

New treatment approaches and the dilemma of medical ethics and economics using haemoadsorption with Cytosorb®

T. Datzmann¹ · S. Sausmann² · H. Reinelt¹ · K. Träger¹

► **Zitierweise:** Datzmann T, Sausmann S, Reinelt H, Träger K: Neue Behandlungen im Spannungsfeld zwischen Medizinethik und Medizinökonomie am Beispiel der Cytosorb®-Behandlung. *Anästh Intensivmed* 2021;62:193–198. DOI: 10.19224/ai2021.193

Neue Behandlungen im Spannungsfeld zwischen Medizinethik und Medizinökonomie am Beispiel der Cytosorb®-Behandlung

- 1 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Ulm (Direktorin: Prof. Dr. B. Jungwirth)
- 2 Zentrum für Anästhesiologie, Sana Kliniken Landkreis Biberach (Chefarzt: Dr. U. Mohl)

Zusammenfassung

Einleitung: Ärzte können bei neuen Behandlungsformen von Schwerstkranken in ein Dilemma aus Evidenz, Ethik und Ökonomie geraten. Dazu zählt die Zytokinadsorption mittels Cytosorb®, die für Hochinflammationserkrankungen bei kritisch diskutierter Datenlage u. a. bei folgenden Indikationen eingesetzt wird: i) intraoperativ während kardiopulmonalem Bypass (CPB); ii) nach einem CPB (post-bypass SIRS); iii) während einem extrakorporalen Membranoxygenierungsverfahren (ECLS/ECMO); iv) im septischen Schock. Die auf einer universitären kardiochirurgischen Intensivstation über vier Jahre mit Cytosorb® behandelten Patienten wurden medizinökonomisch retrospektiv untersucht.

Material und Methode: 176 konsekutiv mit Cytosorb® behandelte Patienten wurden analysiert. 80 Patienten wurden während eines CPB, 44 im Rahmen eines post-bypass SIRS, 27 während einer ECMO-Therapie und 15 Patienten im septischen Schock behandelt. Analysiert wurden der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) zum Zeitpunkt der Intensivaufnahme, die Intensiv- und Krankenhausverweildauer, die maschinelle Beatmungszeit, die Letalität und das abgerechnete Relativgewicht.

Ergebnisse: Intraoperativ behandelte Patienten hatten die niedrigsten SAPS II-Werte, die kürzeste Intensivverweildauer, die niedrigste Letalität (18,8 %) und das niedrigste Relativgewicht (Median (Interquartile) 8,6 [5,6;12,4]). Das Kollektiv, das im Rahmen eines septi-

schen Schocks therapiert wurde, wies die höchsten SAPS II-Werte, die längste Intensiv- und Krankenhausverweildauer, eine Letalität von 53,3 % und ein Relativgewicht von 11,2 [4,8;23,0] auf. Die ECMO-Gruppe hatte die längste maschinelle Beatmungszeit, die höchste Letalität (55,6 %) und ein Relativgewicht von 11,2 [7,2;17,2]. Kosten für eine 24-stündige Behandlung sind etwa 950 €, welches ein individuell verhandelbares Zusatzentgelt (ZE2020-09, 600 € ohne Verhandlung) darstellt.

Schlussfolgerung: Bei hoher Krankheitschwere und eingeschränkter Prognose sollte der ökonomische Aspekt für den individuellen Einsatz dieses Verfahrens bei den untersuchten Patientenkollektiven im Hochkostenbereich nicht entscheidungsbestimmend sein.

Summary

Introduction: New treatment approaches for critically ill patients can get doctors in a dilemma involving evidence, ethics and economics. Cytokine adsorption using Cytosorb® is such a new approach. It is used for highly inflammatory diseases in the case of critically discussed data and, for example, in the following indications: i) intraoperatively during cardiopulmonary bypass (CPB); ii) after CPB (post-bypass SIRS); iii) extracorporeal membrane oxygenation (ECLS/ECMO); iv) septic shock. Patients treated with Cytosorb® for four years in a university intensive care unit were examined retrospectively from a medical and economic perspective.

Interessenkonflikt

KT hat Unterstützung bei Vortragsreisen und Vortragshonorar von CytoSorbents erhalten. Die anderen Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Ökonomie – Ethik – Kardiochirurgie – Hyperinflammation – Hämoabsorption

Keywords

Economics – Ethics – Cardiac Surgery – Hyperinflammation – Haemoadsorption

Material and method: A total of 176 patients consecutively treated with Cytosorb® were analysed. 80 patients were treated during CPB, 44 during post-bypass SIRS, 27 during ECMO, and 15 patients in septic shock. The simplified acute physiology score II (SAPS II) at the time of intensive care admission, the length of intensive care unit and hospital stay, the mechanical ventilation time, the mortality, and the economic equivalent of relative weight were determined.

Results: Patients treated intraoperatively had the lowest SAPS II values, the shortest intensive care stay, the lowest mortality (18.8 %), and the lowest relative weight (median [interquartile] 8.6 [5.6;12.4]). The septic shock group had the highest SAPS II values, the longest intensive care and hospital stay, a mortality rate of 53.3 %, and a relative weight of 11.2 [4.8;23.0]. The ECMO group had the longest mechanical ventilation time, the highest mortality (55.6 %), and a relative weight of 11.2 [7.2;17.2]. The costs for a 24-hour treatment are around EUR 950, which is an individually negotiable, additional fee (ZE2020-09, EUR 600 without negotiation).

Conclusion: In cases of high disease severity and limited prognosis, the economic aspect for the individual application of this therapy to the examined patients allocated to the high-cost sector should not be considered as decisive.

Einleitung

Gerade bei neuen und teuren Behandlungsformen wie der Cytosorb®-Therapie können Ärzte in ein Dilemma aus Evidenz, Ethik und Ökonomie geraten [1–3]. Die Therapie von systemischen Hochinflammationsprozessen mittels Zytokinadsorption durch Cytosorb® stellt eine derzeit eingeschränkt belegte, kritisch diskutierte und kostenintensive Therapiemöglichkeit dar [1], die gerade als Rescue-Option für schwerstkranken Patienten gesehen werden kann [4–7]. Ausstehender Nutznachweis durch randomisierte Studien, hohe Kosten und der Patientenanspruch (das gesamte Therapieportfolio angeboten zu haben)

können zu einem Dilemma des behandelnden Arztes führen. Kritisch betrachtet werden muss, dass Cytosorb® als Medizinprodukt wesentlich geringeren Zulassungsanforderungen im Vergleich zu neuen Medikamenten entsprechen musste [1]. Derzeit ist Cytosorb® u. a. für folgende Indikationen bei Hochinflammationsprozessen zugelassen: i) für den intraoperativen Einsatz während kardiopulmonalem Bypass (CPB) [5]; ii) im Rahmen eines Hochinflammationsprozesses (in der Literatur meist als SIRS = systemic inflammatory response syndrome bezeichnet) nach einem CPB (post-bypass SIRS) [5]; iii) bei einem Hochinflammationsprozess in Verbindung mit einem extrakorporalen Membranoxygenierungsverfahren (ECLS/ECMO) [6]; iv) im Rahmen eines septischen Schocks [7]. Es existieren Daten aus Fallberichten, Fallserien und Observationsstudien für Wirksamkeit der Hämodorption bei o. g. Indikationen [4–12], wobei klar erwähnt werden muss, dass das Fehlen randomisierter Studien kritisch diskutiert wird [13].

Der behandelnde Arzt möchte zum einen dem schwerstkranken Patienten keine Rescue-Therapieform – auch wenn nur bedingt belegt – vorenthalten und muss auf der anderen Seite bei kritisch diskutiertem Nutznachweis der Daten die Kosten der Anwendung rechtfertigen.

In dieser Arbeit wurde das auf einer universitären kardiologischen Intensivstation über vier Jahre mit Cytosorb® behandelte Kollektiv medizinökonomisch retrospektiv untersucht.

Material und Methoden

Diese retrospektive Untersuchung wurde anhand der Behandlungs- und Abrechnungsdaten einer universitären kardiologischen Intensivstation mit 16 Betten durchgeführt (positives Ethikvotum Referenznummer 48/19). Dabei wurden 176 konsekutiv über einen Zeitraum von vier Jahren mit Cytosorb® behandelte anonymisierte Patientendatensätze ausgewertet.

Analysiert wurden die Häufigkeiten der oben aufgeführten Hauptindikationen, der **Simplified Acute Physiology Score**

II (SAPS II) zum Zeitpunkt der Intensivaufnahme, die Behandlungsdauer mit Cytosorb®, die Intensiv- und Krankenhausverweildauer, die maschinelle Beatmungszeit, die Letalität und das letztlich abgerechnete Relativgewicht. Die erchenbare SAPS II-basierte prädiktive Letalität [14] wurde für die Patienten errechnet.

Für die Zuordnung der Fallpauschale und Bestimmung des Relativgewichts wurde der DRG-Grupper 3M 360 Encompass (3M Deutschland GmbH, Neuss) des entsprechenden Jahres verwendet.

Die dargestellten Daten sind in deskriptiver Statistik in Median und Interquartilen angegeben.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Insgesamt wurden 80 Patienten intraoperativ während eines CPB, 44 Patienten im Rahmen eines post-bypass SIRS, 27 Patienten während eines ECLS/ECMO-Verfahrens und 15 Patienten im septischen Schock behandelt.

Die intraoperativ behandelte Gruppe während des CPB war das am häufigsten behandelte Kollektiv mit den niedrigsten SAPS II-Werten, der kürzesten Cytosorb®-Behandlungszeit, der geringsten Intensivverweildauer, der niedrigsten Letalität und dem niedrigsten Relativgewicht. Das Kollektiv, das im Rahmen eines septischen Schocks therapiert wurde, wies die höchsten SAPS II-Werte, die längste Intensiv- und Krankenhausverweildauer auf. Das im Rahmen eines ECLS/ECMO-Verfahrens behandelte Kollektiv hatte die längste maschinelle Beatmungszeit und wies die höchste Letalität auf.

Der Cytosorb®-Adsorber liegt laut aktueller Preisliste mit entsprechendem Kit zur Integration in ein extrakorporales Verfahren etwa bei 950 € für eine 24-stündige Behandlung.

Die Cytosorb®-Behandlung ist im Fallpauschalenkatalog 2020 mit dem Zusatzentgelt ZE2020-09 kodierbar. Dieses

Tabelle 1

Cytosorb®-Behandlungen und medizinökonomische Kennziffern.

	intraoperativ an CPB (n = 80) überlebt 65	Post-bypass SIRS (n = 44) überlebt 32	ECLS/ECMO (n = 27) überlebt 12	Septischer Schock (n = 15) überlebt 7
Anzahl der Patienten	80	44	27	15
Alter (Jahre)	61 [51;72]	71 [66;75]	54 [47;62]	66 [45;78]
SAPS II	35 [24;45]	42 [36;52]	46 [35;58]	51 [40;53]
SAPS II „predicted mortality“ n. Le Gall	16.7 [5.8;30.6]	28.5 [18.9;49.5]	37.0 [21.3;60.3]	47.2 [26.6;50.7]
Letalität [%]	18.8	27.3	55.6	53.3
Behandlungsdauer [h]	2.3 [1.8;5.5]	38.4 [29.0;64.5]	48.5 [37.7;109.0]	40.5 [19.0;52.3]
ICU LOS [d]	6 [4;11]	11 [8;17]	11 [4;16]	13 [5;24]
Hospital LOS [d]	16 [11;30]	15 [9;20]	11 [4;20]	16 [6;28]
Beatmungsdauer [h]	56 [34;212]	145 [80;294]	186 [95;334]	170 [80;410]
Relativgewicht	8.6 [5.6;12.4]	11.5 [8.6;15.1]	11.2 [7.2;17.2]	11.2 [4.8;23.0]

CPB: Daten sind Median [Interquartile]; Cardio-Pulmonary Bypass; SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome; ECLS: Extracorporeal Life Support; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II.

stellt gemäß § 6 Abs. 1 KHEntG ein Krankenhaus-individuell zu verhandelndes Zusatzentgelt dar, für das Sach- und Personalkosten veranschlagt werden können. Dabei erhalten die Krankenhäuser auch ohne (oder vor) Verhandlung des Zusatzentgelts eine Pauschale von 600 €, die nach erfolgter Verhandlung mit dem Differenzbetrag verrechnet werden kann.

Diskussion

Diese Arbeit untersuchte die mit Cytosorb® behandelten Patientenkollektive auf einer universitären kardiochirurgischen Intensivstation hinsichtlich medizinökonomischer Kennziffern.

Die Patientenkollektive mit den Indikationen post-bypass SIRS, ECLS/ECMO und septischer Schock hatten in den medizinökonomischen Kennziffern Intensiv- und Krankenhausverweildauer, mechanische Ventilation und Cytosorb®-Behandlungsdauer vergleichbare Werte und ergaben in der Fallabrechnung letztlich auch ähnliche Relativgewichte. Die intraoperativ behandelte Gruppe wies deutlich niedrigere Werte in die-

sen Kennziffern auf. Dabei beläuft sich eine mögliche Unterfinanzierung dieser Therapie auf knapp 400 € pro 24-stündiger Therapie.

Die im Rahmen eines septischen Schocks behandelten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Intensivaufnahme eine SAPS II-basierte Letalitätswahrscheinlichkeit von etwa 50 % auf, wohingegen die anderen Patientenkollektive – vor allem das intraoperative – niedriger lagen [14]. Die dabei errechneten SAPS II-basierten prädiktiven Letalitätsraten wiesen auch bei diesem Patientenkollektiv eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit auf und spiegeln die hohe Krankheitsschwere der untersuchten Patienten wider, wenn auch in unserer Studie mit kleinen Fallzahlen die initial aus dem SAPS II abzuschätzende Letalität in drei von vier Gruppen oberhalb der tatsächlichen Letalität lag. Grundsätzlich handelt es sich um eine schwerstkranken Patientenkollektiv mit deutlich eingeschränkter Prognose. Die in dieser Studie dargestellten Indikationen sind – wie eingangs erwähnt – mit Observationsstudien, Fallserien und -berichten in der Literatur belegt [4–12], es fehlen jedoch hochwertige randomisierte

Arbeiten [13]. Insgesamt sind die publizierten Studien – ausgehend von einer durchwegs hohen Krankheitsschwere – alle von relativ kleiner Fallzahl und mit Therapiestudien im intensivmedizinischen Kontext schwer vergleichbar. Die vorhandenen Daten der (wenn auch nicht hochkarätigen) Studien erscheinen gerade in diesen Extremsituationen von Schwersterkrankten vielversprechend. Schwere unerwünschte Wirkungen der Hämodosorptionstherapie sind (mit Ausnahme der Studie von Schädler und Kollegen, Thrombozytenabfall mutmaßlich aufgrund der Hämodosorption [15]) nicht beobachtet worden. Problematisch ist dabei sicherlich, dass die hohe Krankheitsschwere der Patienten die Wahrscheinlichkeit für Organdysfunktionen per se stark erhöht und damit das Erkennen Hämodosorptions-assoziiierter negativer Effekte gerade bei den geringen Fallzahlen erschwert. Das sich darstellende Dilemma besteht nun darin, dass der behandelnde Arzt am Bett akut eine Entscheidung treffen muss. Soll er einem Patienten diese Therapie bei oben genannter Datenlage und hohen Kosten zukommen lassen oder nicht?

Die potenziell partielle Refinanzierung der Hämodosorptionstherapie stellt dabei auch die Kliniken als „Profit Center“ ökonomisch vor die Entscheidung, inwiefern die Hämodosorptions-Therapie ohne hochkarätigen Studienbeleg angeboten und bei welchen Patienten sie durchgeführt werden sollte. Auch die gesellschaftliche ökonomische Debatte ist angemessen. Bei welchen Erkrankungen darf eine Therapie mit eingeschränktem Wirksamkeitsnachweis über öffentliche Mittel refinanziert werden? Schließlich gelten für ein Medizinprodukt nicht dieselben Anforderungen, die für eine dem Arzneimittelgesetz unterliegende neue Substanz gelten. In der hier vorliegenden Studie wurden Patienten mit Hämodosorption behandelt, die klinisch eine Hyperinflammation im Kontext von Sepsis und/oder extrakorporaler Zirkulation aufwiesen. Dabei lagen in unserer klinischen Betrachtung alleine die Relativgewichte in allen Gruppen im Median zwischen 8,6 und 11,5 auf

einem insgesamt hohen Niveau. Das potenzielle Delta der Refinanzierung (aktuell ca. 400 € pro 24 h Behandlung) relativiert sich dabei in Kenntnis der absoluten Höhe und Unschärfe der Vergütungskalkulation und Refinanzierung bei Hochkosten-Fällen.

Demzufolge erscheinen Kosten- und Refinanzierungsaspekte für oder gegen eine Hämodosorptionstherapie im kardiochirurgischen Kontext von hoher Krankheitsschwere und reduzierter Prognose nicht entscheidungsbestimmend zu sein.

Literatur

- Schetz M, Bein T: When more could be industry-driven: the case of the extracorporeal treatment of sepsis. *Intensive Care Med* 2019 Nov;45(11):1622–1625. DOI: 10.1007/s00134-019-05728-5
- Osterloh F: Gesundheitsreport: Ärztemangel, Kostendruck und Arbeitsverdichtung. *Deutsches Ärzteblatt* 2016;113:1748
- Kopp R, Wildenauer R, Marx G: Umsichtig & vernünftig handeln auf der operativen Intensivstation. *Anästhesiologie* 2020;61:466–471
- Träger K, Skrabal C, Fischer G, et al: Hemoadsorption treatment of patients with acute infective endocarditis during surgery with cardiopulmonary bypass – a case series. *Int J Artif Organs* 2017;40:240–249
- Träger K, Fritzer D, Fischer G, et al: Treatment of post-cardiopulmonary bypass SIRS by hemoadsorption: a case series. *Int J Artif Organs* 2016;39:141–146
- Datzmann T, Träger K: Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption. *J Thorac Dis* 2018;10:S653–s660
- Friesecke S, Stecher SS, Gross S, et al: Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs* 2017;20:252–259
- Träger K, Skrabal C, Fischer G, et al: Hemoadsorption treatment with CytoSorb((R)) in patients with extracorporeal life support therapy: A case series. *Int J Artif Organs* 2020 Jun;43(6):422–429. DOI: 10.1177/0391398819895287: 391398819895287
- Träger K, Schutz C, Fischer G, et al: Cytokine Reduction in the Setting of an ARDS-Associated Inflammatory Response with Multiple Organ Failure. *Case Rep Crit Care* 2016;2016:9852073
- Bruenger F, Kizner L, Weile J, et al: First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. *Int J Artif Organs* 2015;38:113–116
- Hetz H, Berger R, Recknagel P, et al: Septic shock secondary to beta-hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy. *Int J Artif Organs* 2014;37:422–426
- Kogelmann K, Jarczack D, Scheller M, et al: Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care* 2017;21:74
- Poli EC, Rimmele T, Schneider AG: Hemoadsorption with CytoSorb((R)). *Intensive Care Med* 2019 Feb;45(2):236–239. DOI: 10.1007/s00134-018-5464-6
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957–2963
- Schädler D, Porzelius C, Jörres A, et al: A multicenter randomized controlled study of an extracorporeal cytokine hemoadsorption device in septic patients. *Critical Care* 2013;17(Suppl 2):62.

Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.
Thomas Datzmann,
MBA**



Klinik für Anästhesiologie,
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm, Deutschland

Tel.: 0731 500 43022

E-Mail: thomas.datzmann@uni-ulm.de

ORCID-ID: 0000-0002-5808-1259