

27. Berliner Dialyseseminar
Berlin
06. Dezember 2014

Einsatz von Leberunterstützungsverfahren

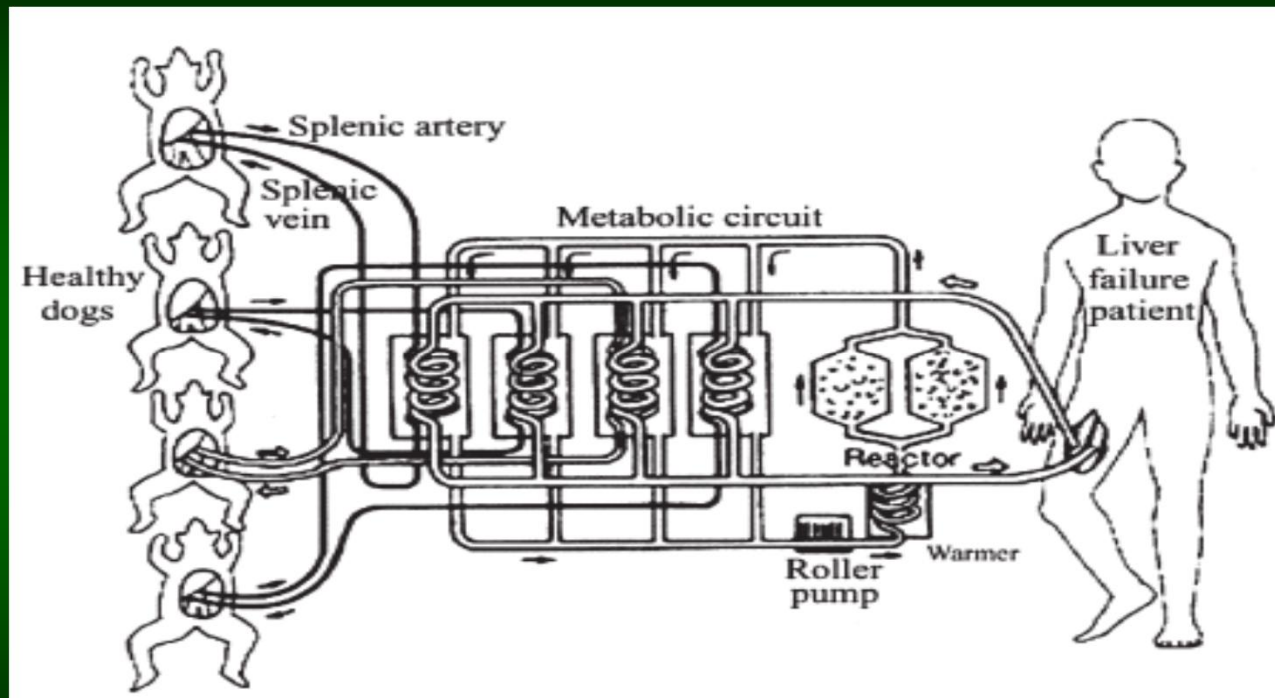
Steffen Mitzner

Universitätsklinikum Rostock
Klinik für Innere Medizin II / Sektion Nephrologie

Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren



Dialyse mit vier gesunden Hunden



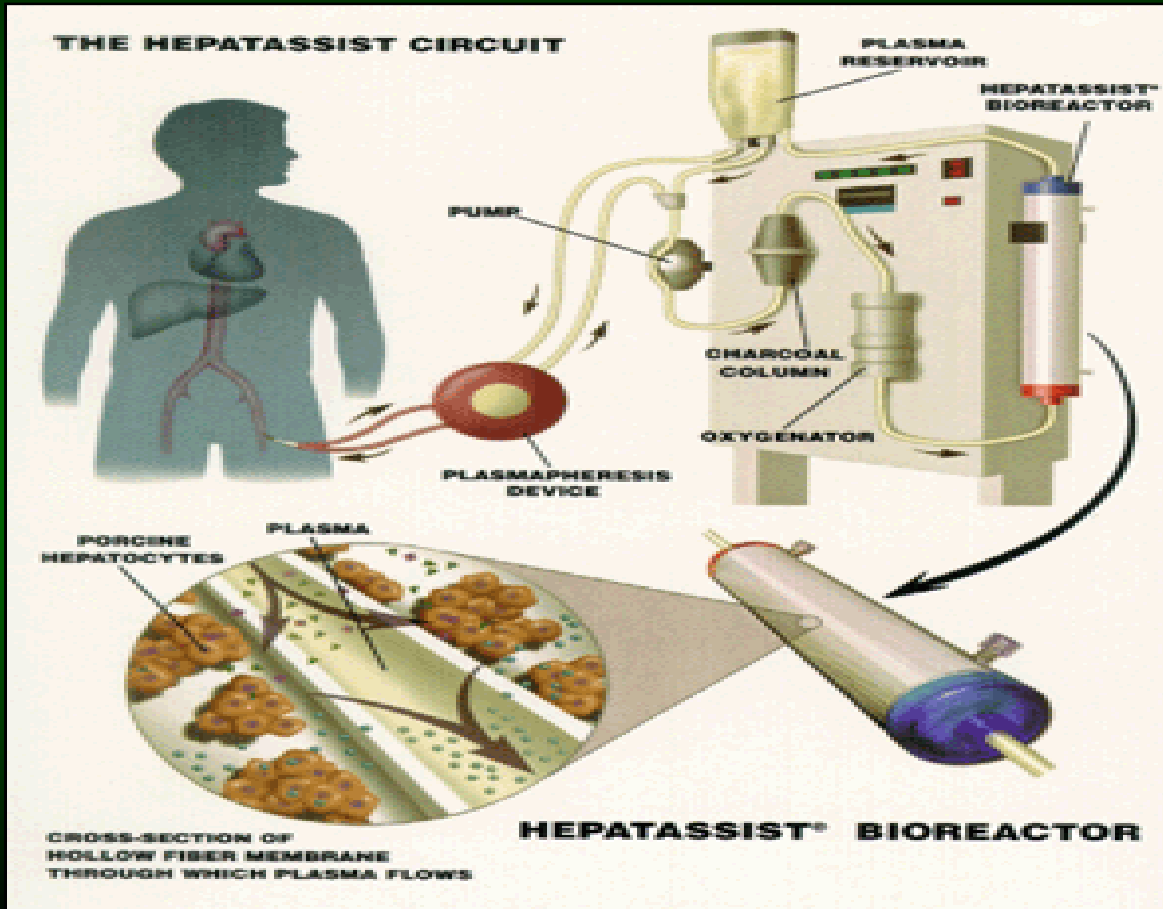
Hori et al. 1958

Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren

Anforderungen/Zielstellung

- Temporäre Übernahme ausgefallener Organfunktionen bei Patienten mit schwerem akuten oder akut dekompensiertem chronischen Leberversagen
- Ziel: Überbrückung zur Eigenregeneration oder zur Lebertransplantation
- Verfahren muß effektiv und sicher sein
- Einsatz muß jederzeit kurzfristig möglich sein
- Vernünftige Kosten-Nutzen-Relation
- Überzeugende Datenlage

Kombinierte nicht-biologische/biologische Verfahren



Das HepatAssist System

171 Patienten (147 FHF, 24 PNF) in RCT eingeschlossen
(BAL 85, Kontrolle 86)

30 Tage Mortalität (mit und ohne Ltx) BAL vs. Kontrolle:
71% vs. 62% (p=0.26)

30 Tage Mortalität ohne PNF: 73% vs. 59% (n=147, p=0.12)

Signifikante Risikoreduktion in der Subgruppe FHF+Ltx
insbesondere bei Paracetamol-induziertem Versagen

Albumin: Schlüssel-Transportprotein für leberpflichtige Toxine



Gallensäuren

Bilirubin

NO

Prostacycline

Indol/Phenol-

Metabolite

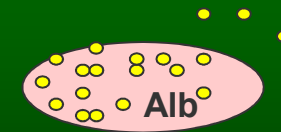
Toxische Fettsäuren

Thiole

Digoxin/Diazepam-

like Subst.

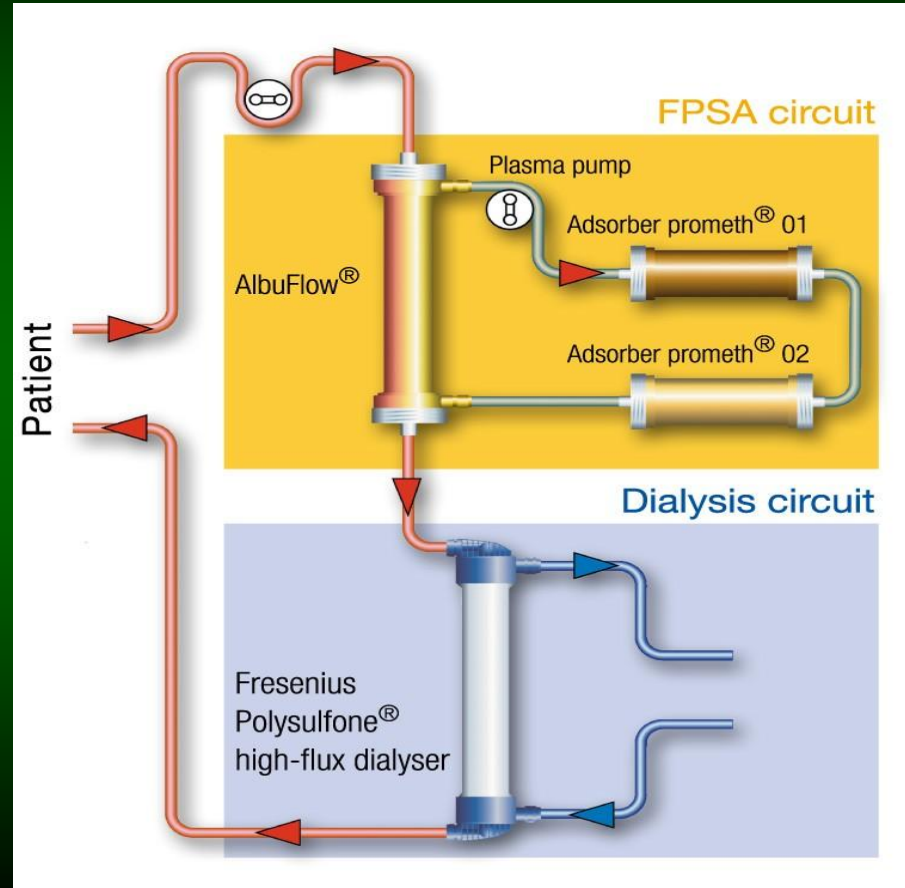
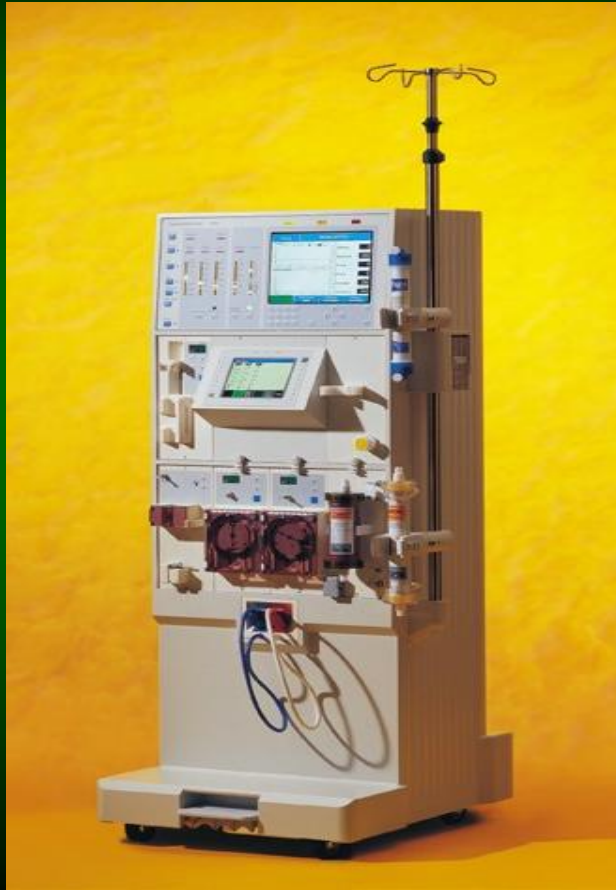
Fortgeschrittenes Leberversagen: Ein Problem reduzierter Transportkapazität ?



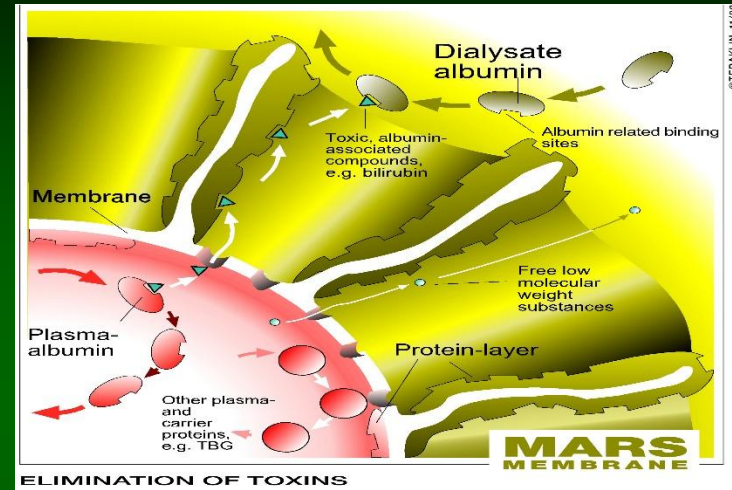
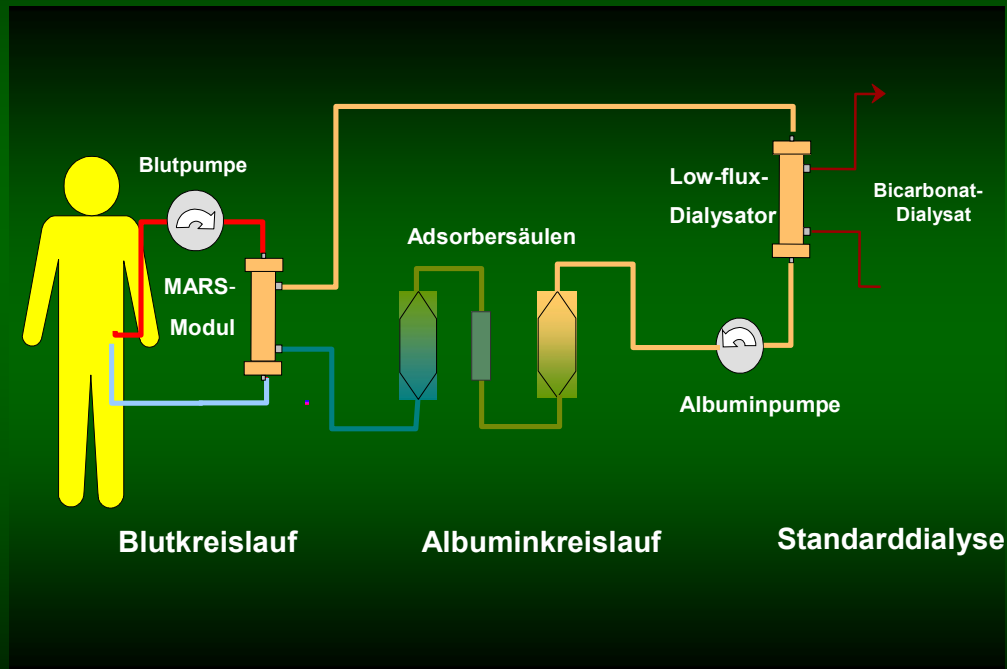
Albumin-Regenerierende Verfahren

- Albumindialyse
 - Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)
 - Single Pass Albumin Dialysis (SPAD)
- Albuminseparation
 - mit adsorptiver Reinigung (FPSA)/ Prometheus)

Prometheus- System (Fractionated Plasmaseparation and –Adsorptionsystem (FPSA))



Albumindialyse MARS



MARS- Kontrollierte klinische Studien

INDICATION	n	INCLUSION	STATUS	REFERENCE
HRS and RRT	13	AoCLF, HRS Typel	Completed	Liver Transpl 2000
AoCLF	24	AoCLF, Bili > 20mg/dL	Completed	Hepatology 2002
Acute Liver Failure	13	HyperALF; HE III/IV	Completed	Liver Transpl 2003
AoCLF in alcoholic liver disease	16	AoCLF, Bili>15mg/dL, HE ≥ II°, HRS	Completed	Liver Transpl 2004
Hypoxic liver failure post LOF	40	Hypoxic LF, Bili > 8mg/dL	Completed	ASAIO J 2004
Hepatic encephalopathy	70	AoCHF, HE III/IV FDA controlled	Completed	Hepatology 2007
ALF (FULMAR-trial)	110	ALF (French criteria)	Completed	AASLD 2008
AoCLF with hyperbili + HE/HRS (MARS-RELIEF)	230	AoCLF, Bili > 5mg/dL + HE ≥ II° or HRS	Completed	Hepatology 2013

Albumindialyse MARS- Klinische Effekte

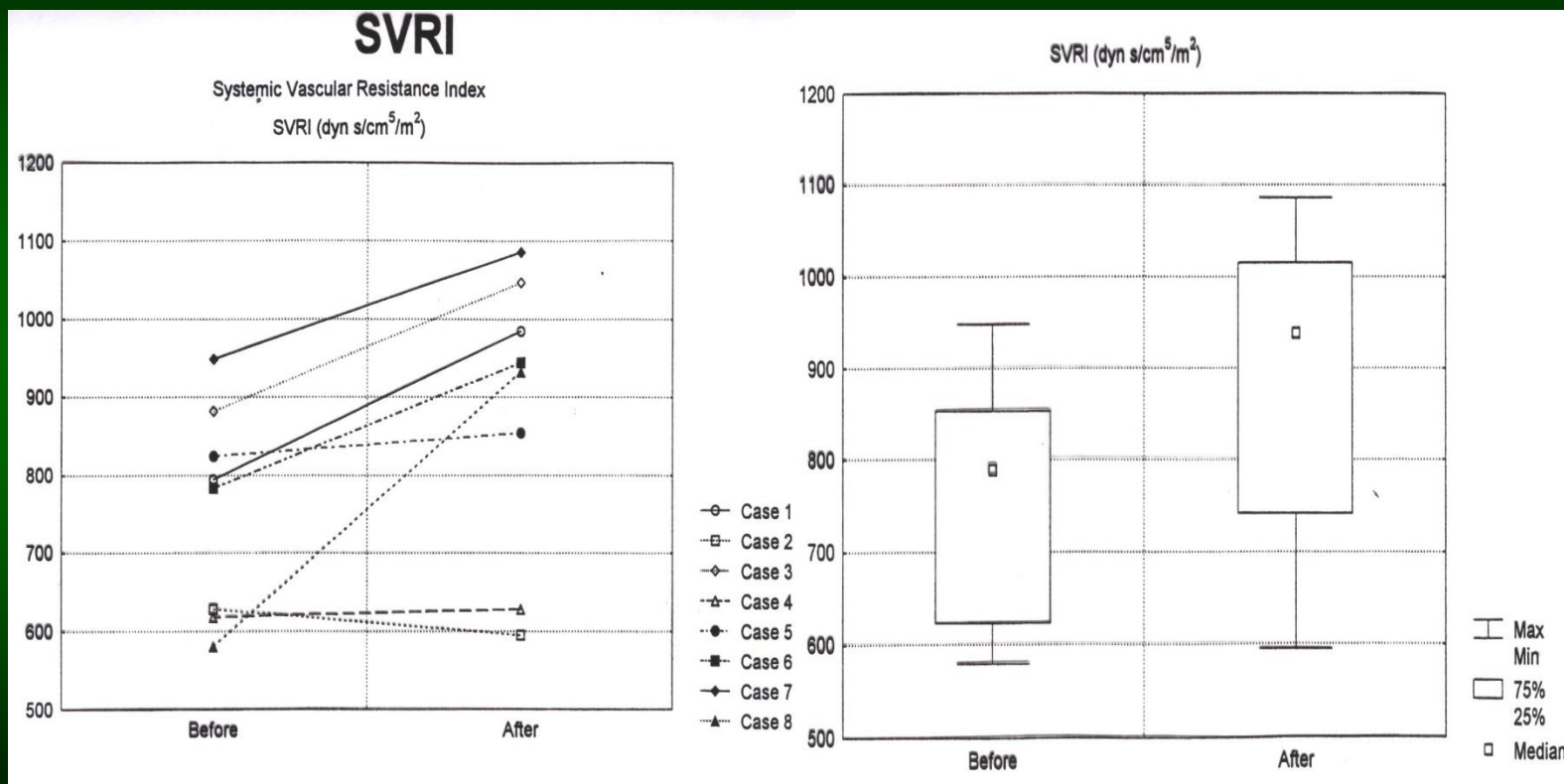
Zusammenfassung

- Kardiovaskuläres System (SVRI ↑, MAP ↑)
- Hirnfunktion (HE ↓, ICP ↓)
- Nierenfunktion (Urinausscheidung ↑, Kreatinin ↓)
- Leberfunktion (PDR ICG ↑, Synthesemarker)
- QOL (Pruritus ↓, Schwäche ↓)

Indikationen für die Leberunterstützungstherapie

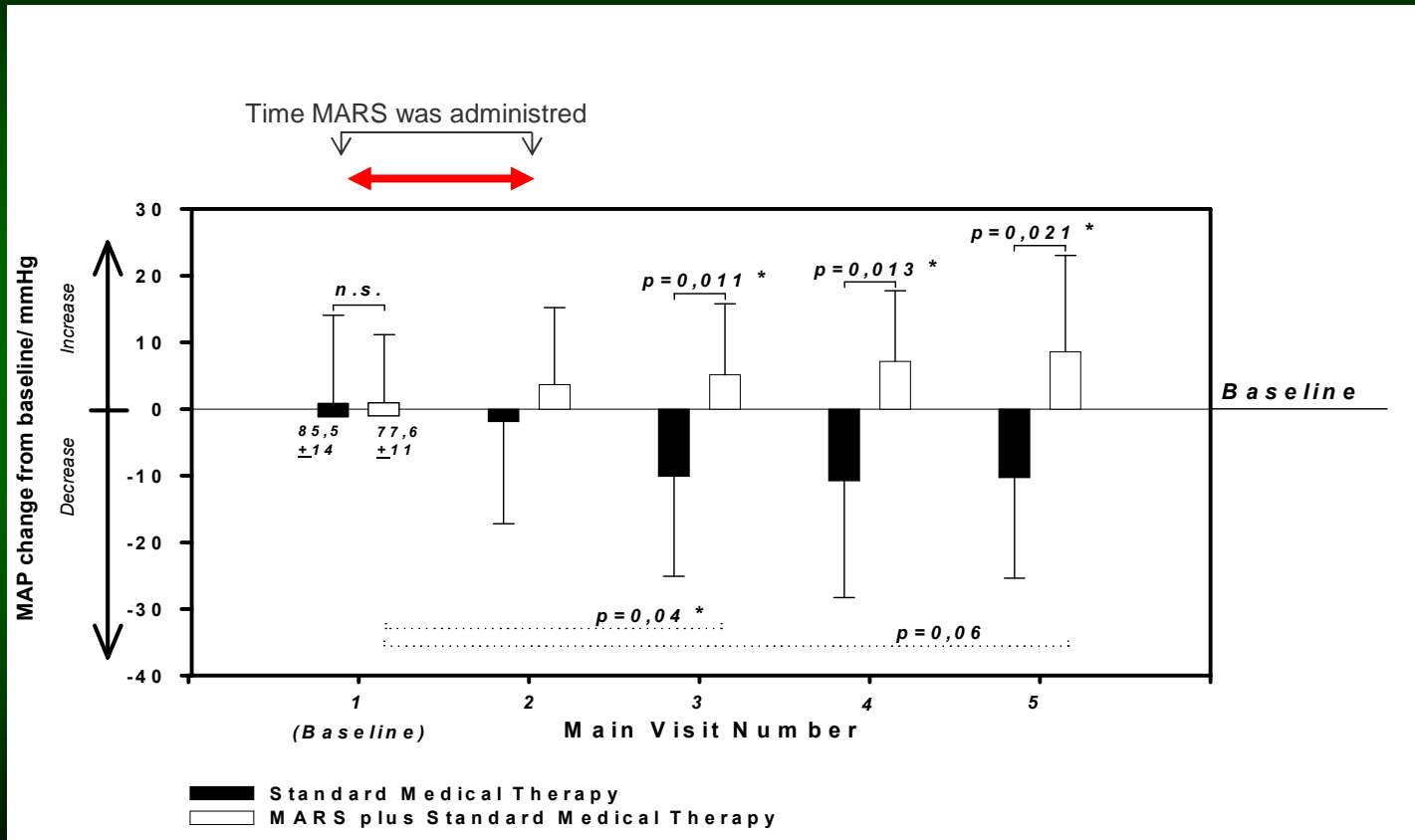
- Leberversagen mit Kreislaufversagen
Hyperdynamie Hypotonie

MARS: Impact on hemodynamics in Acute Decompensation of Chronic Liver Failure



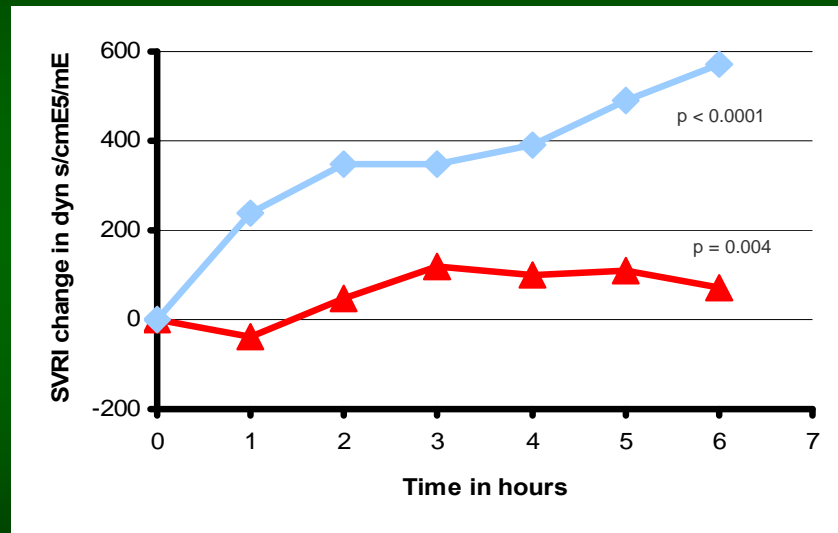
Schmidt L.E. et al, Liver Transpl 2001;7:709-12

MARS in Acute Decompensation of Chronic Liver Failure Prospective randomized two- center trial

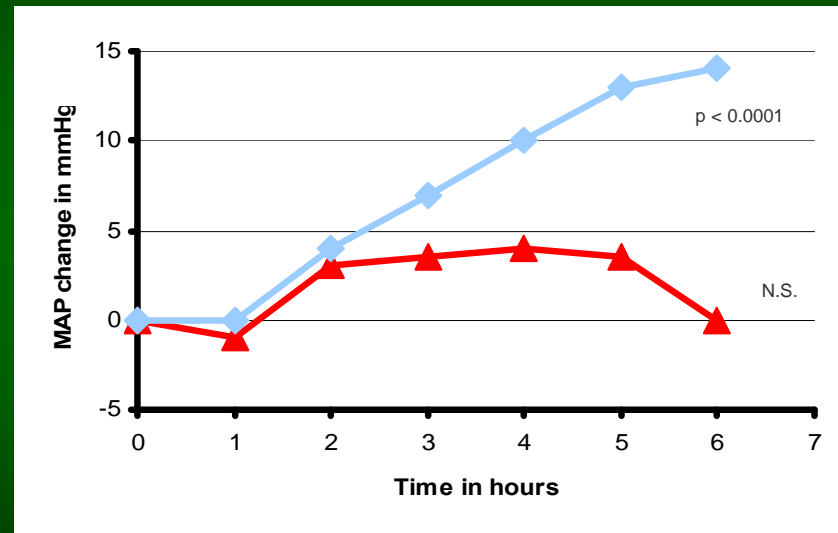


MARS bei Hyperakutem Leberversagen

SVRI



MAP

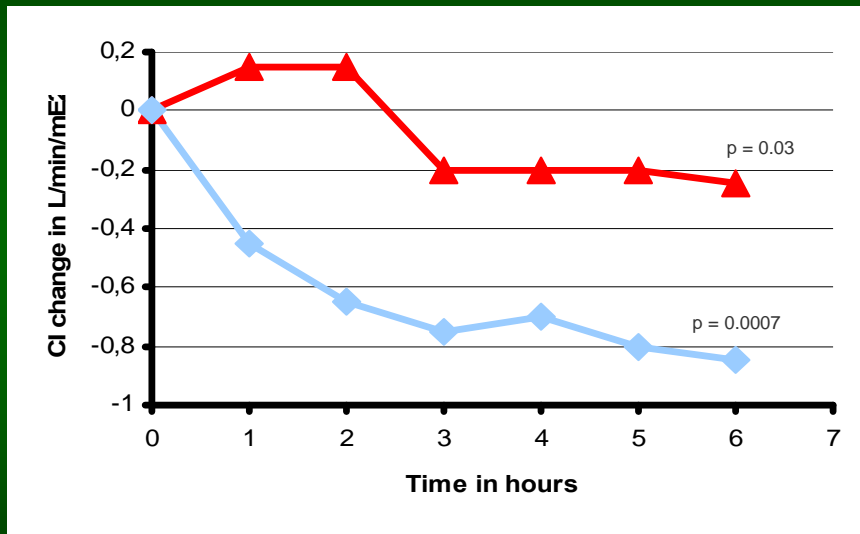


— Hypothermia

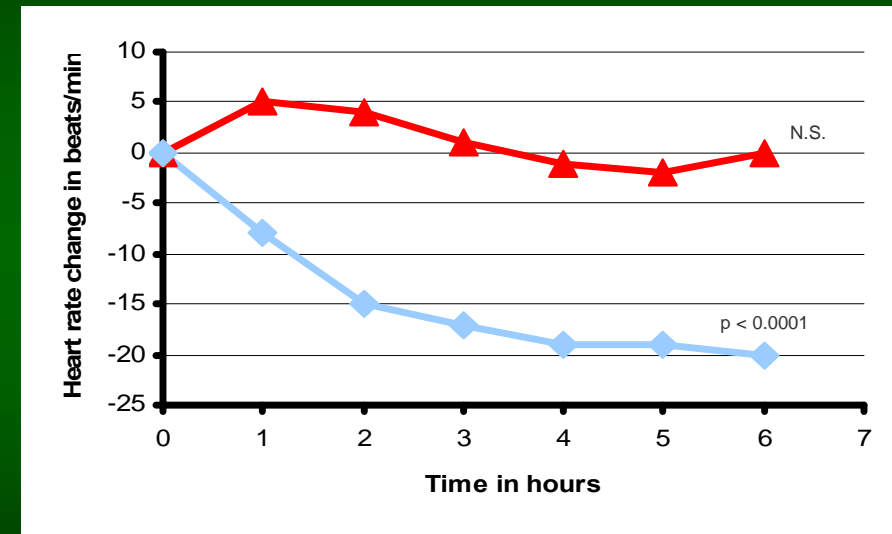
— MARS

MARS bei Hyperakutem Leberversagen

Cardiac index



Heart rate

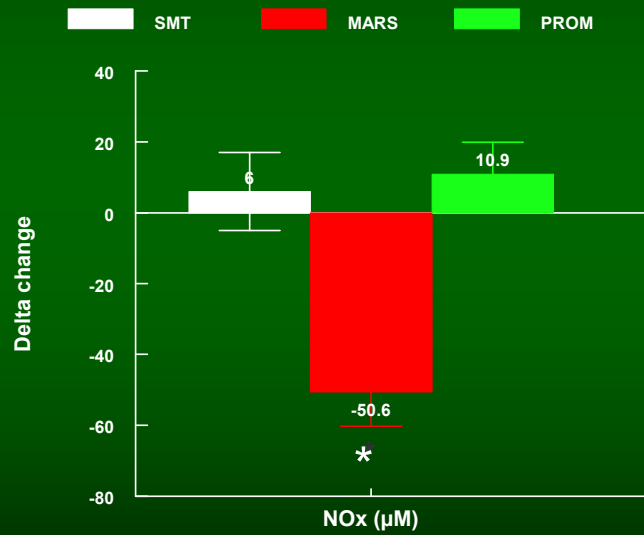


— Hypothermia

— MARS

Schmidt et al., Liver Transplantation 2003;9:290-297

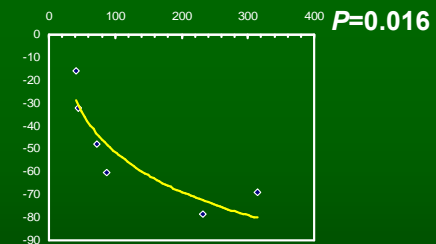
Liver support und endogene vasoaktive Substanzen Effekt auf Stickstoffmonoxid (NO)



* $P < 0.001$ vs SMT and PROM

Delta NOx (nM)

Delta SVRI (dyne.s.cm-5.m-2)



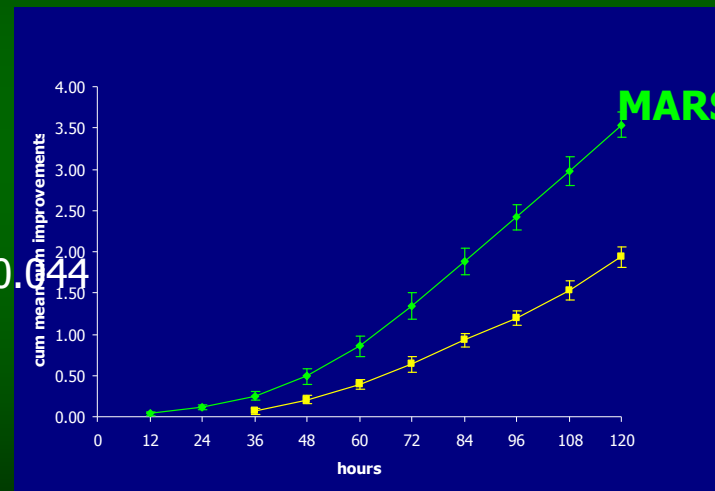
Indikationen für die Leberunterstützungstherapie

- Leberversagen mit
Hepatischer Enzephalopathie

MARS: Einfluß auf hepatische Enzephalopathie

n = 70

p = 0.44



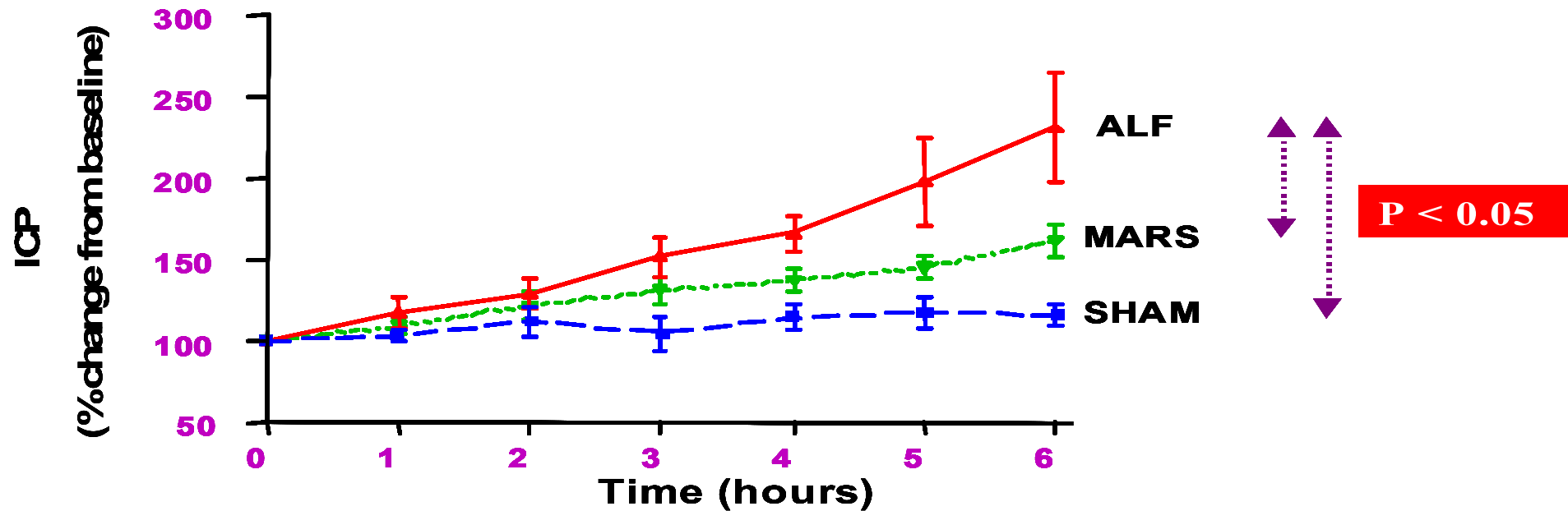
SMT

Indikationen für die Leberunterstützungstherapie

- Leberversagen mit erhöhtem intrakranielltem Druck (ICP)

MARS: Einfluß auf Intrakraniellen Druck

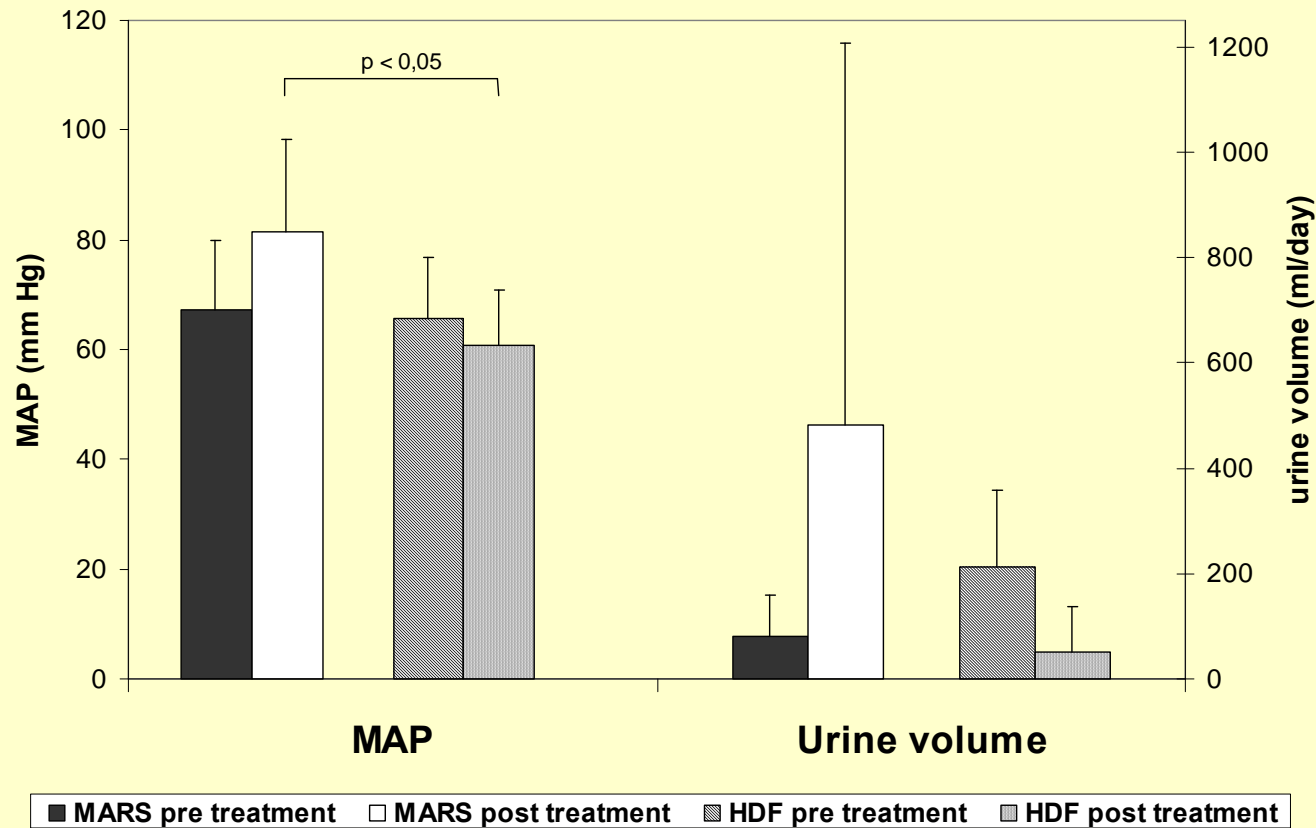
ALV Schweinemodel



Indikationen für die Leberunterstützungstherapie

- Leberversagen mit Nierenversagen
Hepatorenales Syndrom

MARS in HRS Type I: MAP and Urine volume

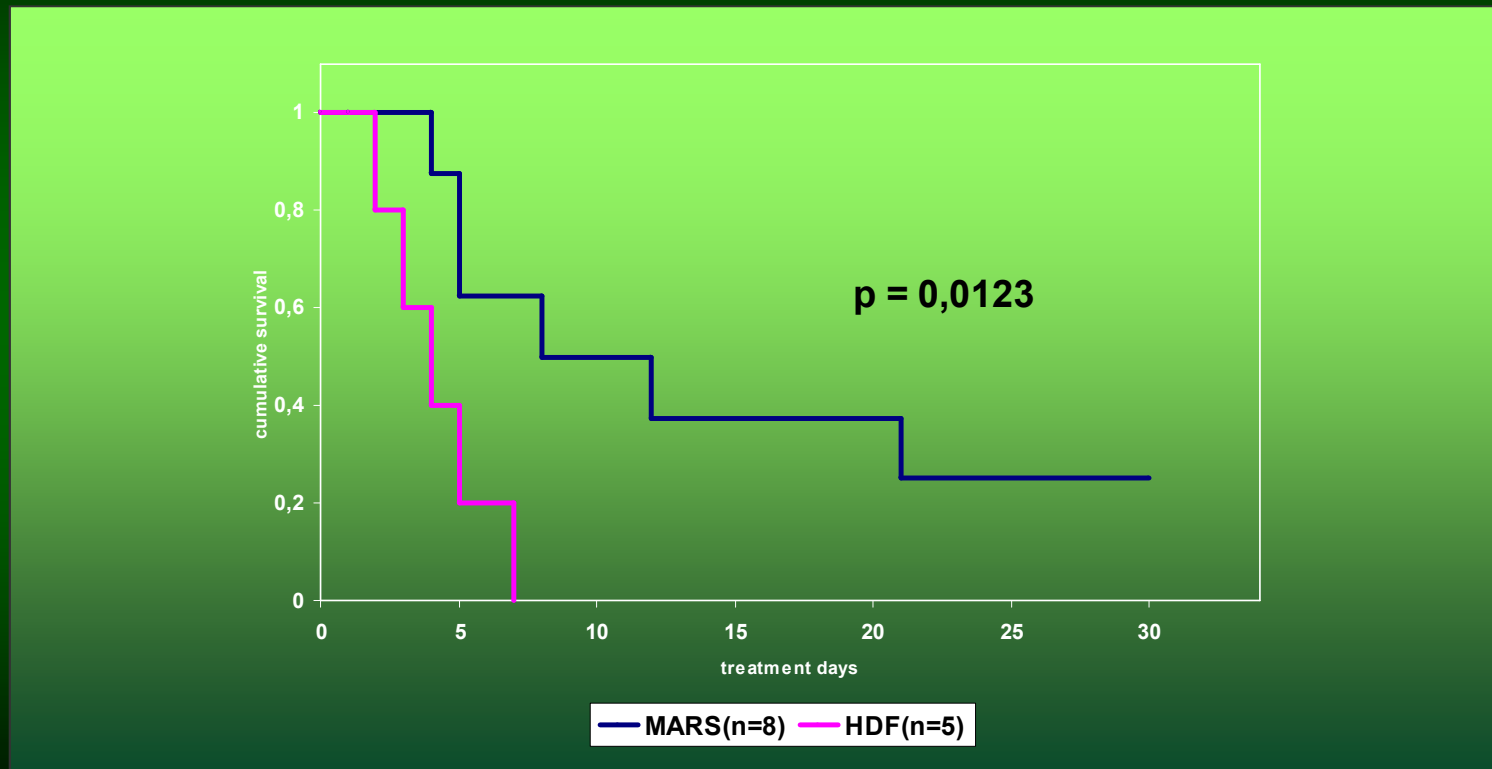


Indikationen für die Leberunterstützungstherapie

- Einfluss auf die Überlebensrate

MARS bei Hepatorenalem Syndrom

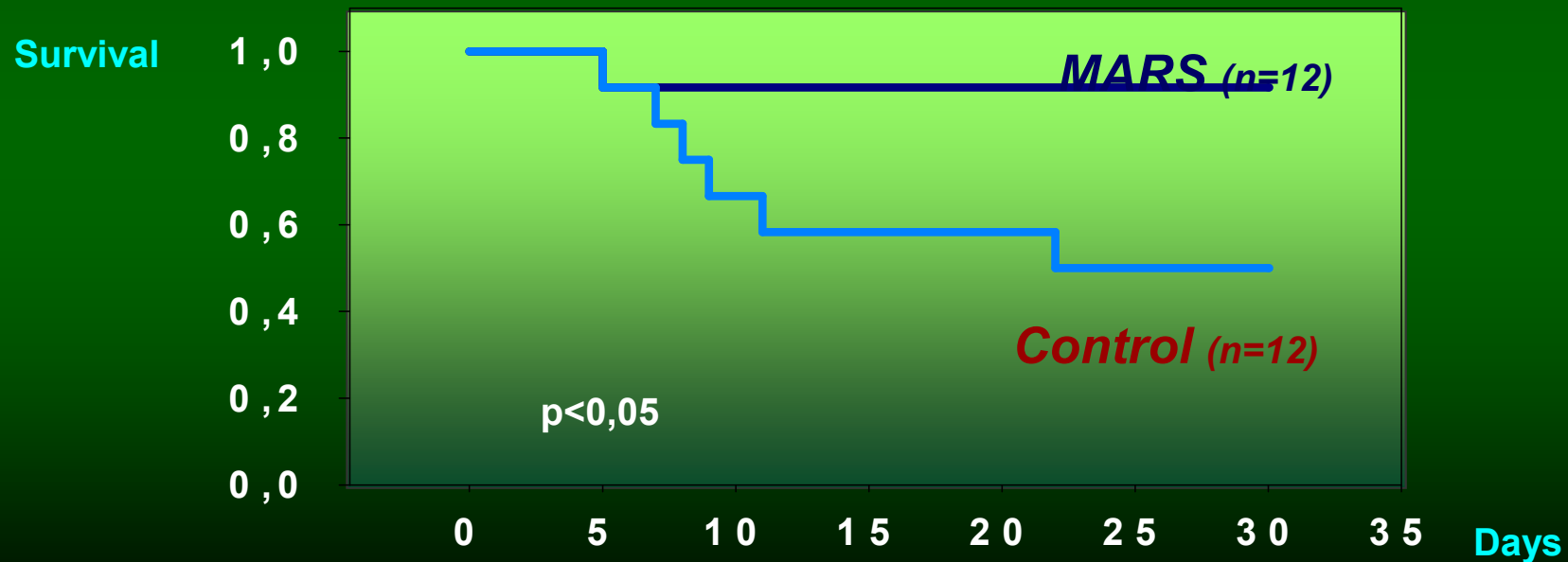
Überlebensraten



Mitzner S et al. Liver Transplantation 2000; 6: 277-86

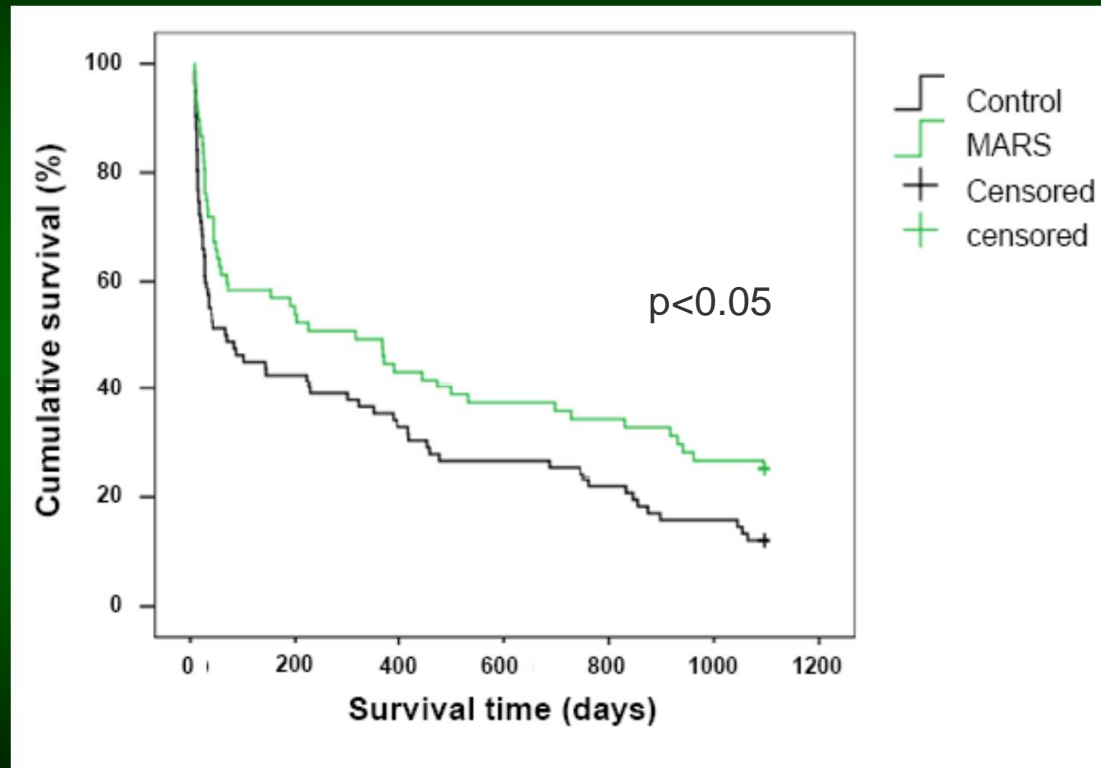
MARS Studie: Chronische Lebererkrankung mit akuter schwerer Verschlechterung

Survival rates



Heemann U et al. Hepatology 2002; 36: 949-58

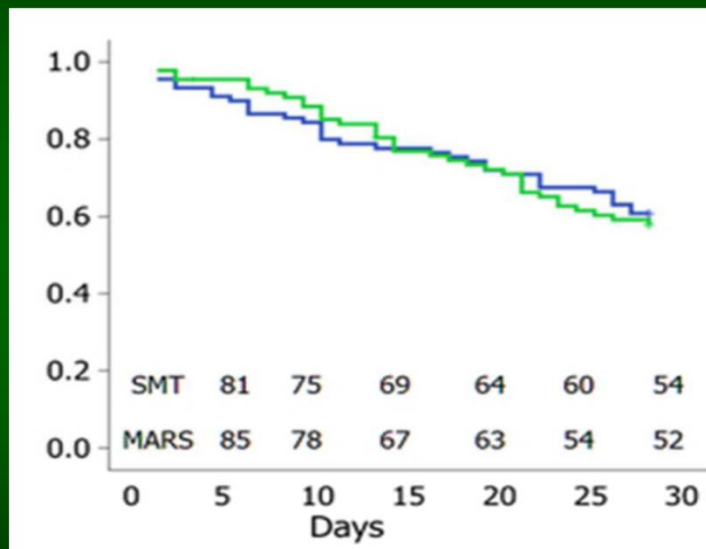
MARS in Acute alcoholic hepatitis: 3 year survival



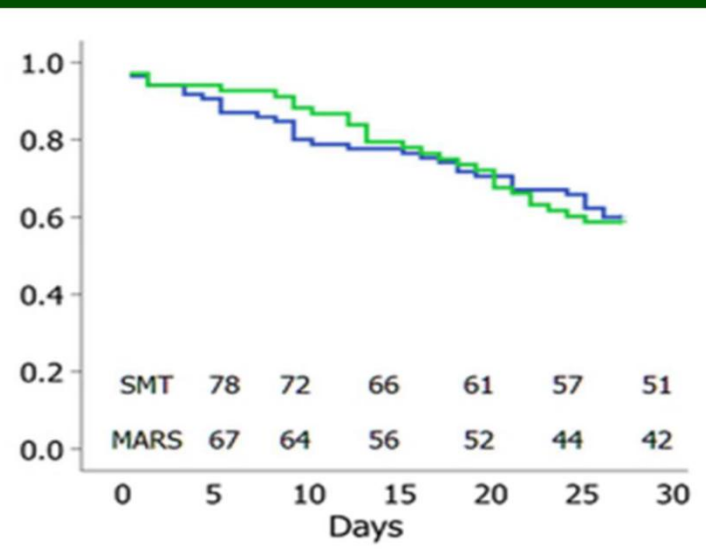
Hessel et al. Eur J Gastro Hepatol 2010

MARS-RELIEF-trial: Cumulative probability of 28day transplant-free survival

ITT

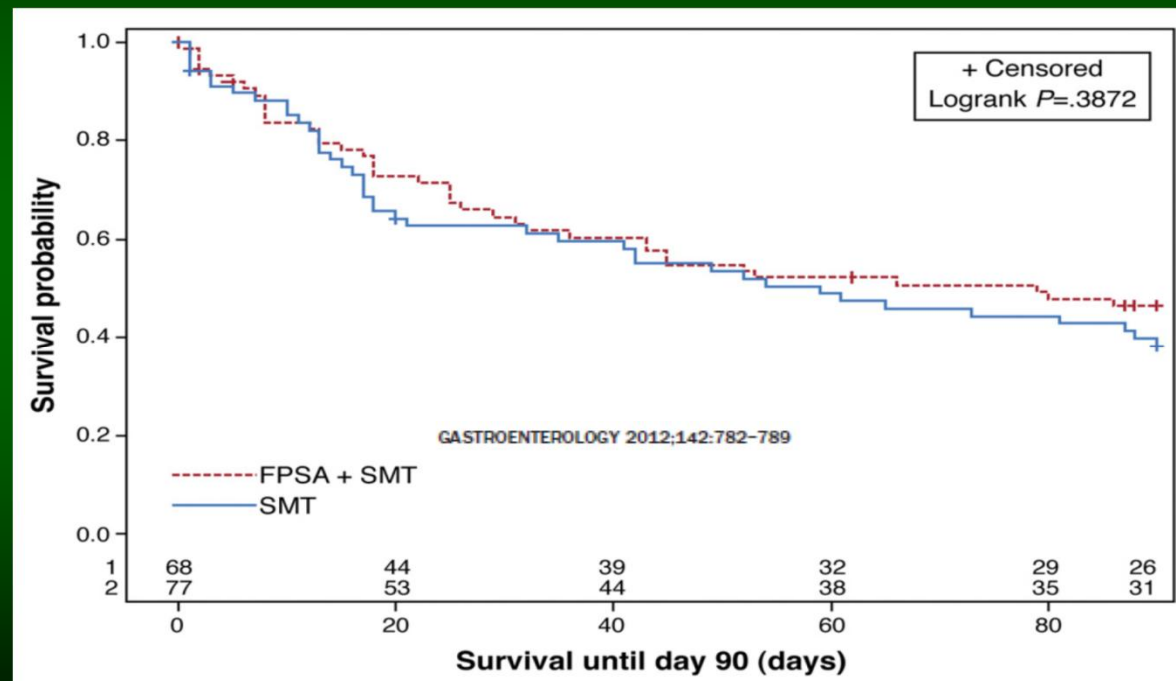


PP



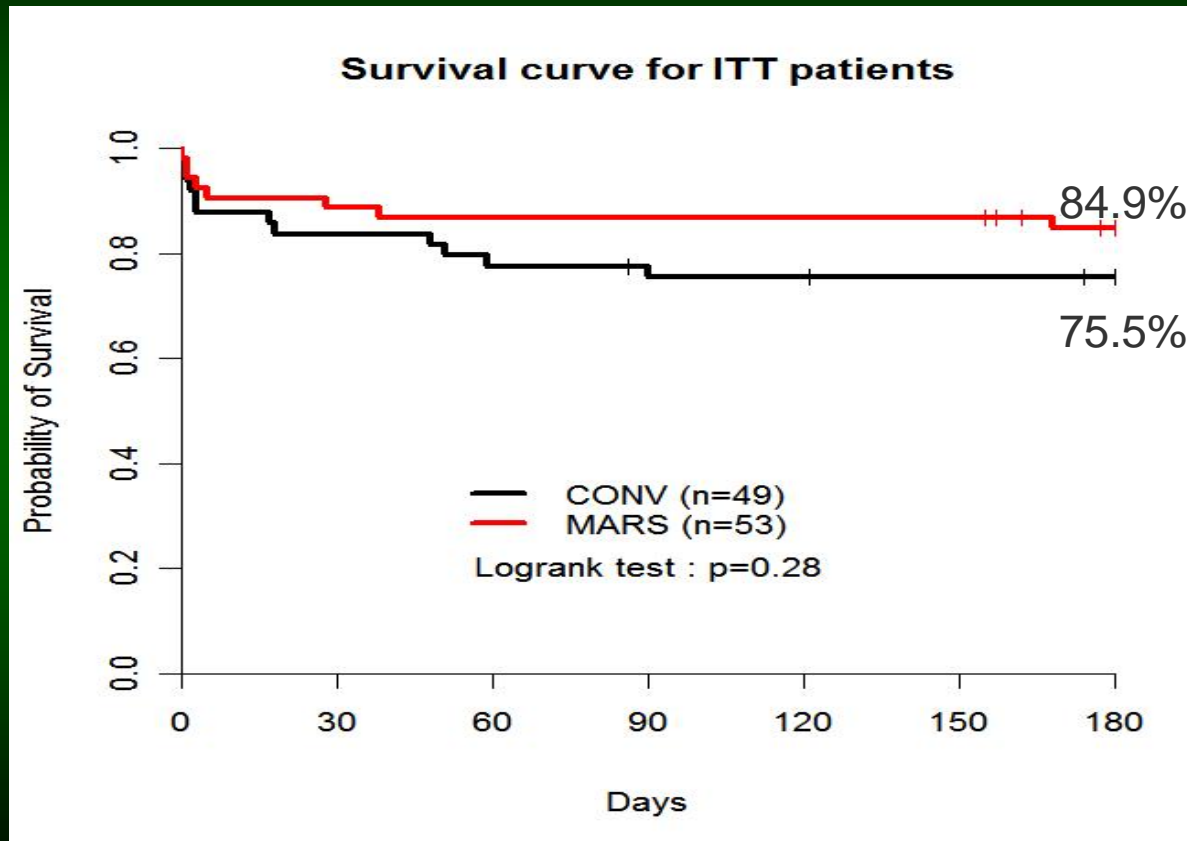
Green: MARS Blue: SMT

Prometheus-HELIOS-trial: Cumulative probability of transplant-free survival



Kribben A et al. Gastroenterol 2012;142:782-9

FULMAR-trial: Results of Primary endpoint 6 months patient survival (ITT analysis)



- 102 ITT patients
- 53 MARS
- 49 Controls
- Average time from LTx-listing to incision: 16,2 h

FULMAR-trial: Transplant free survival according to number of MARS'treatments

	0 to 2 sessions	≥ 3 sessions	p
MARS group (n=53)	3/39 pts (7.7%)	8/14 pts (57.1%)	0.0004
ITT whole group (n=102)	16/88 (18.2%)	8/14 pts (57.1%)	0.004

Zusammenfassung

In der letzten 15 Jahren hat es einen Boom bei der Entwicklung neuer Leberersatztherapien gegeben.

Verschiedene Systeme (biologische, nicht-biologische, gemischte) sind in der klinischen Erprobung.

Nichtbiologische Verfahren sind flexibel, schnell und einfach einsetzbar. Sie können sinnvoll zur Therapie von Pat. im Leberversagen beitragen.

Die Gruppe albumin-gebundener Toxine stehen im Focus der neuen extrakorporalen Entgiftungsansätze.

Die umfangreichste Datenlage gibt es gegenwärtig für das MARS-Verfahren.

Es ist allerdings bis heute bei keinem Verfahren gelungen, einen Überlebensvorteil in großen RCTs zu demonstrieren.