmezeitpunkten vergleichbare relative Reduktionen bestimmt werden (vgl. Abb. 10). Das Fehlen einer Kontrollgruppe limitiert den Vergleich mit anderen Behandlungsmethoden. Daher betonen die Autoren die Notwendigkeit weiterer randomisierter kontrollierter Studien, um klinische Vorteile des Adsorbers bei Rhabdomyolysepatienten umfassend zu quantifizieren.

Zuvor untersuchte Gräfe et. al in einer retrospektiven Studie den Einfluss der CS-Anwendung auf die Nierenfunktion bei Patienten mit Rhabdomyolyse. Primäre Zielgröße war hierbei die Erholung der Nierenfunktion nach 30 Tagen, erfasst als Ende der Dialysepflichtigkeit für mindestens sieben Tage. Die Studie wurde als „Propensity Score Matching“ Analyse durchgeführt, wobei die Patienten der beiden Gruppen (RRT mit und ohne CS zusätzlich) anhand der Parameter Alter, Mb-Serumspiegel und SAPS-Score zugeordnet wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit der Nierenfunktionserholung in der Gruppe mit CS signifikant höher war als in der Gruppe ohne CS (31,4 % vs. 11,4%, $p = 0,04$) [30]. Ein Unterschied in der Mortalität fand sich nicht. Die Autoren geben als mögliche Erklärung an, dass die eingeschlossenen Patienten andere schwerwiegende Krankheiten aufwiesen, deren Behandlung und Prognose nicht von CS beeinflussbar waren. Eine potenzielle Limitation liegt in der Variabilität der CS-Anwendung: sowohl Anzahl als auch Dauer der CS-Sitzungen waren nicht standardisiert (12-24 h pro Behandlungssitzung) und haben demnach zu einer Inhomogenität der Ergebnisse beigetragen. In dieser Studie wurde Myoglobin nicht als prognostischer Biomarker hervorgehoben, sondern primär als Matching-Kriterium für die Vergleichbarkeit der Patienten. Der Fokus lag hier, anders als bei unserer Studie, auf der Outcome-Verbesserung und weniger auf der rein quantitativen Mb-Reduktion. Dennoch belegten die Autoren eine Wirksamkeit von CytoSorb zur Mb-Elimination bei schwerer Rhabdomyolyse.

2024 kam ein Expertenkonsens heraus, in welchem 19 internationale Experten auf Basis eines modifizierten Delphi-Prozesses Aussagen und Empfehlungen zur Rhabdomyolyse und deren Therapie durch Hämoadsorption formulierten. Die Experten empfahlen bei Patienten mit Mb-Konzentrationen über 10.000 µg/l eine extrakorporale Mb-Entfernung mittels Hämoadsorption in Betracht zu ziehen und die Therapie idealerweise innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme zu beginnen. Zudem sollte der Adsorber alle 8 - 12 h gewechselt werden bis die Mb-Konzentration unter 10.000 µg/l fällt und sollte insgesamt fortgeführt werden, bis die Mb-Konzentration unter 5000 µg/l gesunken ist [25].

Als einzige prospektiv, randomisierte Studie fanden unsere Studienergebnisse in diesen Empfehlungen maßgeblich Berücksichtigung [25].

Eine aktuelle retrospektive Studie aus dem Jahr 2025 verglich Patienten mit schwerer Rhabdomyolyse, die entweder CVVHDF mit einem high-flux HF80-Dialysefilter (n = 97) oder CS in Kombination mit einem high-flux F60S-Filter (n = 102) erhielten. Die Autoren analysierten den prozentualen Mb-Abfall im Verhältnis zum Ausgangswert nach 24 h und nach 72 h. Patienten, die mit dem HF80-Dialysator behandelt wurden, hatten eine mediane prozentuale Mb-Reduktion im Verhältnis zum Ausgangswert von 39% nach 24h und 69% nach drei Tagen Therapie. Diese prozentuale Mb-Reduktion war in der CytoSorb-Gruppe auf einem ähnlichen Niveau mit einer medianen Reduktion von 40% nach 24h und 60% nach drei Tagen im Verhältnis zum Ausgangswert [26]. Auch in unserer Studie zeigte sich nach 24 h ein vergleichbarer prozentualer Mb-Abfall, den wir jedoch als AUC darstellten, um den zeitabhängigen Effekt der kumulativen Mb-Konzentration auf die Niere abzubilden. Da Mb-Plasmaspiegel erwartungsgemäß mit der Zeit wieder abfallen, ist ein prozentualer Rückgang demnach nicht überraschend. Interessanterweise fanden die Autoren in ihrer Studie keinen Unterschied zwischen beiden Studiengruppen, obwohl theoretisch Patienten der CytoSorb-Gruppe aufgrund der Kombination zweier Verfahren (Adsorption + Filtration) einen Vorteil gehabt hätten.

Die Vergleichsstudie weist jedoch methodische Limitationen auf: retrospektives Design, deutliche Ausgangsunterschiede zwischen den Gruppen (höherer SAPS II in der CytoSorb-Gruppe, häufiger vorbestehende Dialyse in der HF80-Gruppe) sowie eine große Varianz der absoluten Mb-Konzentrationen, wodurch trotz hoher Fallzahlen die statistische Power eingeschränkt ist. Auf eine Poweranalyse gingen die Autoren nicht ein. Zudem erfolgten die Messzeitpunkte ausschließlich nach 24 h und 72 h, sodass die frühe Phase mit der höchsten adsorptiven Kapazität unberücksichtigt blieb. In unserer prospektiven, randomisierten Studie wurden engmaschige Messintervalle gewählt, wodurch sowohl die kurzfristige Kinetik als auch die Sättigung des Adsorbers nachweisbar wurden. Während wir zusätzlich die Eliminationsleistung der Devices direkt bestimmten (Vergleich der Mb-Konzentrationen prä- und post-Adsorber bzw. Filter), zog die retrospektive Studie ausschließlich systemische Mb-Plasmaspiegel heran. Es ist also nicht herleitbar, welchen Anteil CytoSorb zur Mb-Elimination beigetragen hat.

Ähnlich wie Scharf et. al im Jahr 2021 [57] führten die Autoren auch hier eine Subgruppenanalyse durch, ob die Patienten nach den ersten 24h einen CK-Anstieg oder -Abnahme verzeichneten. Grundsätzlich ist diese Unterteilung sinnvoll, da ein fortbestehender CK-Anstieg ein Hinweis auf eine persistierende Rhabdomyolyse ist und damit logisch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist, meist als Ausdruck einer unzureichend therapierten Grunderkrankung. Die Autoren berichten eine schlechtere Überlebensrate in der Subgruppe CytoSorb + CK-Anstieg (p = 0,02), doch ist erstens zu beachten, dass Patienten in dieser Subgruppe bereits zu Therapiebeginn signifikant kränker waren.

Zweitens wurde der CytoSorb-Adsorber nur alle 24 h gewechselt, obwohl bei hohen Mb-Konzentrationen eine rasche Sättigung zu erwarten ist. Unter diesen Voraussetzungen kann die erhöhte Mortalität nicht als Hinweis auf eine unzureichende Wirksamkeit der Hämoadsorption interpretiert werden, sondern spiegelt vielmehr die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung und methodische Einschränkungen wider.

Dennoch sollten zukünftige Studien den CK-Verlauf systematisch erfassen, da er nicht nur als Marker für die Suffizienz der kausalen Therapie, sondern möglicherweise auch als prognostischer Parameter für die Mortalität der Patienten dienen kann.

6.3 Limitationen der Studie

Eine wichtige Limitation dieser Arbeit ist die geringe Fallzahl. Dennoch konnte bereits mit 8 Patienten ein signifikanter Unterschied zugunsten der Therapiegruppe nachgewiesen werden. Da die Toxizität von freiem Myoglobin allgemein und insbesondere für die Nieren unbestritten ist, wurde die Studie aus ethischen Gründen abgebrochen. Patienten mit erhöhten plasmatischen Myoglobinspiegeln, die die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllen (vgl. Schema Abb. 6), werden seitdem auf der Interdisziplinären Operativen Intensivstation mit einer kontinuierlichen Dialyse mit vorgeschaltetem Hämoadsorber behandelt. Die Wirksamkeit der Hämoadsorption konnte ferner durch die geräteseitig gemessene Reduktion der Myoglobinkonzentration bei einer Passage des Hämoadsorbers objektiv belegt werden.

Die Nierenfunktion wurde anhand der eGFR nach CKD-epi bestimmt, basierend auf dem letzten Serumkreatininwert vor der Randomisierung. Zwar ist die eGFR weniger genau als eine direkt gemessene Kreatinin-Clearance aus 24-h-Sammelurin, jedoch deutlich praktikabler. Eine 24-h-Sammlung hätte erhöhten organisatorischen Aufwand und Rekrutierungsverzögerungen bedeutet, was insbesondere problematisch bei kritisch kranken Patienten ist, bei denen zeitnahe Entscheidungen erforderlich sind. Trotz möglicher Ungenauigkeiten (z. B. bei veränderter Muskelmasse) bot die eGFR daher eine klinisch sinnvolle, rasch verfügbare Einschätzung der Nierenfunktion.

Die Schwere einer Rhabdomyolyse wird üblicherweise anhand der CK-Serumkonzentration beurteilt, wobei Konzentrationen über 5.000 U/l als Hinweis für eine schwere Verlaufsform gelten [59]. Für Myoglobin existiert kein allgemein anerkannter Schwellenwert im Serum, ab dem von einer schweren Rhabdomyolyse auszugehen ist. Im Rahmen unseres Studienprotokolls haben wir Patienten mit einem Mb-Serumspiegel entweder > 30.000 µg/l oder 10.000-30.000 µg/l bei gleichzeitig verminderter

GFR (< 40 ml/min) eingeschlossen. Diese gewählten Grenzwerte wurden mit der nephrologischen Abteilung unseres Hauses abgesprochen, unterliegen aber keiner eindeutigen Evidenz. In der Literatur werden Mb-Schwellenwerte von 5.000 – 15.000 µg/l im Serum angegeben, ab welchen die Rückresorptionskapazität der Niere überschritten wird und Mb im Urin nachweisbar wird [24,33,51].

Ein zusätzlicher limitierender Faktor der vorliegenden Untersuchung besteht in der Heterogenität der eingeschlossenen Patienten hinsichtlich der Ursache der Rhabdomyolyse und initialer Myoglobinwerte. Darüber hinaus waren Patienten der Gruppe CS signifikant jünger und wiesen vor Randomisierung höhere CK-Plasmakonzentrationen auf. Vor diesem Hintergrund erschien es methodisch sinnvoll, den relativen Abfall des Serum-Mb im Zeitverlauf zu analysieren. Die Berechnung der Area Under The Curve (AUC) des prozentualen Mb-Verlaufs, sowie die Darstellung der relativen Reduktionen in Prozent stellen in diesem Zusammenhang einen geeigneten Ansatz dar, um die interindividuelle Heterogenität der Baseline-Parameter teilweise zu kompensieren und die Verläufe zwischen den Gruppen vergleichbar darzustellen.

Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass das Eliminationsverhalten von Mb durch weitere Einflussfaktoren bestimmt wird. Neben der extrakorporalen Entfernung spielen auch andere kinetische Prozesse eine Rolle, darunter die renale Elimination, Umverteilungsprozesse im Körper sowie der Abbau im retikuloendothelialen System. Eine fortlaufende endogene Freisetzung von Mb bei weiterhin bestehender Muskelzellschädigung könnte demgegenüber die Effektivität der extrakorporalen Elimination unterschätzen. Daher war es wichtig, gleichzeitig die relative Reduktion des Myoglobinkonzentration bei einer Passage des Hämasorbers zu bestimmen, die von den genannten alternativen Einflüssen auf die Myoglobinkonzentration unabhängig ist.

Zwischen 8 und 24 Stunden wurden keine Proben entnommen, daher können keine Aussagen über die Blutkonzentrationen in diesem Zeitraum getroffen werden. Somit könnte der Zeitpunkt verpasst worden sein, an dem die Elimination von Mb durch den CS vernachlässigbar gering wird. Wir können daher nicht sicher bestimmen, ob die Sättigung des Adsorbers nach beispielsweise 10, 12 oder 16 Stunden erreicht ist. Angesichts der deutlich abnehmenden relativen Reduktion nach 8 Stunden erscheint es jedoch sinnvoll, den CS nach etwa 8 bis 12 Stunden zu erneuern, sofern eine Indikation weiterhin besteht.

Eine weitere Limitation ist, dass der Hämatokrit an den definierten Zeitpunkten nicht mitgemessen wurde. Daher ist eine individuelle Berechnung der Plasmaclearance von Mb anhand der Formel $Clearance \left(\frac{ml}{min} \right) = Blutfluss \left(\frac{ml}{min} \right) \times (1 - Hämatokrit) \times \left(\frac{Konzentration\ prä-post}{Konzentration\ prä} \right)$ zu den einzelnen Zeitpunkten nicht möglich. Die Clearance (ml/min) ist in der klinischen Praxis ein allgemein geläufiger Parameter. Dennoch erlaubt die Analyse der relativen Reduktion allein bereits eine Abschätzung der Adsorptionsdynamik und des zeitlichen Verlaufs der Mb-Elimination.

Neben Serumproben wurde auch Myoglobin im Urin und im Dialyse-Effluat bestimmt, wobei die Messwerte eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität ohne klares Muster zeigen. Dies lässt sich durch methodische und technische Limitationen erklären, etwa Sedimentation, Aggregation (vor allem im sauren Milieu) oder enzymatischen Abbau von Myoglobin im Urin. Zudem ist die Mb-Bestimmung in Urin und Effluat nicht standardisiert validiert. Die eingesetzten Immunoassays sind für Serum bzw. Plasma entwickelt worden. Die erhobenen Werte sind daher potenziell ungenau und mit Vorsicht zu interpretieren.

6.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Anwendung der Hämoadsorption mittels CytoSorb zur Nephroprotektion bei schwerer Rhabdomyolyse. Im Rahmen dieser randomisierten, kontrollierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Hinzunahme eines CytoSorb-Hämoadsorbers zur kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) zu einer signifikant höheren Myoglobinelimination führt als CVVHD allein. Damit liefern die Ergebnisse weitere Hinweise auf einen potenziell nephroprotektiven Effekt der Hämoadsorption, insbesondere in der frühen Phase der Erkrankung. Ein aktueller Expertenkonsens bekräftigt die Rolle von CytoSorb als adjuvante Therapieoption zur extrakorporalen Myoglobinausscheidung im intensivmedizinischen Kontext, weist aber darauf hin, dass die Qualität der Evidenz noch niedrig sei und weitere klinische Studien mit harten, klinischen Endpunkten sowie Outcome-Studien folgen müssten [25].

Die Hämoadsorption kann einen relevanten Beitrag zur beschleunigten Reduktion hoher Myoglobinkonzentrationen leisten, wobei sich eine zeitabhängige Sättigung des Adsorbers im Therapieverlauf zeigte. Daraus ergibt sich die Konsequenz, dass kürzere Wechselintervalle des CytoSorb-Adsorbers, etwa alle 8 bis 12 Stunden, erforderlich sein könnten, um eine konstant hohe Elimination sicherzustellen. Die wirtschaftliche Bewertung der CytoSorb-Therapie muss ebenfalls eine zentrale Rolle spielen. Der durchschnittliche Materialpreis pro Kartusche liegt laut Herstellerinformationen bei etwa 1.100 €, was bei einer mehrtägigen Therapie einen relevanten Kostenfaktor darstellt [17]. Dennoch erscheint die Anwendung wirtschaftlich vertretbar, wenn eine Reduktion der Dauer des Intensivaufenthalts oder eine Vermeidung dialysepflichtiger akuter Nierenschädigungen erreicht werden könnte. Solche potenziellen Einsparungen müssen jedoch durch systematische Kosten-Nutzen-Analysen unter realen klinischen Bedingungen validiert werden. Alternativ könnten zukünftige Studien prüfen, ob eine individualisierte Steuerung des Kartuschenwechsels, orientiert an der prozentualen Differenz zwischen prä- und postadsorptiver Konzentration, gegenüber starren Zeitintervallen klinisch und ökonomisch überlegen ist.

Über den intensivmedizinischen Alltag hinaus besitzen diese Erkenntnisse auch für die Katastrophenmedizin eine hohe Relevanz. Traumatisch bedingte Rhabdomyolysen infolge von Quetschverletzungen stellen weiterhin eine zentrale Herausforderung bei Naturkatastrophen dar, insbesondere nach Erdbeben. Nach einer Studie von Abu-Zidan aus dem Jahr 2024 entwickeln bis zu 50% der Opfer, die unter Trümmern verschüttet waren, ein Crush-Syndrom, wobei die Mortalität unbehandelt bis zu 40% betragen kann [1]. Das schwere Erdbeben an der türkisch-syrischen Grenze im Februar 2023 hat eindrücklich gezeigt, wie rasch medizinische und infrastrukturelle Kapazitäten an ihre Grenzen stoßen können. Ein erheblicher Anteil der unter Trümmern verschütteten Opfer entwickelt ein Crush-Syndrom, das unbehandelt mit einer hohen Mortalität sowie einer relevanten Rate akuter Nierenschädigungen einhergeht. Gleichzeitig sind in solchen Szenarien Dialysekapazitäten, Volumentherapie und spezialisiertes Personal häufig limitiert [1,8,22]. In Situationen, in denen traumatische Quetschverletzungen die primäre und oft alleinige Ursache der Rhabdomyolyse darstellen, im Gegensatz zu komplexen, multimorbiden Intensivpatienten, könnte die Hämoadsorption eine pragmatische Therapieoption darstellen. CytoSorb ist in der Lage, Myoglobin effektiv zu eliminieren und kann mit vergleichsweise geringem personellem und materiellem Aufwand entweder in bestehende Dialyseverfahren integriert oder über einen eigenständigen, pumpenbetriebenen extrakorporalen Kreislauf eingesetzt werden. Dies eröffnet perspektivisch die Möglichkeit, auch unter Ressourcenknappheit frühzeitig eine extrakorporale Myoglobinelimination einzuleiten und so die Inzidenz myoglobininduzierter akuter Nierenschäden zu reduzieren.

Zusammenfassend stellt die Hämoadsorption mittels CytoSorb einen vielversprechenden Ansatz zur beschleunigten Myoglobinelimination und potenziellen Nierenprotektivität bei schwerer Rhabdomyolyse dar. Die vorliegenden Daten sprechen für eine technische Machbarkeit und einen therapeutischen Nutzen, insbesondere bei frühzeitigem Einsatz und unter Berücksichtigung kürzerer Adsorberwechselintervalle. Künftig sollten multizentrisch angelegte Studien mit patientenrelevanten Endpunkten sowie belastbare gesundheitsökonomische Analysen folgen.

Literaturverzeichnis

1. Abu-Zidan FM, Jawas A, Idris K, Cevik AA (2024) Surgical and critical care management of earthquake musculoskeletal injuries and crush syndrome: A collective review. *Turk J Emerg Med* 24:67–79
2. Allison RC, Bedsole DL (2003) The other medical causes of rhabdomyolysis. *American Journal of the Medical Sciences* 326:79–88
3. Alsenaidy MA (2018) Aggregation and conformational stability evaluation of myoglobin in the presence of ionic surfactant. *Saudi Pharmaceutical Journal* 26:515–519
4. Assanangkornchai N, Akaraborworn O, Kongkamol C, Kaewsaengrueang K (2017) Characteristics of creatine kinase elevation in trauma patients and predictors of acute kidney injury. *J Acute Med* 7:54–60
5. AWMF (2025) S3 Leitlinie Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/>
6. Bagley W, Yang H, Shah K (2007) Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 210–218
7. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF (2012) Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *J Nutr Metab* 2012:
8. Bartels SA, Vanrooyen MJ, Bartels SA, Vanrooyen MJ (2012) Medical complications associated with earthquakes. *The Lancet* 379:748–757
9. Becker S, Lang H, Vollmer Barbosa C, Tian Z, Melk A, Schmidt BMW (2023) Efficacy of CytoSorb ® : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*
10. Beetham R (2000) Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem*
11. Bosch X, Poch E, Grau JM (2009) Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 361:62–72
12. Brown CVR, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC (2004) Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: Do bicarbonate and mannitol make a difference? *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* 56:1191–1196
13. Burgess S (2022) Rhabdomyolysis: An evidence-based approach. *J Intensive Care Soc* 23:513–517
14. Bywaters E, Beall D (1941) Crush Injuries with Impairment of Renal Function.
15. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD (2008) The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *Eur J Intern Med* 19:568–574
16. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J (2016) Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care*
17. CytoSorbents Europe GmbH (2017) Hinweise Kostenerstattung CytoSorb.
18. CytoSorbents Europe GmbH CytoSorb Product Brochure.
19. Dadana S, Kondapalli A, Jadav RS (2024) Unusually high creatine kinase in a case of rhabdomyolysis without acute kidney injury: a case report. *AME Case Rep* 8:41–41

20. Demirkol D, Yazici MU, Rauch S, Borgato A, Gruber E, Leggieri C, Bock M, Mario P, Seraglio E (2022) Case Report: Prevention of Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury by Extracorporeal Blood Purification With Cytosorb®. *Front Pediatr*
21. Dilken O, Ince C, Van Der Hoven B, Thijsse S, Ormskerk P, De Geus HRH (2020) Case Report Successful Reduction of Creatine Kinase and Myoglobin Levels in Severe Rhabdomyolysis Using Extracorporeal Blood Purification (CytoSorb®). *Blood Purif*
22. Döven SS, Tezol Ö, Yesil E (2024) The 2023 Türkiye-Syria earthquakes: analysis of pediatric victims with crush syndrome and acute kidney injury. *Pediatric Nephrology* 39:2209–2215
23. Doyle JF, Forni LG (2016) Acute kidney injury: Short-term and long-term effects. *Crit Care* 20:
24. El-Abdellati E, Eyselbergs M, Sirimsi H, Van Hoof V, Wouters K, Verbrugghe W, Jorens PG (2013) An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: acute kidney injury. *Ann Intensive Care*
25. Forni L (2024) Hemoadsorption therapy for myoglobin removal in rhabdomyolysis: consensus of the hemoadsorption in rhabdomyolysis task force. *BMC Nephrology*
26. Friebus-Kardash J, Omar J, Jahn M, Scharf C, Schönfelder K, Gaeckler A, Boss K, Tyczynski B, Kribben A (2025) Extracorporeal myoglobin elimination using the adsorber CytoSorb or the high-flux HF80 dialyzer for patients with severe rhabdomyolysis: a comparative study. *Clin Kidney J* 18:71
27. Gabow P, Kaehny W, Kelleher S (1982) *The Spectrum of Rhabdomyolysis*. Medicine (Baltimore)
28. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G (2007) The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 18:90–100
29. Graf H, Gräfe C, Bruegel M, Zoller M, Maciuga N, Frank S, Weidhase L, Paal M, Scharf C (2024) Myoglobin adsorption and saturation kinetics of the cytokine adsorber Cytosorb® in patients with severe rhabdomyolysis: a prospective trial. *Ann Intensive Care*
30. Gräfe C, Liebchen U, Greimel A, Maciuga N, Bruegel M, Irlbeck M, Weidhase L, Zoller M, Paal M, Scharf C (2023) The effect of cytosorb® application on kidney recovery in critically ill patients with severe rhabdomyolysis: a propensity score matching analysis. *Ren Fail* 45:
31. Guzman N, Podoll AS, Bell CS, Finkel KW (2013) Myoglobin removal using high-volume high-flux hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury. *Blood Purif* 36:107–111
32. Heyne N, Guthoff M, Krieger J, Haap M, Häring HU (2013) High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: A case series. *Nephron Clin Pract* 121:
33. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE (2005) Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis - An overview for clinicians. *Crit Care* 9:158–169
34. Hui WF, Hon KL, Lun KS, Ka K, Leung Y, Cheung WL, Leung AKC (2021) Successful Treatment of Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury with Haemoadsorption and Continuous Renal Replacement Therapy. *Case Rep Pediatr*
35. Jerman A, Andonova M, Persic V, Gubensek J (2022) Extracorporeal Removal of Myoglobin in Patients with Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: Comparison of High and Medium Cut-Off Membrane and an Adsorber Cartridge. *Blood Purif* 51:907–911

36. John MS, Marinides G (2002) Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 65:
37. KDIGO (2012) Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011) 2:8–12
38. Kendrew, Dickerson, Strandberg (1960) Structure of Myoglobin: A Three-Dimensional Fourier Synthesis. *Nature*
39. Khan F (2009) Rhabdomyolysis: a review of literature. *Neth J Med*
40. Kim K-K (1996) Exogenous causes of Myoglobinuria_Kim. *J Korean Med Sci* 11:
41. Kogelmann K, Jarczszak D, Scheller M, Drüner M (2017) Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*
42. Köhler T, Schwier E, Praxenthaler J, Kirchner C, Henzler D, Eickmeyer C (2021) Molecular Sciences Therapeutic Modulation of the Host Defense by Hemoadsorption with CytoSorb®-Basics, Indications and Perspectives-A Scoping Review. *J Mol Sci* 22:12786
43. Kuntsevich VI, Feinfeld DA, Audia PF, Young W, Capponi V, Markella M, Winchester JF (2009) In-vitro myoglobin clearance by a novel sorbent system. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology* 37:45–47
44. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J (2009) Authors Current Mailing address: 8. Paul Eggers Kidney & Urology Branch, NIDDK, National Institutes of Health, 6707 Democracy Blvd. *Annals of Intern Medicine*
45. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS (2013) A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med* 173:1821–1828
46. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR (2005) Rhabdomyolysis: An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 84:377–385
47. Meyer-Betz F (1910) Beobachtungen an einem eigenartigen mit Muskellähmungen verbundenem Fall von Hämoglobinurie. *Dtsch Arch Klin Med* 85–127
48. Naka T, Haase M, Bellomo R (2010) “Super High-Flux” or “High Cut-Off” Hemofiltration and Hemodialysis. *Contrib Nephrol Basel* 166:181–189
49. Nance JR, Mammen AL (2015) Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. *Muscle Nerve* 51:793–810
50. Olczyk P, Małyszczak A, Kuształ M (2018) Dialysis membranes: A 2018 update. *Polymers in Medicine* 48:57–63
51. Pan N, Wu Y, Yang B, Zhang M, He Y, Wang Z, Tan L, Zhang L (2023) The liver and blood cells are responsible for creatine kinase clearance in blood Circulation: A retrospective study among different human diseases. *Clinica Chimica Acta* 544:117335
52. Petejova N, Martinek A (2014) Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care*
53. Premru V, Kovač J, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R (2013) Some kinetic considerations in high cut-off hemodiafiltration for acute myoglobinuric renal failure. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 17:396–401

54. Rauch S, Borgato A, Gruber E, Leggieri C, Bock M, Seraglio PME (2022) Case Report: Prevention of Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury by Extracorporeal Blood Purification With Cytosorb®. *Front Pediatr* 9:
55. Rodríguez E, Soler MJ, Rap O, Barrios C, Orfila MA, Pascual J (2013) Risk Factors for Acute Kidney Injury in Severe Rhabdomyolysis. *PLoS One*
56. Ronco C (2005) Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Crit Care*
57. Scharf C, Liebchen U, Paal M, Irlbeck M, Zoller M, Schroeder I (2021) Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care*
58. Somagutta MR, Pagad S, Sridharan S, Nanthakumaran S, Arnold AA, May V, Malik BH (2020) Role of Bicarbonates and Mannitol in Rhabdomyolysis: A Comprehensive Review. *Cureus*
59. Stahl K, Rastelli E, Schoser B (2020) A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol* 267:877–882
60. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD (2015) Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J*
61. Veenstra J, Smit WM, Krediet RT, Arisz L (1994) Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*
62. Weidhase L, de Fallois J, Haußig E, Kaiser T, Mende M, Petros S (2020) Myoglobin clearance with continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff dialyzer versus continuous veno-venous hemodiafiltration using high-flux dialyzer: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*
63. Wiegele M, Krenn CG (2015) Cytosorb™ in a patient with legionella pneumonia-associated rhabdomyolysis: A case report. *ASAIO Journal* 61:e14–e16
64. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA (2018) Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 13:805–814
65. Zager (1996) Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int*
66. Zeng X, Zhang L, Wu T, Fu P (2014) Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014:

Publikationen

Ergebnisse dieser Arbeit sind veröffentlicht in:

Albrecht F et al., Blood Purification (2023), doi: 10.1159/000534479.

Die Studie wurde als Posterpräsentation auf dem *Deutschen Anästhesiekongress (DAC)* am 28.04.2023 in Düsseldorf präsentiert.

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater **Herrn PD Dr. med. Andreas Meiser**: vielen Dank für Ihr Vertrauen, die NephRHA-Studie übernehmen und weiterführen zu dürfen. Durch Ihre Expertise, Ihre unmittelbare und unermüdliche Hilfsbereitschaft sowie die unkomplizierte Kommunikation war mir von Anfang an eine herausragende Betreuung gewährleistet.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer **Herrn Dr. med. Frederic Albrecht**, der mich nicht nur mit wertvollen fachlichen Anregungen und kontinuierlicher Unterstützung begleitet hat, sondern zudem die Studie in einem einflussreichen Paper niedergeschrieben hat.

Außerdem möchte ich **Frau Dr. med. Jana Gülker** für die Vermittlung der Arbeit und ihre tatkräftige Unterstützung bei den Abnahmen der Proben danken.

Mein Dank richtet sich ebenso an die Mitarbeiter:innen der **Interdisziplinären Operativen Intensivstation (IOI)** am Universitätsklinikum des Saarlandes sowie an die Mitarbeiter:innen des Zentrallabors für ihre engagierte Mitwirkung und Unterstützung im Rahmen der Studie.

Zu guter Letzt gilt ein großes Dankeschön meinen **Eltern**, ohne deren unbedingte Unterstützung in meiner gesamten Laufbahn, es diese Arbeit hier nicht geben würde.

Anhang

<i>Nr.</i>		<i>Myoglobinkonzentration (µg/l)</i>											
<i>Zeit</i>		0,08	0,5	2	4	8	24	24,08	24,5	26	28	32	48
CS	1	23.399	n.g.	9.376	9.001	8.688	8.927	7.369	n.g.	4.708	4.591	4.507	1.729
	2	11.985	8.300	6.439	5.478	4.018	917	732	559	566	510	424	248
	3	20.001	20.500	11.765	10.089	8.533	4.624	3.816	2.930	2.422	2.478	2.217	1.261
	4	71.740	56.529	46.134	41.640	26.894	41.696	33.246	25.041	24.737	26.813	22.252	8.464
K	1	16.407	15.763	14.414	12.689	10.834	6.991	n.g.	6.924	6.488	6.292	5.241	3.861
	2	26.712	23.480	20.268	17.463	15.533	13.593	n.g.	13.371	13.091	12.988	11.857	11.581
	3	12.596	12.425	10.489	9.445	8.012	3.946	n.g.	3.708	2.993	2.405	2.602	1.426
	4	7.048	6.764	6.289	5.272	5.272	3.654	n.g.	3.691	n.g.	n.g.	n.g.	5.145

Tabelle A1: Myoglobinkonzentration (µg/l) im Plasma im Vergleich zwischen der Gruppe CS und der Kontrollgruppe (s. Kapitel 5.3.1.). CS = CytoSorb, K = Kontrolle. Zeitangaben in Stunden. „n.g.“ = nicht gemessen.

<i>Nr.</i>		<i>Myoglobinkonzentration (µg/l)</i>											
<i>Zeit</i>		0,08	0,5	2	4	8	24	24,08	24,5	26	28	32	48
CS	1	1.473	n.g.	1.700	1.484	1.460	1.199	206	n.g.	261	420	546	205
	2	950	1.168	907	776	789	139	42	36	52	64	54	39
	3	100	3.301	2.271	1.809	1.607	785	538	275	331	386	367	210
	4	5.319	13.827	8.817	7.883	6.536	7.707	4.268	3.305	3.952	4.589	3.985	n.g.
K	1	7.029	4.354	2.819	2.479	1.163	1.200	n.g.	943	891	851	733	613
	2	12.475	11.688	9.173	5.583	4.954	3.487	n.g.	2.821	2.702	2.573	2.464	2.240
	3	5.253	3.883	1.851	306	1.054	559	n.g.	539	472	394	388	194
	4	2.182	1.929	1.277	1.013	786	3.591	n.g.	462	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.

Tabelle A2: Myoglobinkonzentration (µg/l) im Effluat im Vergleich zwischen der Gruppe CS und der Kontrollgruppe (s. Kapitel 5.3.1.). CS = CytoSorb, K = Kontrolle. Zeitangaben in Stunden. „n.g.“ = nicht gemessen.

Nr.		Myoglobinkonzentration (µg/l)											
Zeit		0,08	0,5	2	4	8	24	24,08	24,5	26	28	32	48
CS	1	21.331	n.g.	-	17.655	-	9.904	-	n.g.	-	-	6.532	2.062
	2	87.455	57.834	7.227	1.145	2.161	1.718	1.341	721	322	218	104	78
	3	1.984	1.372	1.619	2.135	2.797	2.970	12.924	11.856	7.841	7.083	7.548	2.989
	4	855	1.329	-	-	20	20	-	-	13.515	15.114	12.643	n.g.
K	1	-	1.767	38.198	33.520	33.700	13.900	n.g.	120	13.973	15.037	629	2.718
	2	511	1.427	1.560	1.121	1.274	1.484	n.g.	1.551	1.613	-	1.439	1.192
	3	174	568	286	152	62	140	n.g.	154	187	97	71	31
	4	27.892	34.520	28.742	1.757	5.195	3.668	n.g.	503	n.g.	n.g.	n.g.	n.g.

Tabelle A3: Myoglobinkonzentration (µg/l) im Urin im Vergleich zwischen der Gruppe CS und der Kontrollgruppe (s. Kapitel 5.3.1.). CS = CytoSorb, K = Kontrolle. Zeitangaben in Stunden. „n.g.“ = nicht gemessen, „-“ = anurisch

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.