

Technische Universität München

II. Medizinische Klinik

des

Klinikums rechts der Isar, München

Single Pass Albumin Dialysis –

**Technik, Surrogatparameter und klinischer Verlauf von 32
Patienten in einer retrospektiven Datenanalyse**

Sebastian Philipp Bölch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genemigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. A. F. K. Umgelter
2. Univ.-Prof. Dr. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 18.07.2013 bei der Technischen Universität
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.06.2014 angenommen.

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	1
2. Verzeichnis der Abkürzungen	2
3. Einleitung	4
3.1. Leberversagen	4
3.1.1. Einführung	4
3.1.2. Akutes Leberversagen	4
3.1.3. Akut auf chronisches Leberversagen	8
3.2. Leberersatzverfahren	11
3.2.1. Bioartifizielle Leberersatzverfahren	11
3.2.2. Artifizielle Leberersatzverfahren	12
4. Problemstellung	15
5. Material und Methodik	16
5.1. Patientenrekrutierung	16
5.2. Technik und Aufbau der SPAD	16
5.3. Antikoagulation	21
5.4. Gesammelte Daten	22
5.4.1. Datengrundlage	22
5.4.2. Daten zu SPAD-Technik	22
5.4.3. Daten zur Effektivität und Sicherheit der SPAD-Behandlung	23
5.4.4. Daten bei Aufnahme	25
5.4.5. Daten zum klinischen Verlauf	27
5.5. Indices	27
5.5.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	28
5.5.2. Sequential Organ Failure Assessment	28
5.5.3. Model of Endstage Liver Disease	29
5.5.4. Daugirdas Quotient	29
5.6. Statistische Analyse	30
5.7. Runden	31
6. Ergebnisse	32
6.1. Technik der SPAD	32
6.2. Effektivität und Sicherheit der SPAD	35
6.2.1. Surrogatparameter der ACLF-Gruppe	35
6.2.2. Surrogatparameter der ALF-Gruppe	42
6.3. Klinischer Verlauf	46
6.3.1. ACLF-Gruppe	46
6.3.2. ALF-Gruppe	51
7. Diskussion	56
8. Zusammenfassung	74
9. Literaturverzeichnis	76
10. Anhang	82
10.1. Aufnahmescores	82
10.1.1. APACHE II	82
10.2.2. SOFA	84
10.2.3. GSC	85
11. Dankvermerk	86

2. Verzeichnis der Abkürzungen

ACLF	Acute on Chronic Liver Failure
ALF	Acute Liver Failure
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
aPTT	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit
BAL	Bioartifizielle Leber
Beh.	Behandlungseinheit
BMI	Bodymaßindex
BUN	Blood Urea Nitrogen
bzw.	beziehungsweise
CBF	Zerebraler Blutfluss
CCP	Zerebraler Perfusionsdruck
CVVHD	Continuous Venovenous Hemodialysis
CVVHDF	ContinuSous Venovenous Hemodialysis and Filtration
dl	Deziliter
ECLP	Extracorporal Liver Perfusion
EKs	Erythrozytenkonzentrate
ELAD	Extracorporal Liver Assist Device
engl.	Englisch
et al.	et altres
FFPs	Fresh Frozen Plasma Einheiten
FiO ₂	Sauerstofffraktion inspiratorisch
FPSA	Fractionated Plasma Separation and Adsorption
G	Milliarden
GCS	Glasgow Coma Scale
Ges. Bil.	Gesamtbilirubinkonzentration im Serum
h	Stunden
HE	Hepatische Enzephalopathie
HELLP-Syndrom	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count - Syndrom
HRS	Hepatorenales Syndrom
ICP	Intrakranieller Druck
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
ITS	Intensivstation
kDA	kilo Dalton
Krea.	Kreatininkonzentration im Serum
Kt/V	Dougirdas-Quotient
Kt/V sp	Dougirdas-Quotient single pool
l	Liter
ln	Natürlicher Logarithmus
MAP	Mean Arterial Pressure
MARS	Molecular Adsorbent Recirculation System
MELD	Model of End Stage Liver Disease
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MOV	Multiorganversagen

Abkürzungen

n	Anzahl
OLT	Orthotope Lebertransplantation
p	Signifikanzniveau
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck arteriell
Pat.	Patient
r	Korrelationskoeffizient
RR	Reduction Ratio
S.	Seite
s	Sekunden
s.u.	siehe unten
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
sog.	sogenannt
SPAD	Single Pass Albumin Dialysis
Thrombo.	Thrombozytenkonzentration im Vollblut
TKs	Thrombozytenkonzentrate
z.B.	zum Beispiel

3. Einleitung

3.1. Leberversagen

3.1.1. Einführung

Die Single Pass Albumin Dialysis (SPAD) soll die Entgiftungsfunktion der Leber des Patienten, vor allem im Hinblick auf neurotoxische und kreislaufwirksame Toxine, bis zur Regeneration der Leberfunktion unterstützen. Klinisches Ziel des Verfahrens ist eine Stabilisierung des Patienten bis zur Regeneration der Leberfunktion - „bridging to recovery“ - oder bei bestehender Transplantationsindikation die Überbrückung der Zeit bis zum Eintreffen eines Spenderorgans - „bridging to transplantation“.

Ein kritischer Funktionsverlust der Leber tritt klinisch im Wesentlichen in zwei Formen auf: Als akutes Leberversagen, englisch (engl.) Acute Liver Failure (ALF) (Polson J 2005; Stravitz 2008; Craig DG 2010) und als akut auf chronisches Leberversagen, engl. Acute on Chronic Liver Failure (ACLF) (Jalan R 2002; Sen S 2002) bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung.

3.1.2. Akutes Leberversagen

Das ALF ist definiert als schnell progrediente Verschlechterung der Leberfunktion mit dem Auftreten einer klinischen Trias von hepatischer Enzephalopathie (HE), Koagulopathie und Ikterus bei zuvor normaler Leberfunktion. Hierbei entwickelt sich die vollständige Symptomatik innerhalb weniger als 26 Wochen. Das ALF ist potentiell reversibel (Polson J 2005; Stravitz 2008; Craig DG 2010). In den USA wird eine Inzidenz zwischen 2000 und 2800 pro Jahr angegeben (Polson J 2005; Craig DG 2010).

Die häufigste Ursache einer akuten Schädigung des Leberparenchyms beim ALF im europäischen Raum ist mit 65% die Virushepatitis. Als zweithäufigste Ursache ist die Intoxikation mit Medikamenten (30%) zu nennen. Dabei ist die Acetaminophenüberdosis, welche im angelsächsischen Raum die Hauptursache des ALF darstellt, am häufigsten (Stravitz 2008). In der durch Hadem et al. veröffentlichten Multicenterstudie zum ALF in Deutschland war mit 32,1% das substanzinduzierte, nicht Acetaminophen assoziierte ALF am häufigsten. 23,9% der ALFs waren idiopathisch und in 21,1% der Fälle war die Ursache viral. Durch Acetaminophen waren 9,2% ausgelöst (Hadem J 2012). Genetische Defekte wie Morbus Wilson, vaskuläre Pathologien wie die Portalvenen-Thrombose und das Budd-Chiari-Syndrom oder Tumorerkrankungen können seltene Ursachen eines ALF sein.

Die Prognose des ALF ist ernst. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ohne orthotope Lebertransplantation (OLT) wird durch Lee et al. mit unter 15%, bei Hadem et al. mit 35% angegeben. Auch mit OLT wird von einer kurzzeitigen Überlebenswahrscheinlichkeit von nur 38% bis 65% ausgegangen (Polson J 2005; Hadem J 2012). Insgesamt wird eine Mortalität von 60 – 80% angegeben (McDowell Torres D 2010; Hadem J 2012).

Um die Notwendigkeit einer Transplantation, beziehungsweise (bzw.) die Wahrscheinlichkeit eines Überlebes ohne Transplantation abzuschätzen wurden unterschiedliche Prognoseparameter etabliert (Stravitz 2008).

Ein durch O'Grady et al. 1993 entwickelter Prognoseparameter ist das Intervall zwischen dem Auftreten des Ikterus und der Enzephalopathie. Danach wird das akute Leberversagen in hyperakutes, akutes und subakutes Leberversagen unterteilt. Die HE beginnt beim hyperakuten Leberversagen zwischen 0 bis 7 Tage nach Auftreten des Ikterus, analog dazu beträgt das Ikterus – Enzephalopathieintervall beim akuten Leberversagen 8 bis 28 Tage und beim subakuten Leberversagen 5 bis 26 Wochen. Das hyperakute Leberversagen hat trotz dem häufigsten Auftreten eines Hirnödems die beste Prognose. Zusätzlich lässt sich durch die Einteilung nach der Gruppe aus England und den Niederlanden ein Rückschluss auf die Ätiologie treffen: Diese ist beim hyperakuten zumeist die Acetaminophenüberdosis, das Hepatitis A Virus oder eine hepatische Ischämie. Beim akuten Leberversagen liegt die Ursache meist in einer Hepatitis B Virus Infektion oder an Medikamenten, welche nicht Acetaminophen sind. Das subakute Leberversagen ist meist durch Medikamente, ebenfalls außer Acetaminophen, oder eine unbekante Ursache ausgelöst (O'Grady JG 1993).

Weitere angewandte Prognoseindices sind die King's College Criteria, der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) und das Model of Endstage Liver Disease (MELD) (Craig DG 2010). Von den Prognoseparameter haben die Kings's College Criteria in der Praxis die weiteste Verbreitung gefunden. Diese setzen sich in Abhängigkeit einer Acetaminophen induzierten oder nicht Acetaminophen induzierten Ursache aus laborchemischen Parametern, dem Alter sowie dem Auftreten von Ikterus und Enzephalopathie zusammen. Den King's College Criteria wird die beste prognostische Adäquanz zugesprochen (Polson J 2005 (S. 1192); Craig DG 2010 (S. 352)).

Die klinische Manifestation des ALF ist initial mit Abgeschlagenheit und Übelkeit sehr unspezifisch. Der Ikterus ist häufig das erste leberspezifische Symptom und geht der HE meist voraus.

Die häufigsten Komplikationen des ALF sind das Hirnödem, Sepsis und das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) sowie Blutungen (Stravitz 2008).

Bei der HE und konsekutiv dem Hirnödem kommt die entscheidende Rolle in der Pathophysiologie wohl dem Ammoniak zu. Da es in den geschädigten Hepatozyten nicht mehr suffizient metabolisiert werden kann, wird es in den Astrozyten des Gehirns zu Glutamin verstoffwechselt. Dies führt zu einer osmotischen Dysbalance der Astrozyten und konsekutiv zu einem Anschwellen der Zellen, was wiederum ein Hirnödem mit der Gefahr einer Hirnstammherniation mit sich bringt (sogenannte (sog.) Ammoniak-Glutamin-Hirnödeme-Hypothese) (Jalan R 2003; Craig DG 2010).

Patienten mit ALF sind für die erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Infektionen als Folge der hohen Pflegebedürftigkeit und multiplen immunologischen Defekten bekannt. ((Rolando N 2000 (S. 734)). Die immunologischen Defekte sind die reduzierte Aktivität von Makrophagen und Leukozyten, ein geschädigtes Komplementsystem und eine reduzierte Opsonierung. Häufigster Auslöser für das SIRS ist eine bakterielle Infektion, welche, bei Erregernachweis als Sepsis bezeichnet, in einem Acute Respiratory Distress Syndrom, einem akuten Nierenversagen oder in einem septischen Schock mit Multiorganversagen (MOV) enden kann (Rolando N 1990; Rolando N 2000; Jalan R 2003; Craig DG 2010). Das SIRS scheint eine aggravierende Rolle in der Ausprägung der HE einzunehmen (Sen S 2002 (S. 10)).

Ferner leiden die Patienten unter einer Koagulopathie. Im Mittelpunkt steht eine quantitative Reduktion und qualitative Dysfunktion der Thrombozyten sowie eine Verlängerung der Prothrombinzeit (Craig DG 2010).

Prinzipiell besteht die derzeitige Therapiestrategie beim ALF in der Behandlung des auslösenden Faktors und der supportiven Therapie der Endorganfunktionen bis eine spontane Regeneration der Leber eintritt, sog. „bridging to recovery“, oder ein verfügbares Spenderorgan eintrifft, sog. „bridging to transplantation“.

Da es für eine Reihe von auslösenden Faktoren initial eine spezifische Behandlungsoption gibt, kommt der Evaluation der Ätiologie des ALF eine entscheidende Rolle zu.

Tabelle 1: Beispiele der Ätiologie und entsprechende Therapie des ALF (Craig DG 2010)

<u>Ätiologie</u>	<u>Therapie durch</u>
○ Acetaminophen	N-Acetyl-Cystein
○ Amatoxin	Penicillin und Silibinin
○ Akute Hepatitis B	Lamivudine
○ HELLP-Syndrom und akute Schwangerschaftsfettleber	Entbindung
○ Herpes simplex Virus Infektion	Aciclovir
○ Morbus Wilson	Plasmapherese und D-Penicillamine

Dennoch verläuft das ALF trotz spezifischer Therapie häufig progredient, so dass der therapeutische Fokus auf der supportiven Therapie und der Behandlung der Komplikationen liegt.

Das Behandlungsziel der HE oder dem Hirnödem besteht in einer Erhaltung des physiologischen intrakraniellen Drucks (ICP) und eines ausreichenden zerebralen Perfusionsdrucks (CPP). Dies wird durch eine Reduktion des zerebralen Blutflusses (CBF) zum Beispiel (z.B.) durch Oberkörperhochlagerung beabsichtigt. Weitere Therapiestrategien den ICP positiv zu beeinflussen sind die intravenöse Gabe von Mannitol, hypertonischer Kochsalzlösung, Barbiturate, Indomethacinboli und Vasopressoren sowie die Sedation mittels Propofol, Hypothermie und Laktulose (Stravitz 2008; Craig DG 2010; McDowell Torres D 2010).

Die Sepsis ist die häufigste Todesursache bei ALF-Patienten. Obwohl die Therapieregime zwischen den Zentren unterschiedlich sind, haben diese als gemeinsame Basis eine sorgfältige Infektionsüberwachung mit Blut-, Sputum- und Urinkulturen sowie regelmäßige Röntgenaufnahmen des Thorax. Der Vorteil einer prophylaktischer Antibiose und der Darmdekontamination konnte bisher nicht belegt werden (Stravitz 2008; Craig DG 2010; McDowell Torres D 2010).

Trotz der häufig laborchemisch auffälligen Koagulopathie kommt es nur selten zu letalen Blutungskomplikationen. Daher wird allgemein nur bei aktiver Blutung zu einer Gabe von Substitutionspräparaten wie Fresh Frozen Plasma Einheiten (FFP) und Thrombozytenkonzentraten (TKs) geraten (Stravitz 2008; Craig DG 2010; McDowell Torres D 2010).

Gelingt keine Regeneration der Leberfunktion, so ist die einzige kausale Therapie die OLT (Stravitz RT 2009).

3.1.3. Akut auf chronisches Leberversagen

Das ACLF ist als kurzfristige Verschlechterung der Leberfunktion bei zuvor stabiler chronischer Lebererkrankung definiert. Trotz ähnlicher Klinik mit Ikterus, Koagulopathie, Nierenfunktionsstörung und HE lässt es sich auf Grund seiner partiellen Reversibilität von der chronischen Dekompensation bei terminaler Leberzirrhose abgrenzen. Aktuell werden zwei Arbeitsdefinitionen dieses erst in den letzten Jahren charakterisierten Syndroms verwendet: Eine Definition der Asia-Pazifischen Gesellschaft für Lebererkrankungen wurde durch Sen et al. geprägt: „Eine akute Verschlechterung der Leberfunktion über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen, normalerweise begleitet von einem vorangehendem Ereignis, welches zu einer starken Verschlechterung des klinischen Status mit Ikterus, HE und/oder hepatorenalem Syndrom (HRS) bei einem hohen Sequential Organ Failure Assessment- (SOFA)/APACHE II-Wert führt (Sen S 2002 (S. 6); Graziadei 2011 (S. 24)). Parallel gibt es eine Definition einer europäischen Arbeitsgruppe: „Eine akute Verschlechterung einer vorexistenten chronischen Lebererkrankung, meist im Zusammenhang mit einem auslösenden Ereignis und einhergehend mit einer erhöhten 3-Monats-Mortalität auf Grund eines MOV (Olson JC 2011(S.1864)). Die auslösenden Faktoren können in direkt hepatotoxische und indirekt leberschädigende unterschieden werden.

Tabelle 2: Ursachen eines akuten Leberversagen bei zuvor kompensiertem Leberschaden

<u>Direkt hepatotoxisch:</u>	<u>Indirekt leberschädigend:</u>
○ Virale Superinfektion	○ (obere) Gastrointestinale Blutung
○ Medikamente	○ Infekt/Sepsis
○ Exzessiver Alkoholkonsum	○ Hepatische Ischämie

Die Prognose des heterogenen ACLF ist nicht nur von der Restfunktion der Leber abhängig, sondern wird maßgeblich von der Beeinträchtigung anderer Organsysteme beeinflusst, von welchen Gehirn und Niere am häufigsten betroffen sind. Daher verschiebt sich der Einsatz von prognostischen Modellen, welche spezifisch die Leberfunktion widerspiegeln, wie der MELD-Score, zunehmend zu Prognoseindices, welche für kritisch kranke Patienten entwickelt wurden. Diese sind der APACHE II und insbesondere der SOFA (Sen S 2002; Cholongitas E 2006; Graziadei 2011).

Die Pathophysiologie des ACLF ist komplex und noch wenig verstanden. Ursprünglich wurden hauptsächlich nicht von der Leber entgiftete Toxine als Ursache des MOV betrachtet,

sog. „Toxin-Hypothese“. Die in diesem Zusammenhang angeschuldigten Giftstoffe sind überwiegend nicht wasserlöslich und sind deshalb im Serum an Albumin gebunden. Beispiele für derartige Toxine sind Merkaptane, Oxindole, Kupfer, Mangan, endogene Benzodiazepinagonisten, Bilirubin und Fettsäuren (Jalan R 2002). Gegenwärtig werden komplexere Mechanismen des ACLF untersucht. Hierbei sind die bakterielle Translokation wegen der bei portaler Hypertension erhöhten mukosalen Permeabilität im Gastrointestinaltrakt, inflammatorische Reaktionen, eine hierdurch weiter gestörte hepatische Mikrozirkulation und in der Folge eine Zunahme der zirkulatorischen Dysfunktion des Gesamtorganismus in den Fokus gerückt. Auch in dieser Sichtweise spielen eiweißgebundene Toxine und andere Transmitter eine Rolle, wie zum Beispiel Endotoxin (z.B. Lipopolysaccherid) und Stickoxid (z.B. Stickstoffmonoxid) (Jalan R 2002; Thalheimer U 2005; Olson JC 2011; Tripodi A 2011).

„Klinisch manifestiert sich das ACLF durch eine Beeinträchtigung aller Organfunktionen, vornehmlich aber des Kreislaufs, des Gehirns, der Nieren und der Leber“ (Sen S 2002 (S. 6)). Der Funktionsverlust der Leber zeigt sich in einer Reduktion der entgiftenden Funktion mit Hyperamoniämie und Hyperbilirubinämie, welche sich als HE und Ikterus manifestiert. Die Reduktion der hepatischen Syntheseleistung mit Hypoalbuminämie manifestiert sich klinisch durch Aszites und Ödembildung. Ferner besteht bei chronischer Lebererkrankung eine balancierte Gerinnungsstörung, die anhand der etablierten Globalparameter wie aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) und Thromboplastinzeit als Einschränkung der Gerinnungsfähigkeit imponiert.

Die balancierte Gerinnungsstörung manifestiert sich aber nicht in einem erhöhten Blutungsrisiko. Neuere Studien zeigen sogar ein erhöhtes thrombogenes Potential des Hämostasesystems (Feys HB 2007). Dieser scheinbare Widerspruch ist in der Tatsache begründet, dass es durch die chronische Lebererkrankung nicht nur zu einer Verminderung der meisten prokoagulatorischen sondern auch der antikoagulatorischen Faktoren wie Antithrombin und Protein C kommt. Gleichzeitig finden sich bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung typischerweise ein kompensatorisch erhöhter Plasmaspiegel und eine verminderte Inhibierung des von Willebrandt Faktors durch die Plasma-Metalloprotease ADAMTS13 (Feys HB 2007; Tripodi A 2011).

Eine z.B. inflammatorisch bedingten Aktivierung des Gerinnungssystems kann auf Grund der insgesamt reduzierten Faktorenproduktion rasch zu einer in Form von Blutungen manifest werdenen Verbrauchskoagulopathie führen (Amitrano L 2002; Thalheimer U 2005). Die daraus resultierende Blutungsneigung kann durch eine inflammatorisch bedingte Abnahme

der bei zirrhotischen Patienten infolge des Hypersplenismus ohnehin reduzierten Thrombozytenzahl weiter begünstigt werden. Eine Gerinnungsaktivierung an Dialysemembranen, wie sie bei dem Molecular Adsorbent Resiculation System (MARS) und der SPAD eingesetzt werden, könnte bei zirrhotischen Patienten ähnliche Effekte haben.

Eine mit dem ACLF häufig assoziierte Organfunktionsstörung ist die HE. Diese unterscheidet sich allerdings im Hinblick auf die Pathophysiologie und Klinik bei Patienten mit chronischem Leberschaden von der HE bei Patienten mit ALF. Während bei den ALF-Patienten das Hirnödem und der erhöhte ICP im Vordergrund stehen, findet sich bei chronisch Leberkranken typischerweise ein breites Spektrum von neuropsychiatrischen Manifestationen, welche von verändertem Schlaf-Wach-Rhythmus bis hin zum Koma reichen. Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor beider Krankheitsbilder ist der wegen des Ausfalls des hepatischen Harnstoff-Zyklus erhöhte Ammoniakspiegel im Blut. Einerseits führt dabei die Hyperamonämie indirekt nach der Ammoniak-Glutamin-Hirnödem-Hypothese neben einem Hirnödem zu verschiedenen Änderungen in multiplen Neurotransmittersystemen. Andererseits deuten Tiermodelle daraufhin, dass die Hyperamonämie direkt neurotoxisch auf das zentrale Nervensystem wirkt, den Citratzyklus hemmt und die genetische Expression von neuronalen Rezeptorsystemen ändert (Jalan R 2003).

Der zirkulatorischen Dysregulation kommt beim ACLF eine besondere Bedeutung zu. Die Kreislauftsituation ist durch eine vaskuläre Hyposensibilität und Desensibilisierung gegenüber Vasokonstriktoren charakterisiert. Es wird vermutet, dass Stickstoffmonoxid als potenter Vasodilatator hierbei eine zentrale Rolle einnimmt. Neben der portalen Hypertension bei zirrhotischen Patienten führt dieser Mediator vermutlich zu einem vermehrten portsystemischen Shunting, einer arteriellen Vasodilatation der Splanchnikusgefäße und einem hyperdynamen Kreislauf mit der konsekutiven Unfähigkeit den mittleren arteriellen Druck (MAP) aufrecht zu erhalten (Jalan R 2002; Sen S 2002; Graziadei 2011)). Als kompensatorische Gegenreaktion werden über den Barorezeptorenreflex endogene Vasopressorensysteme (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, sympathisches Nervensystem, Vasopressin und weitere) aktiviert. Die zirkulatorische Dysfunktion manifestiert sich insbesondere an der renalen Strombahn. Die systemische Aktivierung von Vasopressorensystemen bedingt dort eine Vasokonstriktion der glomerulären Afferenzen und einem Abfall des Filtrationsdruckes. Die renale Perfusion wird zunehmend abhängig von renalen vasodilatatorischen Binnenmechanismen unter denen quantitativ am bedeutendsten der Effekt vasodilatatorischer Prostaglandine ist. Bei zunehmender Ausschöpfung dieser Mechanismen wird die renale Perfusion abhängig vom renalen Perfusionsdruck (Stadlbauer V

2008), weshalb schon kleine Erniedrigungen des MAP zu einem erheblichen Abfall des renalen Blutflusses führen (Sen S 2002 (S. 9)). Infolge eines Fortschreitens der zirkulatorischen Dysfunktion oder akuter zirkulatorischer Belastungen droht ein akutes Nierenversagen, das als hepatorenales Syndrom (HRS) bezeichnet wird.

Insgesamt produziert das ACLF sowohl als Folge der auslösenden Faktoren wie der Sepsis, aber auch durch die progrediente Verschlechterung der Leberfunktion einen proinflammatorischen Zustand, welcher über die hyperdynamische Kreislaufsituation mit der Unfähigkeit den MAP aufrecht zu erhalten in einem MOV mit infauster Prognose enden kann (Jalan R 2002).

Bisher gibt es neben der OLT keine spezifischen Therapiestrategien in der Behandlung des ACLF. Die Therapieansätze bestehen daher in der dem Versuch die Exazerbation des ACLF mit dem Auftreten der oben genannten Komplikationen und letztendlich dem Fortschreiten in ein MOV symptomatisch entgegen zu steuern. Der Infektbekämpfung kommt hierbei eine wichtige Rolle zu. Diese erfolgt zum einen durch Infektprävention zum anderen in der antimikrobiellen Behandlung eines Infekts oder der Sepsis (Benyoub K 2011). Durch den Einsatz von Vasokonstriktoren wird das Aufrechterhalten einer suffizienten Hämodynamik angestrebt. Dabei ist das Ziel speziell eine Vasokonstriktion der Splanchnikusgefäße zu erreichen (Jalan R 2002). Der Einsatz von Leberersatzverfahren begründet sich in der Idee der Leber durch Entlastung die Möglichkeit zur Regeneration zu geben und den hepatischen Funktionsverlust mit den daraus folgenden systemischen Komplikationen zu kompensieren.

3.2. Leberersatzverfahren

3.2.1. Bioartifizielle Leberersatzverfahren

Inzwischen wurde ein breites Spektrum an Leberersatzverfahren mit unterschiedlichen Strategien entwickelt. Hierbei werden bioartifizielle von artifiziellen Leberersatzverfahren unterschieden.

Die Vorläufer der bioartifiziellen Leberersatzverfahren nutzten tierische Lebern als Leberersatz für den Patienten. Der amerikanische Chirurg Ben Eiseman setzte 1965 eine porcine Leber zum extrakorporalen Leberersatz (engl. extracoporal liver perfusion (ECLP)) bei einer 34-jährigen Patientin mit dekompensierter Leberzirrhose ein. In den Folgejahren wurde das Therapieprinzip der ECLP auch mit Pavian- und allogenen Menschenlebern durchgeführt. In einer 2002 durchgeführten Meta-Analyse zur ELCP konnte gezeigt werden, dass Patienten von den Pavian- und Menschenlebern im Überleben einen signifikanten Vorteil gegenüber den Schweinelebern hatten (Pascher A 2002).

Die ECLP barg allerdings große mikrobielle und immunologische Risiken und benötigte einen großen strukturellen Aufwand, sodass die Weiterentwicklung in Richtung bioartifizieller Lebern (BALs) ging. Aktuelle BALs sollen sowohl die entgiftende als auch die synthetische Funktion der Leber übernehmen. Dabei werden die chemischen und physikalischen Prozesse zur Blutreinigung, wie sie auch beim rein artifiziellen Leberersatz angewandt werden, mit Bioreaktoren, welche xenogene oder allogene, immobilisierte Hepatozyten enthalten, kombiniert. Die am umfassendsten untersuchten BALs sind das HepatAssist und das Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) (Carpentier B 2009). Bei dem durch Demetriou et al. entwickeltem HepatAssist enthält der Bioreaktor kryokonservierte porcine Hepatozyten. Das Blut wird durch Plasmapherese getrennt und das Plasma nach Passieren eines Aktivkohlefilters und eines Oxygenators in den Bioreaktor geleitet. Im Bioreaktor fließt das Plasma durch ein semipermeables Hohlfasersystem, welches auf Grund der Porengröße zwar die Diffusion von Plasmabestandteilen zu den Hepatozyten erlaubt, das Übertreten von porcinen Zellen und Zellzerfallsprodukten aber verhindern soll (Demetriou AA 2004).

Das ELAD wurde durch Sussman et al. entwickelt und wird mit humanen Zellen einer Hepatoblastomazelllinie betrieben. Im Gegensatz zum HepatAssist wird Vollblut durch das Hohlfasersystem des Bioreaktors perfundiert, in diesem ultrafiltriert, über die Hepatoblastomazellen geleitet und anschließend wieder dem Patienten zugeführt (Ellis AJ 1996).

Trotz einzelner Erfolge in klinischen Studien finden die BALs bis heute keine breite Anwendung. Neben dem finanziellen und strukturellen Aufwand für eine kurzfristige Verfügbarkeit im klinischen Alltag, bereitet vor allem der Einsatz von Biomaterialien Schwierigkeiten eine langfristige Sicherheit nachzuweisen.

3.2.2. Artifizielle Leberersatzverfahren

Die ersten Versuche des artifiziellen Leberersatzes erfolgten Ende der 1950er Jahre durch eine Forschergruppe aus England: Kiley et al. versuchten durch Hämodialyse Ammoniak aus dem Blut ihrer Patienten mit Leberversagen zu eliminieren. Die Gruppe beschrieb zu ihrem Verfahren einen Rückgang der Enzephalopathie (Kiley JE 1958).

Eine bedeutende Entwicklung für den artifiziellen Leberersatz war die Hämoperfusion über einen Aktivkohlefilter durch Chang et al. 1972. Die Gruppe aus Newport, USA beschrieben die Eliminierung von wasserlöslichen Toxinen wie Ammoniak aus dem Blut des Patienten

mittels Aktivkohlefilter (Chang 1972). Aktivkohlefilter sind heute noch in den aktuellen Verfahren sowohl des artifiziellen als auch des bioartifiziellen Leberersatzes wiederzufinden. In den folgenden Jahren zeigten auch andere Filtermaterialien wie Polyacrylonitril eine Eliminierung von bei Leberversagen anfallenden Substanzen wie Ammoniak, Aminosäuren, proteingebundenen Anionen und Bilirubin (Gazzard BG 1974; Willson RA 1974; Opolon P 1976). Klinisch konnte eine Verbesserung der Bewusstseinslage festgestellt werden (Gazzard BG 1974; Opolon P 1976).

Auf Grund der Albuminbindung vieler beim Leberversagen für relevant erachteter Toxine wurden Albumindialyseverfahren wie das MARS und die SPAD, sowie das auf Albuminfiltration beruhende PROMETHEUS[®]-System entwickelt.

Das von der Firma Fresenius vertriebene PROMETHEUS[®]-System basiert auf dem Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA)-Verfahren in Kombination mit einer high-flux Hämodialyse. Bei der FPSA wird mit Hilfe eines speziellen Filters hochgradig selektiv das Albumin aus dem Blut des Patienten gefiltert. Anschließend wird das Filtrat in einem zweiten Kreislauf über spezielle Adsorbersäulen geleitet (Falkenhagen D 1999; Rifai K 2003). Das gereinigte Albumin aus dem Plasmakreislauf wird dann dem Blutkreislauf wieder zugeführt (Rifai K 2003).

Stange et al. entwickelten 1992 das erste rein artifizielle Verfahren der Albumindialyse. Die Gruppe aus Deutschland setzte der Dialyselösung Albumin hinzu, wodurch eine verstärkte Diffusion der albumingebundenen Toxine über die Dialysemembran in das Dialysat erreicht wurde (Stange J 1993). Diese Technik wurde zu dem heute verbreiteten MARS weiterentwickelt. Dabei wird das verbrauchte Dialysat an Aktivkohlefiltern und Harz-Adsorbentien aufbereitet und wiederverwertet. Das MARS ist bis heute das am weitesten verbreitete, artifizielle Leberersatzverfahren.

Parallel zum MARS entwickelte sich die SPAD. Bei der SPAD wird das Blut des Patienten mit Hilfe von Pumpen durch einen Dialysator aus einem semipermeablen Hohlfasersystem perfundiert. Gegenläufig zur Blutflussrichtung wird auf der Außenseite des Hohlfasersystems ein mit Albumin angereicherte Dialyselösung geleitet. Dabei ist je nach Einstellung der Perfusionsdrücke neben der Dialyse auch eine Ultrafiltration möglich. Nach Dialysatorpassage wird das Blut dem Patienten wieder refundiert. Das verbrauchte Dialysat wird im Unterschied zum MARS verworfen. Im Gegensatz zum MARS ist daher nur ein Filtersystem erforderlich. Durch den Albuminzusatz zur Dialyselösung können nun sowohl ungebundene Substanzen wie Ammoniak, Urea und Kreatinin, als auch albumingebundene Substanzen wie Bilirubin und Gallensäuren dem Blut des Patienten entzogen werden. Für

beide Systeme wurde *in vitro* eine ähnliche Reduktion der Blutkonzentrationen dieser Substanzen nachgewiesen (Sauer IM 2004). Für das MARS-Verfahren gibt es bereits viele Studien bezüglich der Sicherheit und laborchemischen Effektivität bei Patienten mit ACLF (Karvellas CJ 2009; Kortgen A 2009), allerdings wurde bisher kein langfristiger Überlebensvorteil nachgewiesen (Khuroo MS 2004; Wauters J 2011 (S. 9)). Nur wenige Studien erhoben bislang Daten bezüglich Effizienz, Sicherheit und klinischem Outcome zur Therapie des Leberversagens mit der SPAD.

4. Problemstellung

Die modernen Albumindialyseverfahren SPAD und MARS sind effektive *in vitro* - Techniken der Detoxifikation (Sauer IM 2004).

Daher könnte der artifizielle Leberersatz für die bridging – Strategien nach der „toxin-theory“ ein effektives Verfahren zur Blutreinigung bei Leberversagen sein (Stange J 1993; Wauters J 2011). MARS und PROMETHEUS[®] sind patentierte, plattformgebundene Verfahren. Die SPAD kann dagegen prinzipiell plattformunabhängig mit den auf einer Intensivstation (ITS) verfügbaren Mitteln durchgeführt werden. Eine klare Definition der Technik könnte die SPAD standardisieren und so zu einer prospektiven klinischen Evaluation und Weiterentwicklung beitragen. Die SPAD könnte damit langfristig eine Alternative zu den plattformgebundenen Verfahren des artifiziellen Leberersatzes darstellen.

Für MARS gibt es bereits viele, für PROMETHEUS[®] einige klinische Studien hinsichtlich der Surrogatparameter für Effektivität und Sicherheit. Bisher ist die SPAD kaum untersucht worden. Die meisten Erfahrungen mit SPAD beruhen auf *in vitro* - Studien und Case Reports (Kortgen A 2009).

Die SPAD könnte als Leberersatzverfahren das Potential haben, neben der herkömmlichen intensivmedizinischen Therapie den Patienten mehr Zeit bis zur spontanen Regeneration bzw. Transplantation zu geben. Dadurch könnte eine Senkung der hohen Mortalität des ALF und des ACLF durch eine Vermeidung von Komplikationen möglich sein. Durch eine vermehrte Regenerationenrate könnte der Bedarf an Spenderorganen gesenkt und die Risiken und Kosten einer Transplantation vermieden werden. Könnten Patienten mit ALF oder ACLF durch die SPAD in einem stabileren Zustand gehalten werden, könnte die Erfolgsrate der OLT erhöht werden.

Diese Dissertation am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München ist eine retrospektive Datenanalyse. Unsere Studie untersucht die Technik, die laborchemische Effektivität und Sicherheit der SPAD sowie die Verläufe der behandelten Patienten mit ACLF und ALF.

5. Material und Methodik

5.1. Patientenrekrutierung

Das Studienkollektiv wurde aus der Datenbank des Klinikums rechts der Isar München zusammengestellt. Für die Studie wurden alle von 1995 bis 2010 mit SPAD auf ITS behandelten Patienten ausgewählt. Die in diesem Zeitraum mit SPAD behandelten Patienten wurden an Hand der Dialyseprotokolle und einer prospektiv angelegten Datenbank identifiziert.

Einschlusskriterium für die Studie war die erstmalige Behandlung mit SPAD bei ALF oder ACLF.

Aus dem Studienkollektiv wurden die Patienten mit aktuellem Leberversagen und einer vorbekannten Lebererkrankung der ACLF-Gruppe, die Patienten ohne eine vorbekannte Lebererkrankung der ALF-Gruppe zugewiesen.

Patienten, welche wegen eines cholestatischen Pruritus behandelt wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

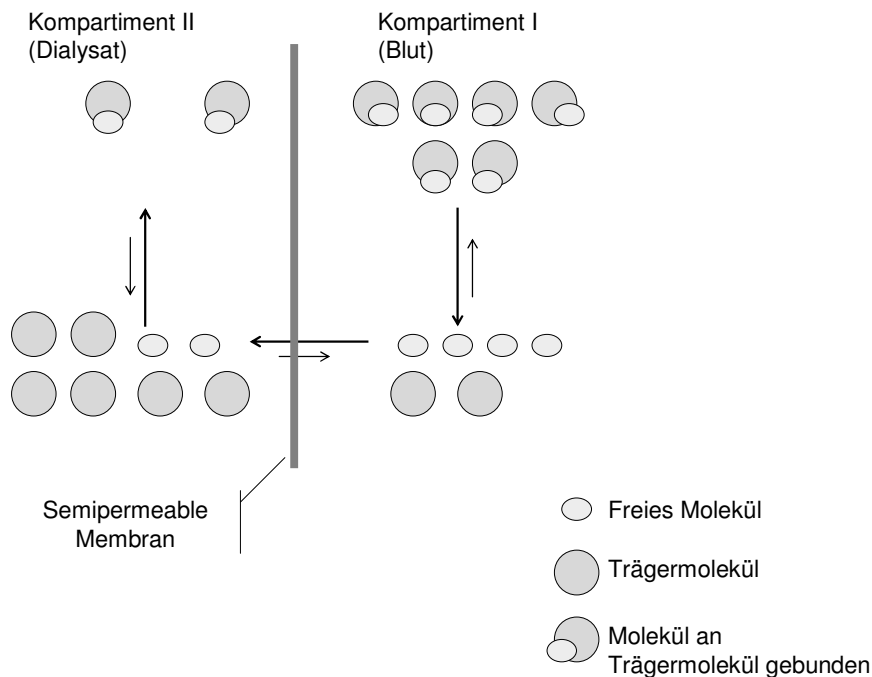
5.2. Technik und Aufbau der SPAD

Die SPAD ist ein Leberersatzverfahren, das nach dem Prinzip der kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (engl.: Continuous Venovenous Hemodialysis (CVVHD)) oder wahlweise Hämodiafiltration (engl.: Continuous Venovenous Hemodialysis and Filtration (CVVHDF)) funktioniert. Im Gegensatz zur konventionellen CVVHD und CVVHDF enthält das Dialysat bei der SPAD Albumin. Das Blut des Patienten wird hierbei durch einen Dialysator perfundiert, In diesem erfolgt ein Austausch von Molekülen zwischen dem Blut des Patienten und dem Dialysat durch Diffusion und Konvektion. Zusätzlich werden durch Adsorption dem Blut des Patienten Moleküle entzogen.

Als Diffusion wird jener Vorgang bezeichnet, der bei Vorliegen zweier unterschiedlicher Konzentrationen eines gelösten Stoffes in zwei Kompartimenten zu einem Konzentrationsausgleich führt. Die beiden Kompartimente sind durch eine semipermeable Membran getrennt. Die Diffusion erfolgt entlang des Konzentrationsgradienten - vom Kompartiment mit der höheren Konzentration (Kompartiment I) in das Kompartiment mit der geringeren Konzentration (Kompartiment II) (erstes Fick'sches Gesetz). Die treibende Kraft der Diffusion ist der Konzentrationsgradient der frei gelösten Stoffe. Dies gilt allerdings nur stark eingeschränkt für Stoffe, die an ein nicht membrangängiges Trägermolekül gebunden sind. Werden jedoch dem trägermolekülfreien Kompartiment II unbesetzte Trägermoleküle

hinzugefügt, können die Trägermoleküle bis zum Erreichen der Gleichgewichtskonstante zwischen besetzten Trägermolekülen zu freien Molekülen und unbesetzten Trägermolekülen die freien Stoffe binden. Folglich können die freien Stoffe aus Kompartiment I nachdiffundieren. Die Porengröße der Membran definiert die maximale Größe der diffundierbaren Stoffe (sog. cut-off-point). Membrangängig ist aufgrund des gewählten cut-off-points nur das freie Molekül, nicht aber das Trägermolekül. Es entsteht zum einen ein Fließgleichgewicht durch die Membran, zum anderen ein Gleichgewicht zwischen der Konzentration des unbesetzten Trägermoleküls und der Konzentration des frei gelösten Stoffes zu der Konzentration der besetzten Trägermoleküle in den Kompartimenten (Patzner JF 2nd 2003).

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Konzentrationsgleichgewichts



Um den Konzentrationsgradienten zwischen den gelösten Molekülen so lang wie möglich so groß wie möglich zu halten, ist die Flussrichtung in Kompartiment I und II gegenläufig (sog. Gegenstromprinzip). Bei der SPAD entspricht Albumin, als wichtiger Akzeptor für hydrophobe Substanzen im Blut, dem Trägermolekül. Die im Blut größtenteils an Albumin gebundenen Stoffe, welche sich beim Leberversagen anhäufen, sind beispielsweise aromatische Aminosäuren, Phenole, Ammoniak und das Gesamtbilirubin. Dem Kompartiment I entspricht im Aufbau der SPAD das Blut des Patienten (Kreislauf I), dem Kompartiment II

entspricht das Dialysat (Kreislauf II). Die Diffusion ist auch das Wirkprinzip der konventionellen Dialyse.

Bei der Konvektion passieren in Flüssigkeit gelöste oder an entsprechend kleine Trägermoleküle gebundene Stoffe die Membran in Abhängigkeit von einem hydrostatischen Druckgradienten und der Porengröße der Membran. Die membrangängigen, gelösten oder an Trägermoleküle gebundenen Stoffe gelangen mit der Flüssigkeit vom Kompartiment mit dem höheren hydrostatischen Druck in das Kompartiment mit dem niedrigeren hydrostatischen Druck. Im Aufbau der SPAD ist die Konvektionsrichtung frei wählbar. Die Effektivität der Konvektion ist abhängig von dem aus dem Kompartiment mit dem höheren hydrostatischen Druck entzogenen Flüssigkeitsvolumen (sog. Bruttoultrafiltration). Um ein hohes Filtrationsvolumen bei hämodynamischer Stabilität zu realisieren wird dem Kompartiment, aus welchem das Bruttoultrafiltrationsvolumen entzogen wird, vor oder nach der Filtrationsmembran Flüssigkeit zugeführt (Prä- bzw. Postdilution).

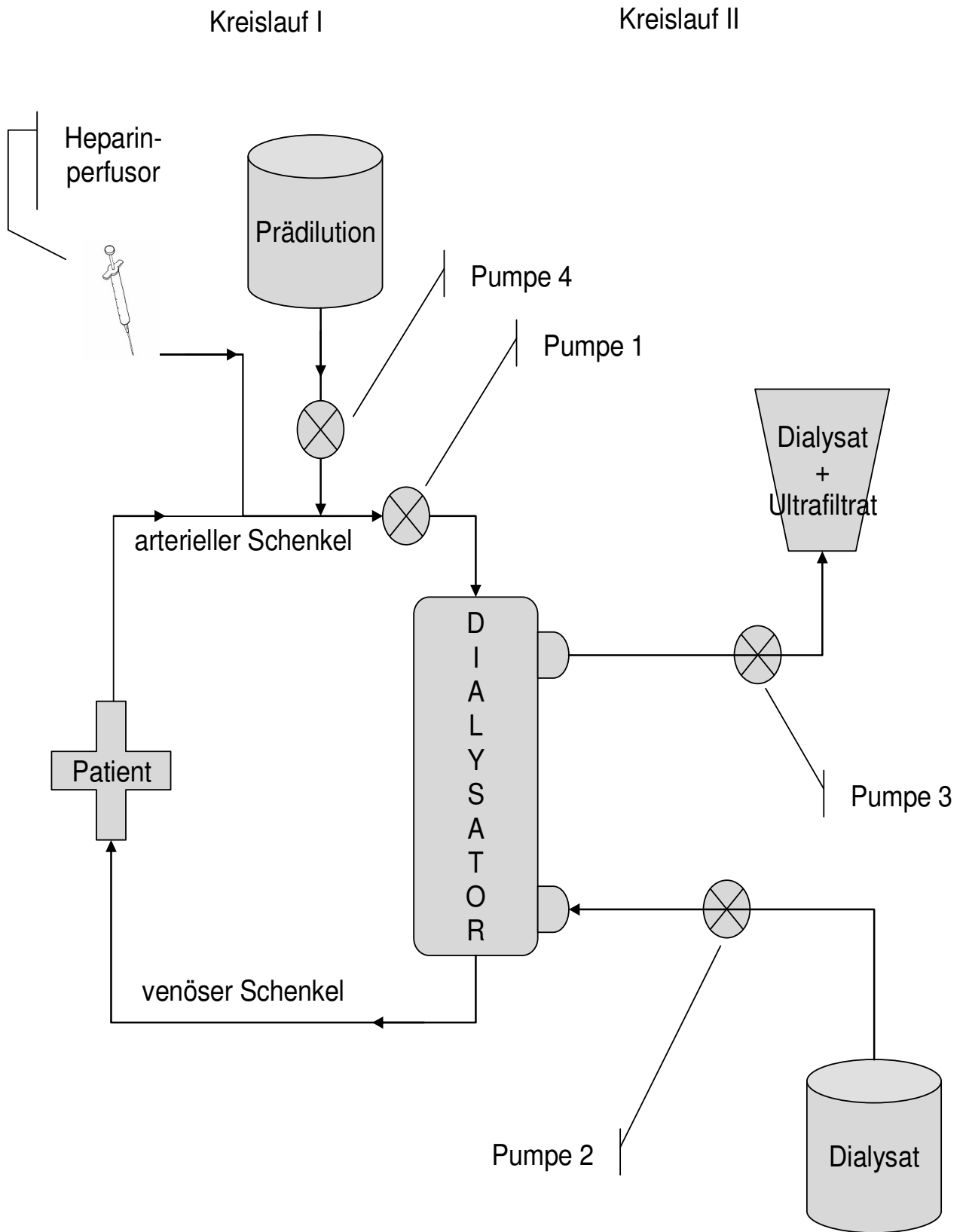
Ein dritter Weg, dem Blut Moleküle zu entziehen, ist die Adsorption. Die Stoffe werden von der Oberfläche der Dialysemembran adsorbiert, wenn es beispielsweise zu Interaktionen von positiven und negativen Ladungen kommt. Ausserdem kann die Interaktion durch van-der-Waals-Kräfte zur Adsorption führen. Die Adsorption von Stoffen soll bei der SPAD möglichst gering gehalten werden, da die hydrophoben Stoffe (Interaktion über Ladung) weniger, als das große Albumin (Interaktion über van-der-Waals-Kräfte) adsorbiert werden. Daher werden bei der SPAD in der Regel neutrale Dialysatoren, in unserer Studie aus Polysulfon, eingesetzt.

Bei der SPAD können in Abhängigkeit der verwendeten Dialysatoren und Einstellungen am Dialysegerät alle drei Mechanismen beeinflusst werden.

Die SPAD kann mit einem herkömmlichen Dialysegerät durchgeführt werden. Das System besteht aus zwei Kreisläufen. Wobei das Dialysatkompartiment streng genommen kein Kreislauf darstellt, da das verbrauchte Dialysat verworfen wird. Diese beiden Kreisläufe durchfließen einen Dialysator (siehe Abbildung 2, S. 20). In dem Dialysator sind die beiden Kreisläufe durch eine semipermeable Membran getrennt. In Kreislauf I wird das Blut des Patienten, getrieben von einer Rollerpumpe (Pumpe 1) im sog. arteriellen Schenkel, aus einem zentralvenösem Gefäßzugang durch den Kapillarfilter im Dialysator geleitet und nach Passage einer Luftfalle wieder venös über den sog. venösen Schenkel dem Patienten zugeführt. In Kreislauf II wird das Dialysat, getrieben von einer Rollerpumpe (Pumpe 2), durch den Dialysator gegenläufig zur Blutflussrichtung befördert. Die Ultrafiltrationsrate (Bruttoultrafiltrationsrate) wird durch eine in Kreislauf II nach dem Dialysator geschaltete

Rollerpumpe (Pumpe 3), welche die hydrostatische Druckdifferenz in den beiden Kreisläufen reguliert, eingestellt. Das durch die Ultrafiltration entzogene Volumen kann bei Bedarf durch eine sog. Dilution ersetzt werden. Die Nettoultrafiltrationsrate ergibt sich aus der Differenz zwischen Dilutionsfluss und Bruttoultrafiltrationsrate. Die Dilution kann, ebenfalls getrieben durch eine Rollerpumpe (Pumpe 4), als Prä- oder Postdilution zugeführt werden. Die Prädilution wird vor, die Postdilution wird nach dem Dialysator dem Kreislauf I zugeführt. Das Bruttoultrafiltrat und das verbrauchte Dialysat werden in einen Sammelbeutel geleitet, gewogen und anschließend verworfen. Ist die Kapazität des Sammelbeckens erschöpft, wird dieser während fortlaufender SPAD gewechselt.

Abbildung 2: Schematischer Aufbau der SPAD bei Prädilution und Heparinantikoagulation



Als Dialysegerät wurde das Hämofiltrationssystem BM25 der Firma Baxter Healthcare, München, Deutschland, eingesetzt.

Das durch den arteriellen Schenkel in Kreislauf I perfundierte Blut wurde durch einen High-Flux-Dialysator aus Polysulfon perfundiert. Das Dialysat für die SPAD wurde aus einem herkömmlichen Basisdialysat und 20%-igem Humanserumalbumin direkt vor Beginn des Zyklus am Patientenbett angemischt. Standardmäßig wurde eine konstante Albuminkonzentration von 4,4% im Dialysat gewählt. Die Dialysatmenge in einem Beutel definierte die Länge eines Zyklus. Diese war ebenfalls abhängig vom Dialysatfluss. Zusätzlich zur Albumindialyse wurde eine Hämofiltration durchgeführt. Die Nettoultrafiltration richtete sich nach dem Volumenstatus des Patienten. Zur Substitution wurde das gleiche Basisdialysat ohne Albuminanreicherung als Dilution eingesetzt. Das Nettoultrafiltrationsvolumen ist die Differenz aus Bruttoultrafiltrationsvolumen und der substituierten Dilution und entscheidend für den Flüssigkeitshaushalt des Patienten und nimmt dadurch Einfluss auf die hämodynamische Stabilität. Die Dilution wurde entweder als Prä- oder Postdilution in den Kreislauf I infundiert.

Der Blutfluss wurde über Pumpe 1 reguliert. Der Gefäßzugang erfolgte über eine Punktion eines zentralvenösen Gefäßes. Wurden einlumige Zugänge gewählt, bedurfte es zweier venöser Punktionen, da das Blut nach Perfusion des extrakorporalen Kreislaufs dem Patienten wieder zugeführt werden muss. Wurden mehrlumige Katheter verwendet, war nur eine Punktion erforderlich. Diese Parameter wurden in Dialyseprotokollen, wie sie für die Nierensubstitutionsverfahren angewendet werden, festgehalten.

5.3. Antikoagulation

Durch den Kontakt des Blutes des Patienten mit der körperfremden Oberfläche in Kreislauf I wird unter eukoagulatorischen Bedingungen die plasmatische und zelluläre Blutgerinnung aktiviert. Dieser Vorgang wird als sog. Bio-Inkompatibilität bezeichnet. Dadurch kann es in Kreislauf I zur Thrombosierung des Filters und des Schlauchsystems kommen. Ausserdem führt selbst eine geringe Aktivierung der Blutgerinnung zu einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten (Fischer 2007; Suranyi M 2010). Um die Thrombusbildung im Dialysesystem so gering wie möglich zu halten, wurde die aPTT auf das Fünf- bis Sechsfache des Normwertes im extrakorporalen Kreislauf eingestellt.

Die Art der Antikoagulation wurde situationsabhängig gewählt und individuell auf den Patienten angepasst.

5.4. Gesammelte Daten

5.4.1. Datengrundlage

Alle Daten wurden aus den archivierten Patientenakten und dem elektronischen Datenbanksystem des Klinikums entnommen.

Wir sammelten Daten zum Aufnahmezustand, zum klinischen Verlauf, zur SPAD-Technik und Surrogatparameter der Dialyseeffektivität. Dabei wurden Patientengruppen ACLF und ALF hinsichtlich der Technik gemeinsam, hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit sowie des klinischen Verlaufs getrennt untersucht.

Die aquirierten Daten wurden in EXCEL-Tabellen übernommen. Wichtige Grundlage bildeten dabei die Aufnahmeprotokolle, die täglichen Protokolle durch die Ärzte zum klinischen Zustand der Patienten sowie die Patientenkurven mit den Vitalparametern und applizierten Medikamenten. Laborparameter wurden aus den Befundberichten der Klinischen Chemie übertragen. Beatmungsparameter wurden aus den Beatmungsprotokollen entnommen. Der Ablauf und die Einstellungen der SPAD-Zyklen wurden aus den Dialyseprotokollen übernommen. Die Entlassungsbriefe und fachärztliche Befunde ergänzten die Daten. Um den Verlauf nach Entlassung von der ITS festzuhalten, wurden aus den Akten und aus der elektronischen Datenbank Informationen zum letzten Patientenkontakt herausgesucht.

5.4.2. Daten zu SPAD-Technik

Die SPAD lässt sehr individuelle Einstellungen hinsichtlich der Flussraten und der Art der Antikoagulation zu. Es gibt keine genaue Definition, wie diese Variablen eingestellt werden. Daher sollte in dieser Studie auch ein Fokus auf die genaue Beschreibung der Technik gelegt werden. Die erhobenen Parameter sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Daten zur SPAD Technik

- Einstellungen:

○ Blutfluss	○ Prä-/Postdilution	○ Bruttoultrafiltrationsfluss
○ Dialysatfluss	○ Dilutionsfluss	○ Bruttoultrafiltrationsvolumen
○ Dialysatvolumen	○ Nettoultrafiltrationsfluss	
○ Dilutionsvolumen	○ Nettoultrafiltrationsvolumen	
• <u>Sonstige:</u>		
○ Antikoagulation	○ Datum	○ Gefäßzugang
○ Dauer	○ Filterlaufzeit	○ Unterbrechungen

5.4.3. Daten zur Effektivität und Sicherheit der SPAD-Behandlung

Um die Effektivität und Sicherheit der Behandlung zu untersuchen sollten Änderungen relevanter Parameter im Zeitraum zwischen Aufnahme und Beginn der SPAD-Behandlung, zwischen den Zeitpunkten vor und nach der SPAD-Behandlung sowie während der SPAD-Behandlung analysiert werden. Die SPAD-Behandlung setzt sich aus allen SPAD-Zyklen zusammen. Die SPAD-Zyklen wurden häufig unmittelbar hintereinander als Behandlungseinheiten durchgeführt. Eine Behandlungseinheit setzt sich aus den SPAD-Zyklen zusammen, zwischen denen die SPAD-Behandlung nicht mehr als eine Stunde unterbrochen wurde. Dadurch wurde die SPAD-Behandlung der Patienten in Intervalle unterteilt, zwischen denen längere Pausen lagen. Für die Darstellung von Veränderungen während der SPAD-Behandlung wurden die unten genannten Parameter vor und nach der ersten, vor und nach der zweiten, vor und nach der dritten, vor der vierten und nach der letzten Behandlungseinheit herausgearbeitet.

Um die Sicherheit und Effektivität der SPAD zu untersuchen, mussten zunächst die relevanten Surrogatparameter definiert werden. Der Einsatz von Surrogatparametern ist eine gängiges Verfahren der Operationalisierung in klinischen Studien. Die Voraussetzung für die Relevanz eines Surrogatparameters ist nicht die Kausalität zwischen diesem Surrogatparameter und dem vermuteten Endpunkt, sondern die gemessene oder vermutete

Korrelation zwischen den Änderungen des Surrogatparameters und den Änderungen klinischer Endpunkte (Prentice 1989 (S. 432)). Das Gesamtbilirubin im Serum (ges. Bil.) ist ein akzeptierter Surrogatparameter für die bei Leberversagen akkumulierenden, albumingebundenen Toxine, weil es unter diesen das größte bekannte toxische Potential hat und zum größten Teil albumingebunden ist (Gong D 2008). Um nicht nur die Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration, sondern auch die absolute Eliminierung des Gesamtbilirubins untersuchen zu können, wurde die Masse des entfernten Gesamtbilirubins pro SPAD-Zyklus berechnet. Zur Berechnung wurde die den Sammelbeuteln entnommene und im Routinelabor bestimmte Gesamtbilirubinkonzentration herangezogen. Zusätzlich sollte eine potentielle Änderung der bei renalen Ersatzverfahren gebräuchlichen Surrogatparameter Kreatininkonzentration (Krea.) im Serum und Blood Urea Nitrogen (BUN) der Patienten analysiert werden. Zusätzlich wurde als Maß der konventionellen Dialyse der Dougirdas-Quotient (siehe unten (s.u.)) berechnet. Um den Einfluss der Bio-Inkompabilität der SPAD auf das Blutungsrisiko bewerten zu können wurden ferner Parameter der Blutgerinnung, nämlich Thrombozytenkonzentration im Vollblut (Thrombo.), die aPTT und die International Normalized Ratio (INR) im Verlauf festgehalten.

Die Sicherheit sollte auch hinsichtlich der Effekte auf das kardiovaskuläre und das respiratorische System untersucht werden. Daher wurden der kardiovaskuläre und der respiratorische SOFA-Subscore (s.u.) aufgezeichnet. Als Maß für die Blutungskomplikationen und Hämostase wurde die Anzahl der einen Tag vor Beginn der SPAD-Behandlung und an den ersten beiden Behandlungstagen applizierten Anzahl an Erythrozytenkonzentraten (EKs), Thrombozytenkonzentraten (TKs) und Fresh Frozen Plasma Einheiten (FFPs) dokumentiert.

Die Blutparameter vor und nach den SPAD-Zyklen wurden aus den täglichen Routinelaborentnahmen und den zusätzlich angeordneten Entnahmen, welche in der Klinischen Chemie des Klinikums routinemäßig ausgewertet wurden, herausgelesen. Es wurden Laboranalysen unmittelbar vor und nach Beendigung eines SPAD-Zyklus herangezogen. Die Masse des eliminierten Bilirubins wurde aus den Proben, welche aus dem gesammelten Dialysat und Ultrafiltrat entnommen wurden, pro SPAD-Zyklus berechnet. Die Werte zur Berechnung des kardiovaskulären und des respiratorischen SOFA-Subscore wurden aus den Kurven entnommen (s.u.).

Tabelle 4: Daten zur Effektivität und Sicherheit

• <u>Effektivität:</u>	• <u>Sicherheit:</u>
○ Gesamtbilirubinkonzentration im Serum	○ Thrombozytenkonzentration im Serum
○ Masse des entfernten Gesamtbilirubins	○ aktivierte partielle Thromboplastinzeit
○ Kreatininkonzentration im Serum	○ International normalized Ratio
○ Blood Urea Nitrogen	○ Respiratorischer und kardiovaskulärer SOFA-Subscore
○ MELD	
○ Dougirdas-Quotient	

SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; MELD: Model of Endstage Liver Disease

5.4.4. Daten bei Aufnahme

Anhand der Aufnahmediagnose sowie den Vordiagnosen erfolgte die Einteilung in die ACLF oder ALF-Gruppe. Einschlusskriterium für die ACLF-Gruppe war ein akutes Leberversagen mit Hyperbilirubinämie, Koagulopathie und HE bei zuvor bekannter, kompensierter, chronischer Lebererkrankung. Einschlusskriterium für die ALF – Gruppe war eine erstmalig aufgetretene Enzephalopathie bei vorausgegangenem Ikterus oder ein akutes Leberversagen mit Hyperbilirubinämie, Koagulopathie und HE ohne chronische Lebererkrankung.

Um das Patientenkollektiv bei Aufnahme beschreiben zu können, wurden das Geschlecht, das Alter, die Ätiologie des Leberversagens, das Gewicht und die Körpergröße, sowie die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme schlechtesten Vital- und Laborparameter festgehalten. Um den Status der einzelnen Organsysteme der Patienten darzustellen, wurden Parameter zu allen Organsystemen selektiert. Unter anderem wurde der Glasgow Coma Scale (GCS)-Wert, der Grad der HE und die Sedierung für die Bewusstseinslage, der Beatmungsmodus und die Blutgasanalyse für das respiratorische System, der MAP und die erforderliche Katecholamintherapie für das kardiovaskuläre System ausgelesen. Auch bei diesen Parametern wurden die innerhalb der ersten 24 Stunden schlechtesten ausgewählt. Um die Nierenfunktion beschreiben zu können wurde die Krea., die pro Stunde ausgeschiedene Urinmenge sowie die Diuretika- und Dialysepflichtigkeit in die Tabellen eingetragen. Um bei der folgenden Evaluierung der Daten eine Aussage über die symptomatische Ausprägung des Leberversagens machen zu können, wurden zusätzlich das Vorhandensein von Aszites,

Blutungen, Sepsis und Zirrhose der Patienten erhoben. Aus den genannten Daten sollte der SOFA-, MELD- und APACHE II-Score berechnet werden. Diese Indices sowie die Gesamtbilirubinkonzentration im Serum, der BMI und die Dauer von Aufnahme bis zum Beginn der SPAD wurden ebenfalls festgehalten.

Tabelle 5: Daten bei Aufnahme

<u>• Patientencharakteristika:</u>	<u>• Vitalparameter:</u>
○ Aufnahmeidiagnose	○ Blutdruck
○ Ätiologie	○ MAP
○ Geschlecht	○ Temperatur
○ Alter	○ Herzfrequenz
○ Gewicht	○ Atemfrequenz
○ Körpergröße	
○ Aufnahmedatum	<u>• Scores:</u>
<u>• Laborparameter:</u>	○ SOFA
○ Ges. Bil.	○ MELD
○ Krea.	○ APACHE II
○ BUN	○ GCS
○ pH	<u>• Sonstiges:</u>
○ Hb	○ Blutung
○ Hk	○ Aszites
○ Leuko.	○ Grad der HE
○ Thrombo.	○ Sepsis
○ Quick und/oder INR	○ Zirrhose
○ aPTT	○ Katecholaminbedarf
○ Laktat	○ Urinausscheidung
○ Ammo.	○ Sedierung
○ Na und Ka	○ Beatmungsmodus
	○ Medikamente

Ges. Bil.: Gesamtbilirubinkonzentration im Serum; Krea.: Kreatininkonzentration im Serum; BUN: Harnstoff; pH: arterieller pH; Hb: Hämoglobin; Hk: Hämatokrit; Leuko: Leukozytenkonzentration im Serum; Thrombo: Thrombozytenkonzentration im Vollblut; Quick: Quick-Wert; INR: International Normalized Ratio; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; Laktat: Laktatkonzentration im Serum; Ammo: Ammoniakkonzentration im Serum; Na: Natriumkonzentration im Serum; Ka: Kaliumkonzentration im Serum; MAP: mittlere arterieller Druck; SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; MELD: Model of Endstage Liver disease; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; GCS: Glasgow Coma Scale; HE: hepatische Enzephalopathie.

5.4.5. Daten zum klinischen Verlauf

Der klinische Verlauf sollte hinsichtlich der Aufenthaltsdauer, der Anzahl und Frequenz der SPAD-Zyklen, der Komplikationen, des Überlebens und des Entlassungsstatus der Patienten von ITS, dargestellt werden. Dabei wurde der Entlassungsstatus in die Gruppen „auf ITS verstorben“ (Gruppe A), „von ITS entlassen“ (Gruppe B) und „der OLT zugeführt“ (Gruppe C) unterteilt. Die Gruppe B wurde als rekompensierte Leberfunktion, die Gruppe C als zur OLT überbrückt definiert.

Da die SPAD nicht immer schon bei Aufnahme initiiert wurde, sollte zusätzlich die Aufenthaltsdauer bis zum Beginn der SPAD, die Aufenthaltsdauer ab dem ersten SPAD-Zyklus und die gesamte Aufenthaltsdauer eruiert werden. Um die Überlebensraten der Patienten zu untersuchen wurden auch festgehalten, welcher Patient nach 30, 90 und 365 Tagen ab Aufnahme noch lebte.

Tabelle 6: Daten zum Verlauf

- Daten zum Therapieverlauf:

-
- Zeitraum der SPAD-Behandlung
 - Anzahl der SPAD-Zyklen
 - Leistung zur OLT
 - OLT erfolgt
 - Datum und Status bei Entlassung
 - Datum und Status des letzten Kontakt
 - SOFA- und MELD-Score im Verlauf der SPAD-Therapie
 - Überleben nach 30 und nach 90 Tagen sowie nach einem Jahr ab Aufnahme

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; MELD: Model of Endstage Liver Disease; OLT: orthotope Lebertransplantation; SPAD: Single Pass Albumin Dialysis.

5.5. Indices

Um die Patientengruppen bei Aufnahme und vor SPAD-Behandlung charakterisieren zu können wurden die in der Literatur üblichen Indices SOFA, MELD und APACHE II gewählt.

5.5.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Der APACHE II ist ein prognostischer Index für Patienten bei Aufnahme auf ITS.

Das APACHE II-System ist außerdem ein Instrument, das in klinischen Studien dazu dient Kohorten zu vergleichen. Der APACHE II-Wert wird nach der Formel $APACHE\ II = \text{Acute Physiology Score} + \text{Age Points} + \text{Chronic Health Points}$ berechnet. Dabei setzt sich der Acute Physiology Score aus den innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme schlechtesten Werten von Temperatur, MAP, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, pH, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Krea., Hämatokrit, Leukozyten und dem GCS zusammen. Neben dem Alter fließen durch die „Chronic Health Points“ auch der nach Dringlichkeit klassifizierte postoperative Status sowie eine zuvor bestehende Organinsuffizienz oder Immunsuppression mit ein (Knaus WA 1985).

Zur Berechnung des APACHE II-Scores wurde der Rechner der Société Française d'Anesthésie et de Réanimation herangezogen (weblink: <http://www.sfar.org/scores2/apache22.php>).

Für Details des Acute Physiology Score, Age Points und Chronic Health Points siehe Tabelle 21 - 23 im Anhang.

5.5.2. Sequential Organ Failure Assessment

Der SOFA-Score ist etabliert, um den Verlauf der Krankheit bei kritisch kranken Patienten zu beschreiben. Der SOFA-Score wird aus den Parametern der Funktion einzelner Organsysteme 24 Stunden nach Aufnahme auf die ITS berechnet. Danach wird der SOFA-Wert im Verlauf des IST-Aufenthalts wiederholt ermittelt. Damit ist der SOFA-Wert auch ein Verlaufsparemeter mit erheblicher prognostischer Relevanz (Vincent JL 1996 (S. 708)).

In den SOFA-Score fließen der Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und inspiratorischer Sauerstofffraktion (FiO_2), die Thrombozytenkonzentration im Vollblut, die Gesamtbilirubinkonzentration und die Kreatinikonzentration im Serum sowie die Urinausfuhr, der MAP und der Katecholaminbedarf sowie der GCS mit ein. Für Details und Punkteverteilung des SOFA-Wertes siehe Tabelle 24 im Anhang.

Um den SOFA-Wert zu berechnen, wurde der Online - Rechner der Société Française d'Anesthésie et de Réanimation benutzt (weblink: <http://www.sfar.org/scores2/sofa2.php>).

Im Verlauf wurde der SOFA-Wert an den für die statistische Auswertung relevanten Tage nach den oben genannten Parametern berechnet.

Die Indices kardiologischer SOFA und respiratorischer SOFA beziehen sich auf die Spalte kardiovaskuläres System und die Spalte Atmung in Tabelle 24. Es wurden beide Untergruppen des SOFA-Scores für die Zeitpunkte vor und nach jeder Behandlungseinheit sowie nach Ende der SPAD-Behandlung berechnet.

5.5.3. Model of Endstage Liver Disease

Der MELD-Score wurde ausgewählt um die Prognose bezüglich des 90-Tage-Überlebens der Patienten bei Aufnahme einschätzen und den Verlauf darstellen zu können. Der MELD-Score eignet sich sowohl als prognostischer Index, als auch bei täglicher Erhebung als Verlaufswert. Ursprünglich wurde das MELD entwickelt um die Überlebenschancen zirrhotischer Patienten nach Anlage eines transjugulären, intrahepatischen, protosystemischen Shunts einschätzen zu können. Nach der Modifikation durch Kamath et al. 2001 ist das MELD heute ein weit verbreitetes Model um eine Prognose über den Verlauf des Leberversagens jeglicher Ätiologie abgeben zu können (Kamath PS 2001). Aus dem MELD-Mortality-Equivalent lässt sich eine 90-Tages-Mortalität ableiten (Wiesner R 2003). Ausserdem ist der MELD-Wert seit 2002 in den Vereinigten Staaten und seit 2006 auch für Eurotransplant ein wichtiger Faktor in der Allokation von Spenderorganen für die Lebertransplantation. Der MELD-Score wird aus ges. Bil., INR und Krea. nach folgender Formel berechnet: $3.8 \cdot \ln(\text{ges. Bil. [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \ln(\text{INR}) + 9.6 \cdot \ln(\text{Krea. [mg/dL]}) + 16.4 \cdot (\text{Ätiologie: } 0 \text{ wenn cholestatisch oder äthyltoxisch, } 1 \text{ andere})$ (Kamath PS 2001 (S. 465)).

Für die Berechnung des MELD-Werts wurde der Online-MELD-Rechner der Mayo Clinic verwendet (weblink: <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel5.html>). Der MELD-Wert wurde bei Aufnahme und an den statistisch relevanten Zeitpunkten, wie oben beschrieben, berechnet.

5.5.4. Daugirdas Quotient

Der Daugirdas-Quotient (Kt/V) ist ein Maß für die Dialysedosis. Beim Kt/V wird zwischen dem single pool und dem äquilibrierten Kt/V unterschieden. In dieser Studie wurde auf Grund der zeitlichen Verzögerung zwischen Ende des SPAD-Zyklus und Blutentnahme der Daugirdas-Quotient für das single pool Model (Kt/V_{sp}) herangezogen. Der Kt/V_{sp} wurde für jeden Zyklus nach der durch Daugirdas für den Kt/V_{sp} beschriebener Formel berechnet: $Kt/V = -\ln(\text{BUN nach SPAD-Zyklus} / \text{BUN vor SPAD-Zyklus} - 0,008 \cdot \text{Zyklusdauer}) + (4 - 3,5 \cdot$

BUN nach SPAD-Zyklus/ BUN vor SPAD-Zyklus)*Ultrafiltrationsvolumen/Gewicht (Kovacic V 2003). Für die Berechnung wurde das Gewicht bei Aufnahme eingesetzt.

5.6. Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden in Microsoft-Excel-Tabellen manuell eingegeben. Es wurden drei Tabellen, jeweils für die Daten bei Aufnahme, während der Therapietage und für die einzelnen SPAD-Zyklen angelegt.

Die Daten wurden anschließend mit PASW Statistics 18 ausgewertet.

N zeigt die Anzahl der verfügbaren Datensets. Stichproben mit $N < 4$ wurden nicht auf Signifikanz getestet.

Auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test getestet.

Alle Daten wurden als Median (25^{te} - 75^{te} Perzentile) dargestellt.

Auf Signifikanz normalverteilter, verbundener Stichproben mit $n > 15$ wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben getestet.

Auf Signifikanz bei normalverteilten, nicht verbundenen Stichproben wurde mit dem t-Test für unverbundenen Stichproben getestet.

Die Signifikanz zweier nicht normalverteilter, verbundener Stichproben oder mit $n \leq 15$ wurde mit dem Wilcoxon-Test getestet.

Auf Signifikanz bei nicht normalverteilten, unverbundenen Stichproben wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben getestet.

Eine Korrelationsanalyse wurde in Zusammenarbeit mit einer Statistikerin des Klinikums durchgeführt. Es erfolgte eine sog. within- und eine between-Analyse nach Bland (Bland JM 1995; Bland JM 1995). Diese Tests berücksichtigen die Tatsache, dass teilweise verbundene, wiederholte Stichproben, teilweise unverbundenen Stichproben korreliert werden. Die within-Analyse zieht dabei auf die Frage ab, ob „...wir wissen wollen, ob ein Anstieg der einen Variable innerhalb eines Individuums assoziiert ist mit einem Anstieg der anderen (Variable)...“ (Bland JM 1995 (S. 310)). Die between-Analyse dagegen beantwortet die Frage, „...ob Individuen, mit hohen Werten einer Variablen auch dazu neigen einen hohen Wert der anderen (Variable) haben...“ (Bland JM 1995 (S. 310))

Als Signifikanzniveau (p) wurde jeweils 0,05 definiert.

5.7. Runden

Die Laborparameter, Indexwerte und Einstellungswerte wurden entsprechend der klinischen Anwendung auf- oder abgerundet.

Tabelle 7 Runden

<u>Parameter:</u>	<u>Gerundet auf:</u>	<u>Parameter:</u>	<u>Gerundet auf:</u>
Acut Physiologie and Chronic Health Evaluation II	Einer	International Normalized Ratio	Erste D.
Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit	Erste D.	Kaliumkonzentration im Serum	Erste D.
Alter in Jahren	Einer	Kreatininkonzentration im Serum	Erste D.
Ammoniakkonzentration im Serum	Zweite D	Leukozytenkonzentration im Serum	Einer
Behandlungsdauer	Zweite D.	Menge Gesamtbilirubin	Zweite D.
Blood Urea Nitrogen	Zweite D.	Model of Endstage Liver Disease	Einer
Blutfluss	Einer	Natriumkonzentration im Serum	Einer
Bruttoultrafiltrationsfluss	Zweite D.	Nettoultrafiltrationsfluss	Zweite D.
Bruttoultrafiltrationsvolumen	Zweite D.	Nettoultrafiltrationsvolumen	Zweite D.
Daugirdas Quotient single pool	Zweite D.	pH	Zweite D.
Dialysatfluss	Zweite D.	Prozente	Einer
Dialysatvolumen	Zweite D.	Quick	Einer
Dilutionsfluss	Zweite D.	Sequential Organ Failur Assesment	Einer
Dilutionsvolumen	Zweite D.	Stunden	Zweite D.
Eiliminationsrate	Zweite	Tage	Einer
Gesamtbilirubin entfernt	Zweite D.	Thrombozytenkonzentration im Vollblut	Einer
Gesamtbilirubin im Serum	Zweite D.		
Hämatokrit im Vollblut	Zweite D.		
Hämoglobinkonzentration im Vollblut	Zweite D.		

D.: Dezimale nach dem Komma

6. Ergebnisse

6.1. Technik der SPAD

Zur Auswertung der SPAD-Technik wurden 459 durchgeführte SPAD-Zyklen von 28 Patienten herangezogen. Die SPAD-Zyklen von 4 Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da die Dialyseprotokolle unzureichend waren. Es wurden daher die Zyklen der Patienten 1 – 28 statistisch analysiert.

Es wurden die Dialysatoren F60, F80, Fx100, Fx80 von Fresenius, HF100 und APS650 von Asahi eingesetzt. In rund 84% der Zyklen wurde der Dialysator F80 eingesetzt. Median wurde 5,70 Liter (l) Dialysat bei einem Dialysatfluss von median 1,00 l/Stunde (h) verbraucht. Ein SPAD-Zyklus dauerte median 5,0 Stunden. Der mediane Blutfluss lag bei 150 Milliliter (ml)/Minute (min), der Nettoultrafiltrationsfluss bei 0,20 l/h. Das durch die Ultrafiltration entzogene Volumen betrug median 5,73 l und wurde in 399 der 459 Zyklen durch Prädilution ersetzt. In 27 Zyklen wurde die SPAD als CVVHD betrieben. Der mediane Dilutionsfluss betrug 1,00 l/h.

Tabelle 8: Technische Daten der SPAD

<u>Parameter:</u>	<u>n:</u>	<u>Median (25^{te} – 75^{te} Perzentile):</u>
Behandlungsdauer in h	459	5,0 (3,6 – 6,0)
Blutfluss in ml/min	453	150 (150 – 160)
Dialysatfluss in l/h	452	1,00 (1,00 – 1,43)
Dialysatvolumen in l	454	5,70 (4,60 – 5,95)
Dilutionsfluss in l/h	449	1,00 (1,00 – 1,00)
Dilutionsvolumen in l	367	4,60 (2,65 – 6,00)
Bruttoultrafiltrationsfluss in l/h	447	1,20 (1,00 – 1,50)
Bruttoultrafiltrationsvolumen in l	432	5,73 (3,36 – 7,00)
Nettoultrafiltrationsfluss in l/h	454	0,20 (0,00 – 0,30)
Nettoultrafiltrationsvolumen in l	452	0,50 (0,00 – 1,00)

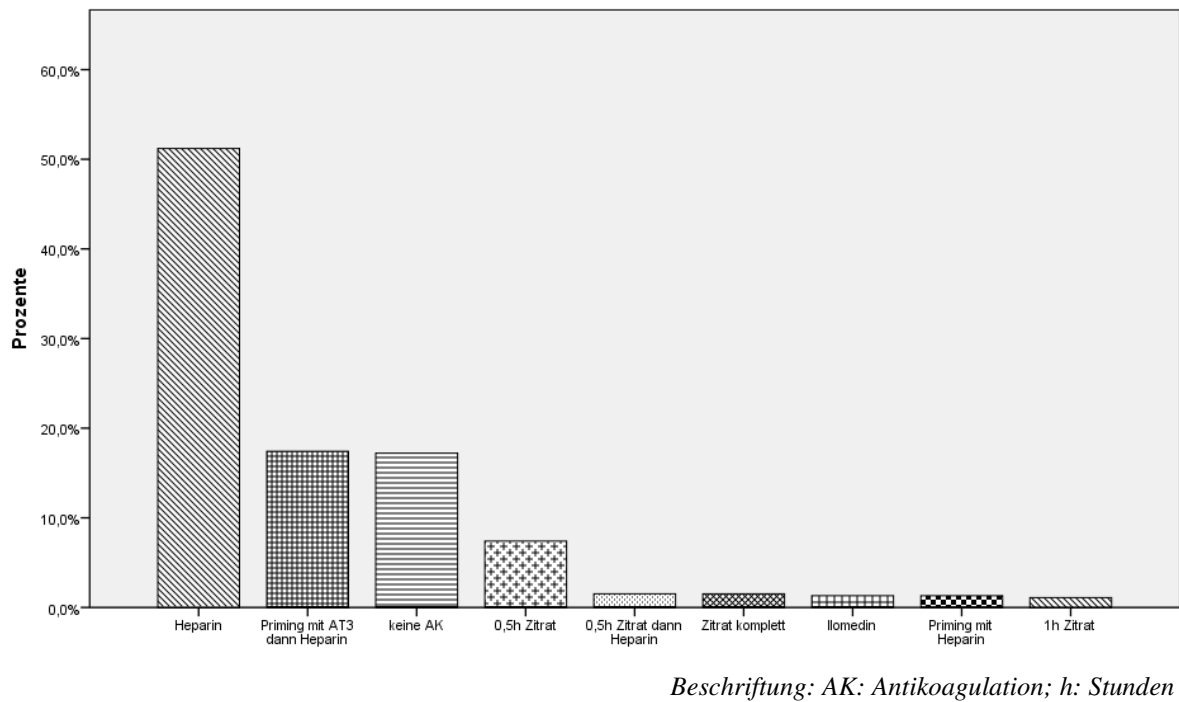
SPAD: Single Pass Albumin Dialysis; N: Anzahl; l: Liter; ml; Milliliter; h: Stunden; min: Minuten.

Für den Gefäßzugang wurden bis Mai 2006 Trilumen-Katheter eingesetzt. Danach wurde wegen funktionell besserer Flusseigenschaften auf Dolphin[®] Katheter umgestellt.

Bei der Untersuchung der Antikoagulationsarten wurden diverse Techniken eingesetzt. In Abhängigkeit des Risikoprofils und der eingeschränkten Gerinnungssituation wurden folgende Arten der Antikoagulation angewandt:

- Für eine Antikoagulation mit Heparin, wurde während SPAD mit Hilfe eines Perfusors kontinuierlich unfractioniertes Heparin mit einer Flussrate von 200 (100 – 400) Internationale Einheiten (IE)/h vor dem Dialysator infundiert. In 51% wurde auf dieser Art antikoaguliert.
- Bei der Antikoagulation mit AT3 und Heparin, wie es in 17% der Zyklen geschah, wurde die Heparinwirkung mit AT3 kombiniert. Der Kreislauf I wurde vor Konnektierung des Patienten mit isotoner Kochsalzlösung, welche AT3 enthielt, vorgespült, sog. Priming. Während des gesamten SPAD-Zyklus wurde Heparin vor dem Dialysator in Kreislauf I mit einer Flussrate von 250 (150- 388) IE/h infundiert.
- 17% der SPAD-Zyklen wurden ohne Antikoagulation durchgeführt.
- Die Antikoagulation mit Zitrat wurde mit einer isoosmotischen Trinatrium-Zitrat-Lösung durchgeführt. Dabei wurde vor dem Kapillarfilter während der SPAD die Zitrat-Lösung über unterschiedlich lange Perioden während der SPAD infundiert. Die Periodendauern lagen entweder bei 30 min (7%) oder 60 min (1%) ab Beginn der SPAD oder aber es wurde während des gesamten SPAD-Zyklus (2%) mit Zitrat antikoaguliert. Das in den arteriellen Schenkel infundierte Zitrat wurde im venösen Schenkel mit Kalzium-Chlorid-Lösung antagonisiert.
- In 2% der Fällen wurde Zitrat mit Heparin kombiniert. Das Zitrat wurde während der ersten halben Stunde des SPAD-Zyklus vor dem Dialysator infundiert. Danach wurde die Zitratantikoagulation von einer systemischen Heparinantikoagulation abgelöst. Hierzu wurde das Heparin vor dem Dialysator mit einer Flussrate von 400 IE/h infundiert.
- Beim Priming mit Heparin (1%), wurde der Kreislauf I vor Konnektierung des Patienten mit isotoner Kochsalzlösung, welche Heparin enthielt, vorgefüllt und anschließend mit isotoner Kochsalzlösung gespült.
- In 1% erfolgte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit dem Prostazyklinderivat Iloprost (Ilomedin®)

Abbildung 3: Antikoagulationsmodi



Zu technischen Schwierigkeiten im Betrieb des SPAD-Systems kam es nur vereinzelt. Einmal kam es bei Patient (Pat.) 13 im siebzehnten Zyklus zu Problemen mit der Luftfalle. Bei 13 der 459 Zyklen (3%) kam es zu einem Verschluss des Dialysators durch Koagelbildung.

6.2. Effektivität und Sicherheit der SPAD

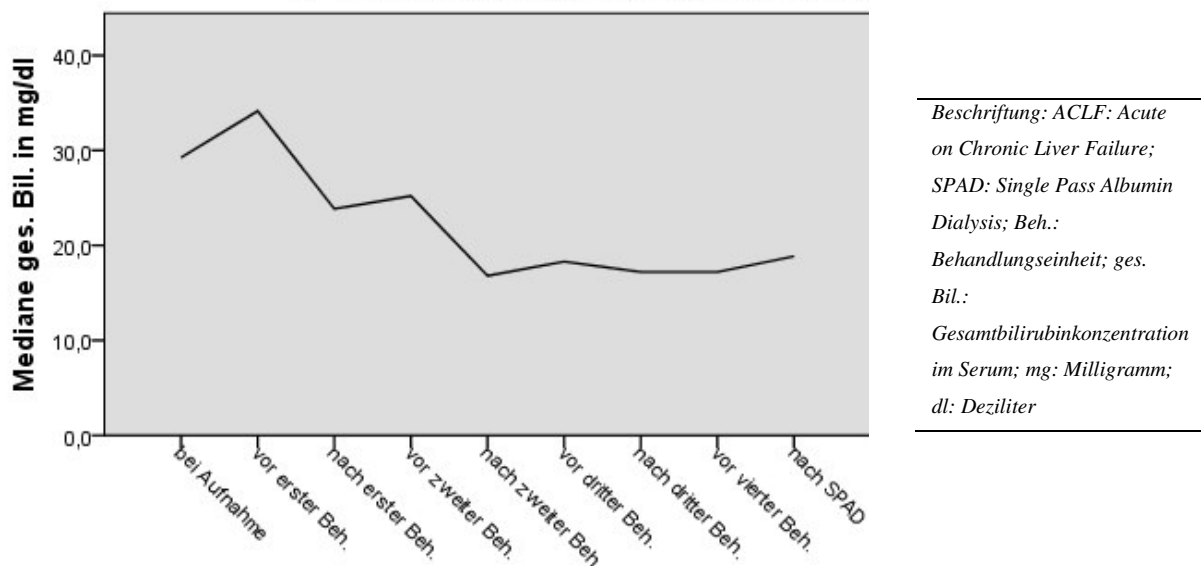
6.2.1. Surrogatparameter der ACLF-Gruppe

In der ACLF-Gruppe konnten 328 Zyklen von 20 der 23 Patienten analysiert werden.

Die mediane Gesamtbilirubinkonzentration im Serum dieser ACLF-Gruppe bei Aufnahme lag bei 29,25 Milligramm(mg)/Deziliter (dl) (10,63 – 39,10). Bis zum Beginn der SPAD-Behandlung stieg die mediane Gesamtbilirubinkonzentration auf 31,40 mg/dl (19,63 – 43,65) an. In dem Zeitraum von vor dem ersten bis nach dem letzten SPAD-Zyklus kam es zu einem Abfall der medianen Gesamtbilirubinkonzentration auf 18 mg/dl (10,95 – 29,38). Sowohl der Anstieg als auch der Abfall waren mit $p=0,036$ und $p<0,000$ statistisch signifikant.

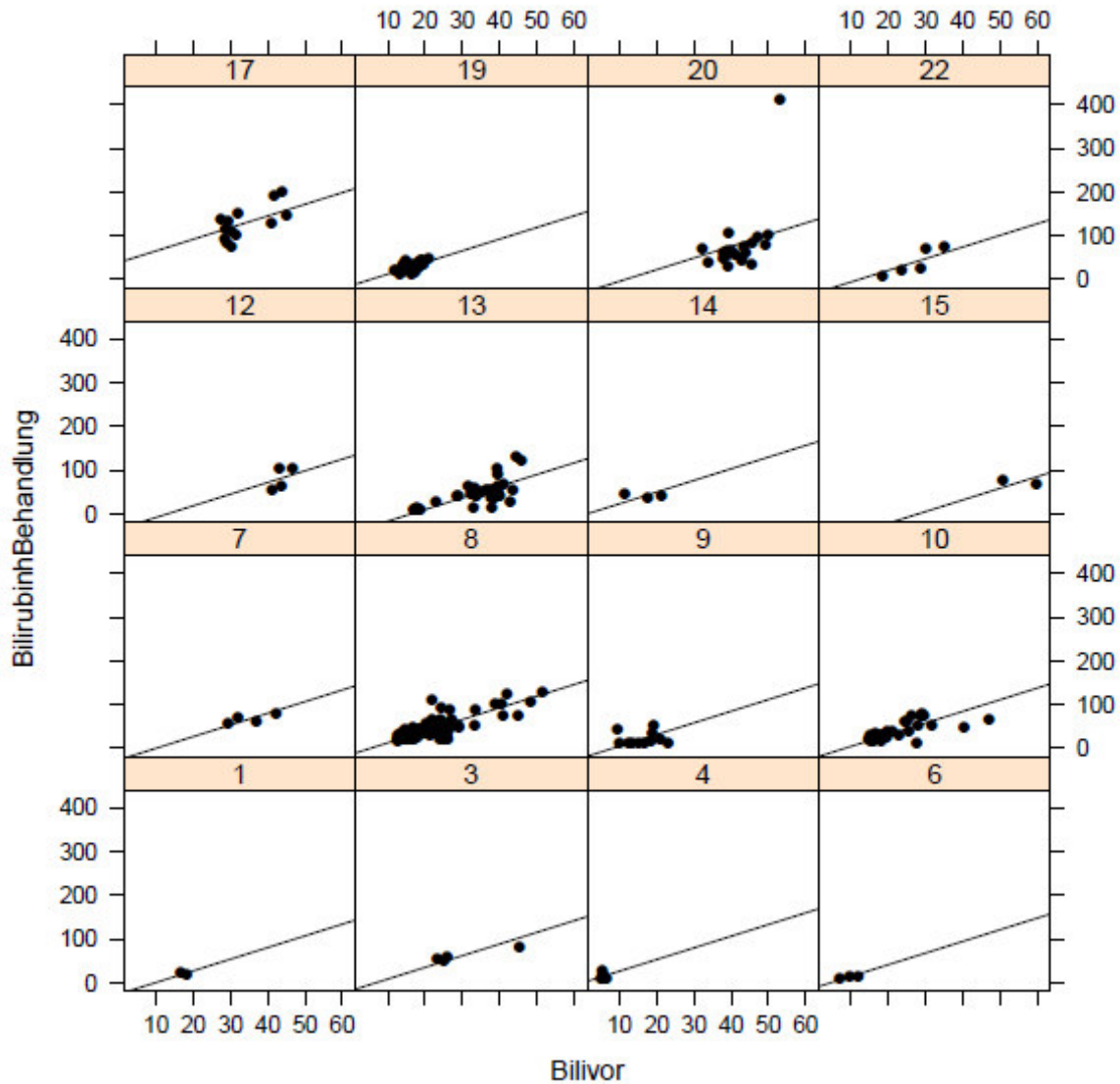
In der Analyse der ersten drei Behandlungseinheiten zeigte sich jeweils eine Verringerung der Gesamtbilirubinkonzentration während der Behandlungseinheit sowie eine Zunahme in den Behandlungspausen. Dabei waren die Verringerungen während der Behandlungseinheiten alle statistisch signifikant ($p<0,000$; $p=0,002$; $p=0,041$).

Abbildung 4: Verlauf der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum der ACLF Gruppe



Von 16 Patienten in der ACLF-Gruppe konnte zu 257 Zyklen das entfernte Gesamtbilirubin berechnet werden. Dies lag median bei 209,40 mg (117,98 – 305,40). Es zeigte sich eine mediane Eliminationsrate von 40,63 (24,55 – 61,62) mg Bilirubin /h SPAD. In der within-Analyse zeigte sich eine mit $p=0,00322E-13$ signifikante Korrelation zwischen der Gesamtbilirubinkonzentration vor jedem Zyklus und der Eliminationsrate. Der Korrelationskoeffizient (r) betrug 0,58.

Abbildung 5: Korrelation zwischen Eliminationsrate und Gesamtbilirubin im Serum vor Beginn eines Zyklus in der within-Korrelation



Beschriftung: Die Zahlen in den Balken bezeichnen die Patientennummer. Jeder Punkt repräsentiert einen Zyklus. BilirubinBehandlung steht für das entfernte Gesamtbilirubin in mg pro Stunde SPAD. Bilivor steht für die Gesamtbilirubinkonzentration in mg/dl vor Beginn eines jeden Zyklus SPAD.

Weitere schwache Korrelationen zur Eliminationsrate konnten für den Dialysatfluss ($r=0,16$; $p=0,014$), die Nettoultrafiltration ($r=0,17$; $p=0,007$) und den Quotienten von Bruttoultrafiltration und Blutfluss ($r=0,13$; $p=0,044$) analysiert werden. Für die Einflussgrößen Antikoagulation, Dilutionsmodus, Blutfluss oder den Quotienten aus Dialysatfluss zu Blutfluss zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zur Eliminationsrate.

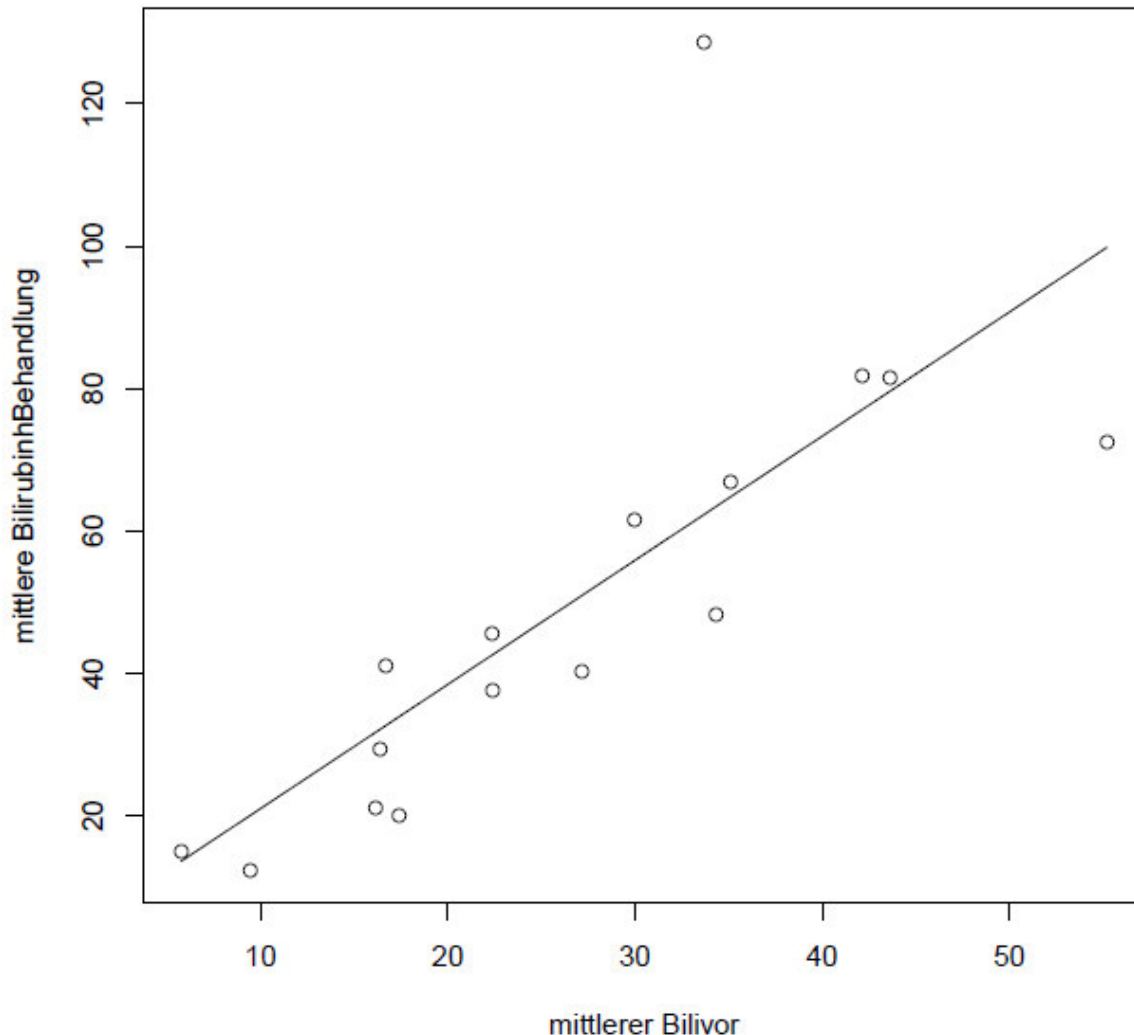
Tabelle 9: Korrelationen der ACLF-Gruppe in der within-Analyse

<u>Variable:</u>	<u>r:</u>	<u>p:</u>
Antikoagulationsmodus	∅	0,84
Blutfluss	0,0318951	0,6222273
Dialysatfluss	0,1582949	0,01408891
Nettoultrafiltrationsfluss	0,1720767	0,007295003
Bruttoultrafiltrationsfluss	0,1230513	0,05748848
Daugirdas-Quotient	0,02051429	0,7616846
Gesamtbilirubin vor SPAD-Zyklus	0,5785749	0,003224847E-13
Kreatinin vor SPAD-Zyklus	0,1145326	0,1072216
Dilutionsmodus	∅	0,4858
Bruttoultrafiltrationsfluss/Blutfluss	0,1304194	0,0444298
Dialysatfluss/Blutfluss	0,09007785	0,1651089

r: Korrelationskoeffizient; p: p-Wert; dick gedruckt: $p < 0,05$.

Die Korrelation der Gesamtbilirubinkonzentration vor dem SPAD-Zyklus zur Eliminationsrate wurde in der between-Analyse ($r = 0,71$; $p = 0,0018$) bestätigt.

Abbildung 6: Korrelation zwischen mittlerer Gesamtbilirubinkonzentration im Serum vor Beginn des Zyklus und mittlerer Eliminationsrate in der between-Korrelation



Beschriftung: Jeder Punkt steht für die mittlere ges. Bil. eines jeden der 16 Patienten vor SPAD-Zyklus. Mittlerer Bilivor steht für die mittlere Gesamtbilirubinkonzentration in mg/dl. Mittlere BilirubinBehandlung steht für das im Mittel bei einem Patienten pro Stunde SPAD entfernte Gesamtbilirubin in mg/dl.

Neben der Abnahme der Gesamtbilirubinkonzentration kam es über die gesamte SPAD-Behandlung sowohl zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Krea. ($p=0,005$) als auch der BUN ($p<0,05$).

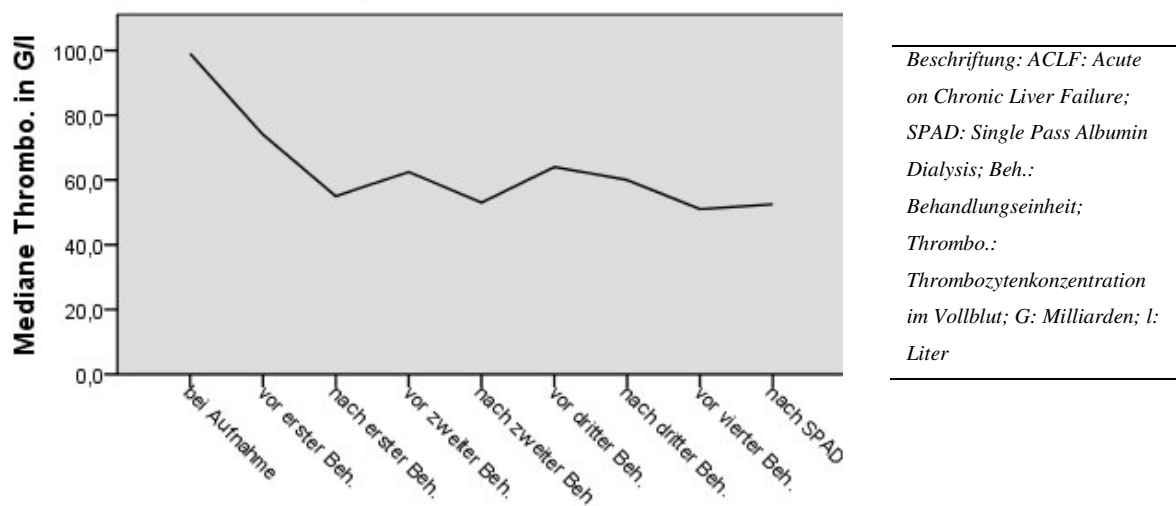
Bei der Krea. kam es in allen drei Behandlungseinheiten median zu einer Abnahme. In der zweiten Behandlungseinheit konnte Signifikanz ($p=0,005$) nachgewiesen werden. Für die Abnahme der BUN konnte Signifikanz in allen drei Behandlungseinheiten ($p<0,005$, $p=0,001$ und $p=0,038$) nachgewiesen werden.

Der mediane Kt/Vsp nach Daugirdas lag in der ersten Behandlungseinheit bei 0,40 (0,26 – 0,49), in der zweiten bei 0,40 (0,30 – 0,63) und in der dritten bei 0,34 (0,27 – 0,47).

Der mediane MELD-Wert bei Aufnahme lag bei 31 Punkten (21 – 37) und nahm bis zum Start der SPAD-Behandlungen signifikant ($p=0,003$) um median 8 Punkte (1 – 17) zu. Während der SPAD-Behandlung nahm der mediane MELD-Wert von 37 Punkten (32 – 43) auf 35 Punkte (26 – 43) fast signifikant ($p= 0,054$) ab. In den drei Behandlungseinheiten kam es jeweils zu einer Abnahme des MELD-Werts, von denen nur die letzte bei $p=0,012$ signifikant war.

Die mediane Thrombozytenkonzentration im Vollblut der ACLF-Patienten bei Aufnahme lag bei 99 Milliarden (G)/l (72 – 153). Sowohl in den Zeiträumen zwischen Aufnahme und Beginn sowie zwischen Beginn und Ende der SPAD-Behandlung kam es zu einer Abnahme der Thrombozytenkonzentration. Bis zum Beginn der SPAD-Behandlung sank die Thrombozytenkonzentration auf median 74 G/l (45 – 157) und von diesem Wert erneut auf 55 G/l (29 – 81) nach der SPAD-Behandlung. Beide Abnahmen waren mit $p=0,036$ und $p=0,04$ signifikant.

Abbildung 7: Verlauf der medianen Thrombozytenkonzentration im Vollblut der ACLF-Gruppe



Während der drei analysierten Behandlungseinheiten kam es zu einer Verminderung der medianen Thrombozytenkonzentration, von denen die zweite und dritte mit $p=0,006$ und $p=0,028$ statistisch signifikant waren.

Die mediane aPTT der 20 ACLF-Patienten bei Aufnahme lag bei 59,5 Sekunden (s) (39,7 – 85,0). Von Beginn des Aufenthalts auf der ITS bis zum Ende der SPAD-Behandlung kam es zu keinen signifikanten Änderungen der aPTT in den untersuchten Intervallen.

Ergebnisse

Die mediane INR lag bei Aufnahme bei 2,3 (1,8 – 3,2). In der Analyse zeigte sich als einzige statistisch signifikante Änderung mit $p=0,039$ die Verringerung der medianen INR von 2,8 (2,1 – 3,2) vor Beginn der SPAD auf median 2,5 (2,1 – 7,0) nach Ende der SPAD.

Im Hinblick auf die kardiovaskuläre und respiratorische Sicherheit zeigten sich keine signifikanten Verschlechterungen der entsprechenden SOFA-Subscores.

Am Behandlungstag 1 und am Behandlungstag 2 wurden nicht signifikant mehr EKs, TKs oder FFPs transfundiert als am Vortag der Behandlung.

Ergebnisse

Tabelle 10: Verlauf der Surrogatparameter der ACLF-Gruppe

<u>Laborparameter:</u>	<u>Bei Aufnahme:</u>	<u>Vor der ersten</u> <u>Beh.:</u>	<u>Nach der ersten</u> <u>Beh.</u>	<u>Vor der zweiten</u> <u>Beh.:</u>	<u>Nach der zweiten</u> <u>Beh.:</u>	<u>Vor der dritten</u> <u>Beh.:</u>	<u>Nach der dritten</u> <u>Beh.:</u>	<u>Nach SPAD-</u> <u>Behandlung.:</u>	
ges. Bil. (mg/dl)	29,25(10,63 – 39,10)	31,40 (19,63 – 43,65)	21,75 (13,95 – 35,65)	25,20 (16,70 – 45,63)	16,8 (13,58 – 33,08)	18,30 (14,90 – 38,90)	18,60 (13,58 – 31,03)	18 (10,95 – 29,38)	
p* (n)		0,036 (20)	0,000 (18)	0,019 (16)	0,002 (18)	0,173 (11)	0,041 (10)	0,017 (10)	0,000 (20)
Krea. (mg/dl)	1,8 (1,0 – 4,5)	2,2 (1,5 – 2,8)	2,2 (1,4 – 3,3)	2,2 (1,4 – 3,4)	1,9 (1,1 – 2,5)	2,0 (1,0 – 2,5)	1,2 (0,6 – 2,7)	1,7 (1,2 – 2,5)	
p* (n)		0,510 (15)	0,061 (11)	0,334 (11)	0,005 (13)	0,063 (7)	0,08 (5)	0,043 (5)	0,005 (11)
BUN (mg/dl)	64,50 (33,50 – 100,75)	62,00 (41,00 – 77,50)	46,00 (30,50 – 58,00)	38,00 (29,50 – 70,00)	27,00 (14,50 – 52,75)	37,00 (25,00 – 62,00)	22,00 (15,00 – 53,00)	39,00 (22,00 – 55,50)	
p* (n)		0,395 (20)	0,000 (16)	0,011 (14)	0,000 (14)	0,017 (10)	0,038 (9)	0,008 (9)	0,00 (17)
MELD	31 (21 – 37)	37 (32 – 43)	36 (29 – 45)	39 (31 – 44)	36 (27 – 43)	34 (26 – 41)	27 (23 – 37)	35 (26 – 43)	
p* (n)		0,002 (19)	0,266 (17)	0,777 (15)	0,077 (16)	0,104 (10)	0,012 (9)	0,008 (9)	0,054 (18)
Thrombo.(G/l)	99 (72 – 153)	74 (45 – 157)	57 (43 – 111)	33 (54 – 110)	53 (43 – 81)	64 (45 – 97)	60 (30 – 88)	55 (29 – 81)	
p* (n)		0,036 (20)	0,07 (17)	0,0861 (15)	0,006 (15)	0,766 (10)	0,028 (10)	0,19 (10)	0,040 (17)
aPTT (s)	59,5 (39,7 – 85,0)	74,5 (57,0 – 86,8)	66,0 (54,0 – 113,0)	64,0 (49,0 – 84,5)	70,5 (56,3 – 107,5)	62,0 (48,0 – 89,0)	66,5 (55,8 – 83,5)	71,0 (58,3 – 144,8)	
p* (n)		0,507 (20)	0,215 (17)	0,082 (16)	0,334 (15)	0,398 (10)	0,683 (10)	0,799 (10)	0,075 (16)
INR	2,3 (1,8 – 3,2)	2,8 (2,1 – 3,2)	3,0 (2,2 – 3,4)	2,7 (2,1 – 3,3)	2,6 (2,0 – 3,2)	2,7 (2,0 – 3,3)	2,3 (2,0 – 3,0)	2,5 (2,1 – 7,0)	
p* (n)		0,683 (20)	0,84 (20)	0,126 (18)	0,324 (16)	0,713 (10)	0,206 (10)	0,325 (10)	0,039 (17)
Resp. SOFA	2 (0 – 2)	2 (1 – 3)	2 (2 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	1 (1 – 2)	1 (0 – 3)	3 (1 – 4)	
p* (n)		0,333 (16)	0,835 (16)	1,000 (16)	0,544 (16)	1,000 (10)	0,083 (9)	0,038 (7)	0,473 (13)
Kardio. SOFA	2 (0 – 3)	2 (0 – 4)	3 (0 – 4)	3 (1 – 4)	3 (0 – 4)	2 (0 – 3)	2 (0 – 3)	3 (1 – 4)	
p* (n)		1,000 (20)	0,055 (20)	0,331 (18)	0,163 (18)	0,705 (12)	0,414 (11)	1,000 (11)	0,1 (20)

*: Der p-Wert steht für das Signifikanzniveau des paarweisen Vergleichs der Werte die links und rechts drüber stehen. Der letzte p-Wert vergleicht das Wertepaar „vor der ersten Behandlung“ und „nach SPAD-Behandlung“;

n: Anzahl; Beh.: Behandlungseinheit; ges. Bil.: Gesamtbilirubinkonzentration im Serum; mg: Milligramm; dl: Deziliter; Krea.: Kreatininkonzentration im Serum; BUN: Blood Urea Nitrogen; MELD: Model Of Endstage Liver Disease; Thrombo.: Thrombozytenkonzentration; G: Milliarden; l: Liter; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; s: Sekunden; INR: International Normalized Ratio;

kardiologischer SOFA: Punkte werden nach der Subgruppen kardiologisches System für den SOFA vergeben; SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; SPAD: Single Pass Albumin Dialysis; Respiratorischer SOFA: Punkte werden nach der Subgruppe respiratorisches System für den SOFA vergeben. Der letzte p-Wert zeigt das Signifikanzniveau zwischen den Werten bei Aufnahme und nach letzter SPAD

Die Analyse der Gerinnungsparameter vor und nach eines SPAD-Zyklus bei Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin und ohne Antikoagulation zeigte signifikante Änderungen. In der Gruppe mit unfraktioniertem Heparin stieg die aPTT signifikant von 63,5 s (51,2 – 90,8) auf 78 s (58,0 – 120,5), die INR von 3,0 (2,4 – 3,8) auf 3,1 (2,4 – 4,0) an. Diese Änderungen in der Gruppe ohne Antikoagulation waren nicht signifikant. Da die Datenlage zu den anderen Antikoagulationsmodi unzureichend war, wurden diese nicht analysiert.

Tabelle 11: Verlauf der Gerinnungsparameter bei Antikoagulation mit Heparin und ohne Antikoagulation in der ACLF-Gruppe

<u>Laborparameter:</u>	<u>Heparin:</u>	<u>ohne Antikoagulation:</u>
aPTT (s) vor (1)	63,5 (51,2 – 90,8)	65,0 (58,5 – 89,5)
aPTT (s) nach (2)	78,00 (58,0 – 120,5)	69,0 (59,5 – 81,5)
p (1,2)(n)	<0,001 (188)	0,187 (35)
INR vor (3)	3,0 (2,4 – 3,8)	2,7 (2,1 – 3,4)
INR nach (4)	3,1 (2,4 – 4,0)	2,3 (2,1 – 3,4)
p (3,4)(n)	<0,001 (194)	0,410 (35)
Thrombo. (G/l) vor (5)	58 (46 – 89)	54 (37 – 97)
Thrombo. (G/l) nach (6)	58 (45 – 79)	54 (37 – 81)
p (5,6)(N)	<0,001 (193)	0,008 (40)

aPTT: aktivierte Thromboplastinzeit; n: Anzahl; INR: International Normalized Ratio; Thrombo: Thrombozytenkonzentration im Vollblut; s: Sekunden; G: Milliarden; l: Liter; vor: vor SPAD-Zyklus; nach: nach SPAD-Zyklus; p: Signifikanzniveau.

6.2.2. Surrogatparameter der ALF-Gruppe

In der ALF-Gruppe konnten die Daten von 8 der 9 Patienten zur Effektivität und Sicherheit der SPAD analysiert werden.

Bei Aufnahme lag die mediane Gesamtbilirubinkonzentration im Serum der ALF-Gruppe bei 20,85 mg/dl (7,80– 30,75). Im Zeitraum zwischen Aufnahme und Ende der SPAD-Behandlung kam es in den untersuchten Intervallen zu keiner signifikanten Änderung der Gesamtbilirubinkonzentration. Es konnte aus 99 der 131 einzelnen SPAD-Zyklen der ALF-Gruppe eine mediane entfernte Gesamtbilirubinmenge von 402,60 mg (296,10 – 524,80) berechnet werden. Die Eliminationsrate betrug median 120,98 mg Bilirubin/h (73,24 – 190,72). Die Ergebnisse der within- und between-Analyse waren in der ALF-Gruppe auf Grund der diesbezüglich zu kleinen Zahl an Daten nicht statistisch auszuwerten.

Im Gegensatz zur Gesamtbilirubinkonzentration kam es bei der Krea. zu statistisch signifikanten Änderungen. Während es im Zeitraum zwischen Aufnahme und Beginn der SPAD zu einer mit $p=0,046$ signifikanten Zunahme von 0,8 mg/dl (0,6 – 1,7) auf 0,9 mg/dl (0,7 – 2,1) kam, nahm die Krea. von Beginn der SPAD-Behandlung bis zum Ende bei einem p von 0,027 wieder auf 0,8 mg/dl (0,4 – 1,9) ab. In der Analyse des Verhaltens der Krea. während der SPAD-Behandlungseinheiten zeigte sich in den ersten beiden Behandlungseinheiten keine statistisch signifikante Änderung. Für die dritte Behandlungseinheit standen die Ergebnisse von nur zwei Patienten zur Verfügung, sodass kein Wilcoxon-Test durchgeführt wurde.

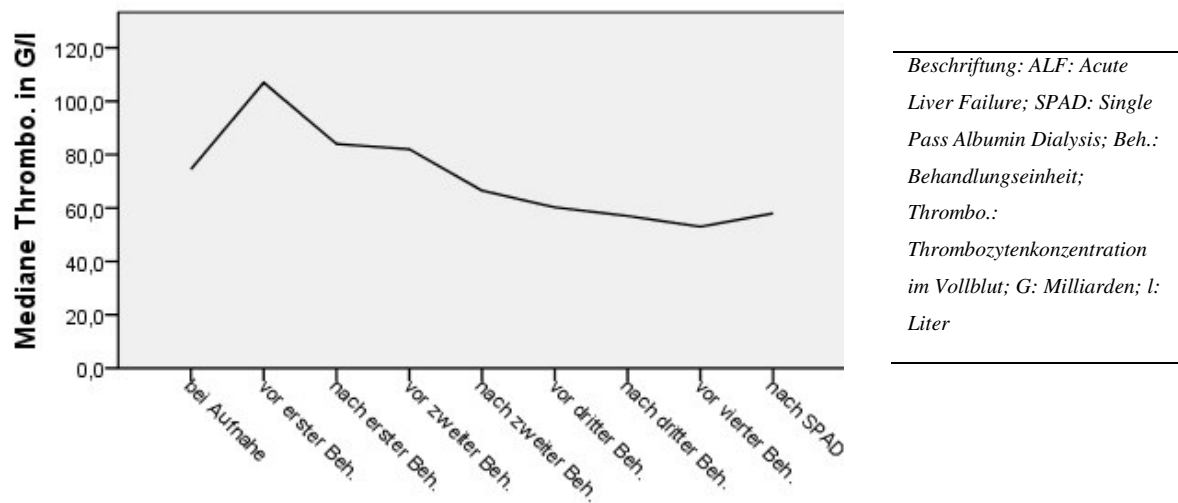
Für die BUN stellten sich die Ergebnisse anders dar: Bei Aufnahme lag die BUN median bei 7,00 mg/dl (5,00 – 40,00) und änderte sich statistisch nicht signifikant bis zum Beginn der SPAD-Behandlung mit median 22,00 mg/dl (4,75 – 58,75). Auch die Abnahme zwischen vor Beginn und nach Ende der SPAD-Behandlung mit median 9,00 mg/dl (3,00 – 11,00) war statistisch nicht signifikant. Es zeigte sich aber in der Analyse der Behandlungseinheiten eine statistisch signifikante Abnahme der BUN in der ersten Behandlungseinheit von 22,00 mg/dl (4,75 – 58,75) auf 9,00 mg/dl (3,00 – 42,50). In der zweiten Behandlungseinheit zeigte sich keine signifikante Änderung. Für die dritte Behandlungseinheit standen nur drei Werte zur Verfügung, sodass keine Signifikanzanalyse durchgeführt werden konnte.

Der mediane Kt/Vsp nach Daugirdas lag in der ersten Behandlungseinheit bei 0,40 (0,21 – 0,43) und in der zweiten bei 0,21 (0,03 – 0,72).

Für den MELD-Wert kam es in dem Zeitraum zwischen Aufnahme und Beginn der SPAD-Behandlung zu keiner signifikanten Änderung. Es zeigt sich aber über den gesamten Verlauf eine mit $p=0,034$ signifikante Abnahme des medianen MELD-Werts von 31 (25 – 37) auf 22 (16 – 35).

Die mediane Thrombozytenkonzentration im Vollblut der ALF-Patienten bei Aufnahme betrug 75 G/l (36 – 158). Während sich die Thrombozytenkonzentration bis zum Beginn der SPAD-Behandlung nicht signifikant änderte, sank sie während der SPAD-Behandlung signifikant ($p=0,034$) auf median 58 G/l (43 – 81) nach Beendigung der SPAD ab. Während aller drei Behandlungseinheiten nahm die mediane Thrombozytenkonzentration zwar ab, Signifikanz konnte jedoch nur für die zweite Behandlungseinheit mit $p=0,043$ gezeigt werden.

Abbildung 8: Verlauf der Thrombozytenkonzentration der ALF-Gruppe



Bei den Gerinnungsparametern aPTT und INR kam es zu keiner signifikanten Änderung. Auch in der ALF-Gruppe wurden nicht signifikant mehr oder weniger EKs, TKs, oder FFPs transfundiert.

Die kardiovaskuläre und respiratorische SOFA-Subkategorie des SOFA-Score zeigten ebenfalls keine statistisch signifikanten Änderungen.

Ergebnisse

Laborparameter	Bei Aufnahme	Vor der ersten Beh.	Nach der ersten Beh.	Vor der zweiten Beh.	Nach der zweiten Beh.	Vor der dritten Beh.	Nach der dritten Beh.	Nach SPAD-Behandlung.	
ges. Bil. (mg/dl)	20,85 (7,80– 30,75)	23,60 (16,40 – 32,523)	19,05 (14,43 – 32,98)	19,40 (15,90 – 37,50)	18,60 (12,50 – 45,60)	18,10 (11,78 – 51,77)	20,00 (11,25 – 35,65)	19,70 (13,03 – 29,38)	
p* (n)		0,263(8)	0,069 (8)	0,109 (7)	0,398 (7)	0,180 (4)	0,144 (4)	0,08 (5)	0,208 (8)
Krea. (mg/dl)	0,8 (0,6 – 1,7)	0,9 (0,7 – 2,1)	0,9 (0,5 – 3,0)	1,4 (0,5 – 3,4)	1,6 (0,3 – 3,9)	3,34	0,5 (0,3 – 4,1)	0,8 (0,4 – 1,9)	
p* (n)		0,046 (7)	0,172 (6)	1,00 (5)	0,068 (5)	∅ (2)	∅ (2)	0,068 (4)	0,027 (7)
BUN (mg/dl)	7,00 (5,00 – 40,00)	22,00 (4,75 – 58,75)	9,00 (3,00 – 42,50)	23,00 (4,00 – 59,00)	22,00 (8,48 – 55,25)	37,00	10,00 (4,00 – 40,50)	9,00 (3,00 – 11,00)	
p* (n)		0,753 (8)	0,018 (7)	0,018 (6)	0,08 (6)	∅ (3)	∅ (3)	0,08 (5)	0,093 (7)
MELD	30 (18 – 38)	31 (25 – 37)	29 (22 – 40)	29 (23 – 39)	34 (20 – 39)	35	20	22 (16 – 35)	
p* (n)		0,310 (7)	0,09 (7)	0,655 (6)	0,833 (6)	∅ (3)	∅ (2)	∅ (3)	0,034 (7)
Thrombo.(G/l)	75 (36 – 158)	107 (69 – 149)	84 (41 – 113)	82 (44 – 87)	67 (50 – 80)	60 (51 – 86)	57 (52 - 71)	58 (43 – 81)	
*p (n)		0,484 (8)	0,173 (6)	0,317 (5)	0,043 (7)	0,655 (4)	0,465 (4)	0,043 (5)	0,034 (7)
aPTT (s.)	59,5 (41,5 – 84,0)	60,0 (44,0 – 76,0)	62,0 (50,0 – 125,0)	62,0 (52,0 – 66,0)	78,0 (36,3 – 94,0)	72,0	70,0 (47,8 – 83,3)	78,0 (42,0 – 90,0)	
p* (n)		0,735 (7)	0,686 (5)	0,317 (4)	0,686 (5)	∅ (3)	∅ (3)	1,00 (4)	0,611 (7)
INR (%)	3,6 (1,8 – 7,3)	3,0 (2,2 – 6,1)	2,5 (2,2 – 5,3)	2,5 (2,0 – 4,1)	4,2 (2,8 – 4,2)	4,2	2,1 (1,8 – 5,1)	1,9 (1,7 – 3,1)	
p* (n)		0,271 (7)	0,599 (7)	0,317 (6)	0,249 (6)	∅ (3)	∅ (3)	0,068 (4)	0,063 (7)
Resp. SOFA	1 (0 – 2)	1 (1 – 2)	1 (1 – 3)	1 (1 – 1)	0 (0 – 1)	0 (0 – 2)	1 (0 – 3)	2 (1 – 3)	
p* (n)		0,480 (6)	1,000 (7)	0,180 (5)	0,157 (5)	1,000 (4)	0,180 (4)	1,000 (4)	0,890 (5)
Kardio. SOFA	1 (0 – 2)	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)	2 (0 – 3)	2 (0 – 3)	1 (0 – 2)	0 (0 – 2)	0 (0 – 3)	
p* (n)		1,000 (8)	0,655 (8)	1,000 (7)	1,000 (7)	1,000 (5)	0,317 (4)	1,000 (4)	1,000 (8)

*Der p-Wert steht für das Signifikanzniveau des paarweisen Vergleichs der Werte die links und rechts drüber stehen. Der letzte p-Wert vergleicht das Wertepaar „vor der ersten Behandlung“ und „nach SPAD-Behandlung“; n: Anzahl; Beh.: Behandlungseinheit; ges. Bil.: Gesamtbilirubinkonzentration im Serum; mg: Milligramm; dl:Deziliter; Krea.: Kreatininkonzentration im Serum; BUN: Blood Urea Nitrogen; MELD: Model Of Endstage Liver Disease; Thrombo.: Thrombozytenkonzentration; G: Milliarden; l: Liter; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; s.: Sekunden; INR: International Normalized Ratio; kardiologischer SOFA: Punkte werden nach der Subgruppen kardiologisches System für den SOFA vergeben; SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; SPAD: Single Pass Albumin Dialysis; Respiratorischer SOFA: Punkte werden nach der Subgruppe respiratorisches System für den SOFA vergeben. Der letzte p-Wert zeigt das Signifikanzniveau zwischen den Werten bei Aufnahme und nach letzter SPAD

Tabelle 12: Verlauf der Surrogatparameter in der ALF-Gruppe

6.3. Klinischer Verlauf

6.3.1. ACLF-Gruppe

Von den 32 in die Studie aufgenommenen Patienten erfüllten 23 die Kriterien der ACLF-Gruppe. Es waren 15 männliche und 8 weibliche Patienten. Die Ätiologien des ACLF sind in Tabelle 13 dargestellt. Zumeist war das ACLF jedoch äthyltoxischer Ätiologie.

Tabelle 13: Ätiologien des ACLF

<u>Ätiologie:</u>	<u>n:</u>	<u>%</u>	<u>Patient:</u>
• äthyltoxisch	15	65	1; 3; 4; 7-10; 12; 14; 16; 17; 20; 22; 29; 31
• sonstige:	8	35	
○ Hepatitis C	4	17	15; 18; 19; 32
○ Hepatitis B	1	4	11
○ Autoimmunhepatitis	1	4	28
○ Budd-Chiari-Syndrom	1	4	6
○ Morbus Wilson	1	4	13

ACLF: Acute-on-Chronic Liver Failure; n: Anzahl

Das mediane Alter der ACLF-Gruppe betrug 44 Jahre (39 – 56). Der mediane APACHE II-Wert betrug 20 (17 – 27), der mediane SOFA-Wert 12 (11 – 14) und der mediane MELD-Wert 33 (22 – 37). Die HE betrug bei 7 Patienten Grad 1, bei 9 Patienten Grad 2, bei 4 Patienten Grad 3 und bei einem Grad 4. Bei zwei Patienten war der Grad der HE retrospektiv nicht ersichtlich. 16 ACLF-Patienten waren bei Aufnahme katecholaminpflichtig und 6 nicht spontan atmend.

Zwölf der 23 ACLF-Patienten wurden im Verlauf des ITS-Aufenthalts für die OLT gelistet.

Tabelle 14: Laborparameter bei Aufnahme der ACLF Gruppe

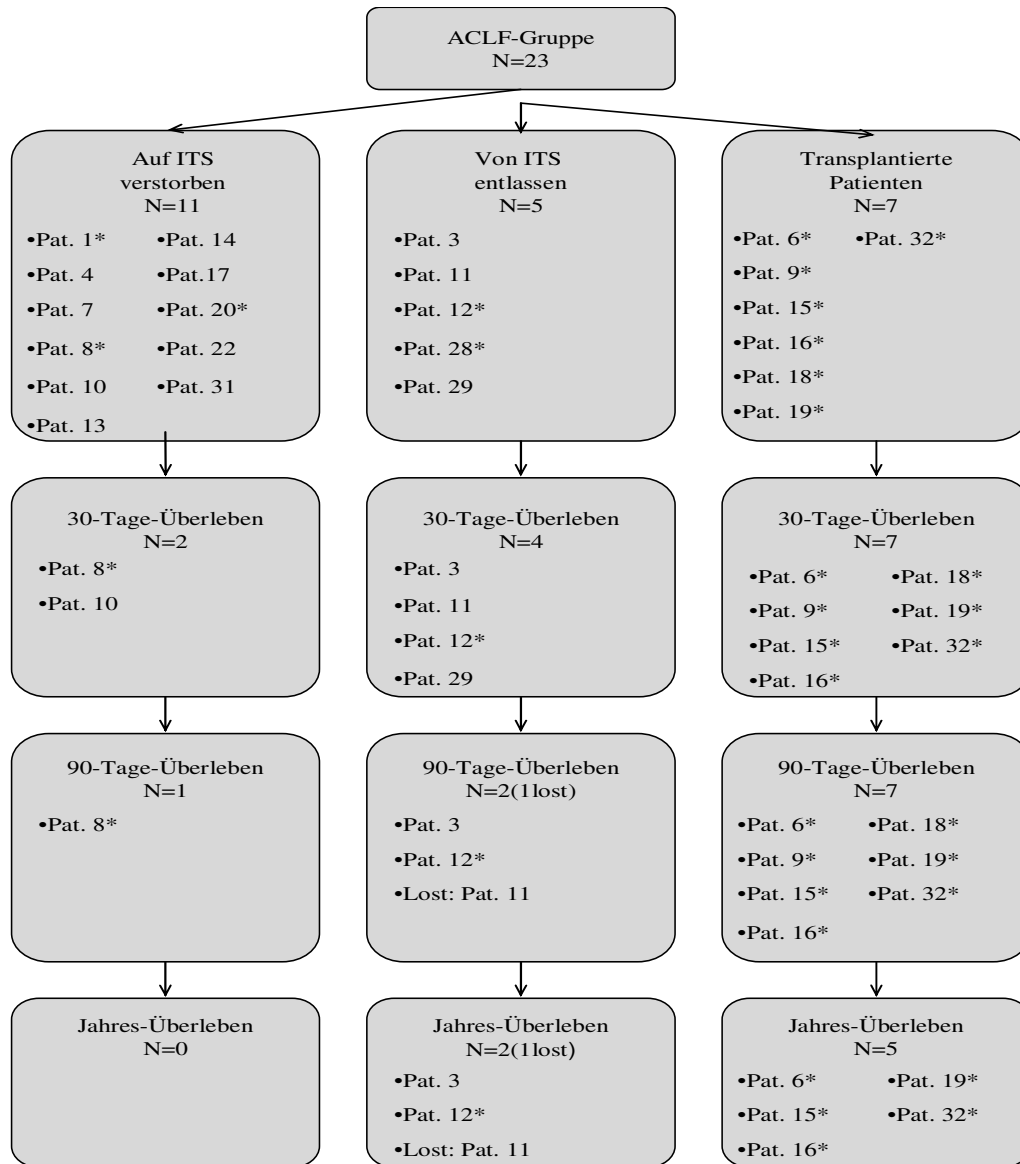
<u>Parameter:</u>	<u>n:</u>	<u>Median (25^{te} – 75^{te} Perzentile):</u>
Ges. Bil. (mg/dl)	23	29,10 (10,90 – 40,50)
Krea. (mg/dl)	22	2,1 (1,2 – 4,7)
BUN (mg/dl)	23	65,00 (44,00 – 102,00)
pH	23	7,40 (7,29 – 7,47)
Hb (g/dl)	21	10,30 (8,75 – 11,55)
Hk (%)	23	28,80 (24,10 – 32,40)
Leuko. (G/l)	23	15 (11 – 21)
Thrombo. (G/l)	23	97 (66 – 136)
Quick (%)	23	34 (22 – 43)
INR (%)	23	2,3 (1,8 – 3,4)
aPTT (sec.)	23	60,00 (39,60 – 86,00)
Laktat (mmol/l)	19	2,1 (1,5 – 2,9)
Ammo (µg/dl)	18	116,00 (79,75 – 172,25)
Na (mmol/l)	23	130 (126 – 137)
Ka (mmol/l)	23	4,7 (4,1 – 5,6)

Ges. Bil.: Gesamtbilirubinkonzentration im Serum; Krea.: Kreatininkonzentration im Serum; BUN: Blood Urea Nitrogen; pH: arterieller pH; Hb: Hämoglobin; Hk: Hämatokrit; Leuko: Leukozyten im Vollblut; Thrombo: Thrombozyten im Vollblut; Quick: Quick-Wert; INR: International Normalized Ratio; aPTT: aktivierte Thromboplastinzeit; Laktat im Serum; Ammo: Ammoniak im Serum; Na: Natrium im Serum; Ka: Kalium im Serum; mg: Milligramm; dl: Deziliter; g: Gramm; G: Milliarden; l: Liter; mmol: Millimol; µg: Mycrogramm

Die mediane Aufenthaltsdauer auf ITS betrug 18 Tage (8 – 30).

Ab Beginn der SPAD-Behandlung betrug die mediane Aufenthaltsdauer 7 Tage (3 – 15) auf ITS. Die Patienten wurden an median 3 Tagen (2 – 8) mit median 6 Zyklen SPAD (4 – 21) behandelt. Die Patienten, welche eine OLT erhielten, wurden median 7,00 Tage (3,00 – 12,00) nach Beginn der SPAD-Behandlung transplantiert. Die kürzeste Aufenthaltsdauer betrug 2 Tage bei Pat. 32, welcher nach einem Zyklus SPAD der OLT zugeführt wurde. Die mit 155 Tagen längste Aufenthaltsdauer auf ITS hatte Pat. 8. Nach 94 SPAD-Zyklen an 53 Behandlungstagen über die Dauer von 145 Aufenthaltstagen verstarb der Patient an einem septischen MOV.

Abbildung 9: Klinischer Verlauf der ACLF-Patienten



*: Patient gelistet

Auf ITS verstorben (Gruppe A) insgesamt 11 Patienten. Von diesen Patienten überlebten nur Pat. 8 und Pat. 10 länger als 30 Tage. Der Verlauf des Patienten 8 mit 94 Zyklen SPAD ist bereits oben beschrieben. Der Pat. 10 verstarb nach 32 Zyklen an 20 Behandlungstagen und 57 Tage nach Beginn der SPAD-Behandlung an einer Sepsis. Die Patienten, welche weniger als 30 Tage nach Aufnahme auf die ITS überlebten, starben median nach 5 Zyklen SPAD (4 – 17) an 2 Tagen (2 – 7) nach insgesamt 15 Tagen (7,5 – 23,5) auf ITS und 4 Tage (3 – 13,5) nach Beginn der SPAD - Behandlung. Pat. 22 verstarb an einer intraabdominellen Blutung, welche während des fünften SPAD-Zyklus auftrat. Die Patienten 31, 20, 14 und 4 erlitten einen MOV. Pat. 13 und 1 verstarben an einem septischen MOV. Die Patienten 17 und 7 verstarben an einem Kreislaufversagen.

Fünf Patienten konnten nach Behandlung des ACLF mit SPAD wieder *von ITS entlassen* werden (Gruppe B). Von diesen Patienten hatte Pat. 3 und Pat. 12 eine äthyltoxische Ätiologie des ACLF. Die Ursache des ACLF von Pat. 11 und Pat. 29 war eine Hepatitis C. Bei Pat. 28 lag eine Autoimmunhepatitis als Grunderkrankung vor. Von diesen lebten 2 Patienten länger als ein Jahr nach Aufnahme: Pat. 3 konnte nach 18 Tagen und 8 Zyklen SPAD an 4 Behandlungstagen von ITS entlassen werden. Bei Pat. 12 wurde nach 29 Tagen auf ITS 7 Zyklen SPAD an 4 Behandlungstagen initiiert. Nach Listung zur OLT und insgesamt 35 Tagen auf ITS konnte dieser Patient ohne OLT in ein anderes Krankenhaus verlegt werden. Pat. 11 erhielt während eines 70-tägigen ITS-Aufenthalts zwischenzeitlich einmalig 2 Zyklen SPAD. Der Patient wurde 62 Tage nach SPAD-Behandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt. Zu diesem Patienten liegen keine Daten zum Ein-Jahres-Überleben vor. Pat. 29 verließ nach 15 Tagen ITS-Aufenthalt und 23 Zyklen SPAD an 13 Tagen die ITS. Der Patient verstarb 28 Tage nach Verlassen der ITS. Pat. 28 verließ trotz Listung für OLT nach 7 Tagen auf ITS und zwei Zyklen SPAD an zwei Behandlungstagen die ITS. Der Patient verstarb jedoch innerhalb von weniger als dreißig Tagen an einem septischen MOV.

Aus der ACLF-Gruppe wurden 7 Patienten *orthotop lebertransplantiert* (Gruppe C).

Alle 4 Patienten mit ACLF nach Hepatitis C aus dieser Gruppe wurden orthotop transplantiert. Drei dieser Patienten lebten länger als ein Jahr nach Beginn der SPAD-Behandlung. Pat. 15 und 32 lebten zum Zeitpunkt der Datenerhebung nach ihren OLTs im Januar 2009 und August 2008. Pat. 15 erhielt nach 10 Tagen auf ITS, nach 5 Zyklen SPAD an 2 Tagen ein Spenderorgan. Pat. 32 wurde nach 2 Tagen auf ITS, nach einem Zyklus SPAD lebertransplantiert. Pat. 19 erhielt nach 29 Zyklen SPAD an 17 Tagen bei einer Aufenthaltsdauer von 63 Tagen auf ITS eine Transplantation. Dieser Patient verstarb 12 Jahre nach der OLT im April 2008, nachdem er erneut mit SPAD behandelt wurde, an einer Candidasepsis. Pat. 18 verstarb im November 2008 an den Komplikationen einer Pneumonie 10 Monate nach OLT. Vor der OLT war dieser Patient 22 Tage auf ITS und hatte an 2 Tagen 4 Zyklen SPAD erhalten.

Zwei der 15 Patienten mit äthyltoxischer Ätiologie des ACLF, Pat. 9 und Pat. 16, wurden orthotop transplantiert. Pat. 9 wurde nach 19 Tagen auf ITS, nach 14 Zyklen SPAD an 8 Tagen orthotop transplantiert. Dieser Patient verstarb 113 Tage nach OLT an dem komplizierten Verlauf einer postoperativen Wundheilungsstörung. Pat. 16 wurde nach 7 Tagen auf ITS, nach 5 Zyklen SPAD an 3 Tagen lebertransplantiert. Dieser Patient lebte bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung und lebte damit länger als ein Jahr.

Schließlich wurde ein Patient bei ACLF mit Budd-Chiari-Syndrom in der Vorgeschichte nach 20 Tagen auf ITS, nach 12 Zyklen SPAD an 6 Tagen 1997 transplantiert. Dieser Patient lebte zum Zeitpunkt der Datenerhebung.

Für die 23 untersuchten Patienten ergeben sich somit bei 7 transplantierten Patienten eine 30-Tage-Überlebensrate von ca. 57% , 90-Tage-Überlebensrate von 45% und eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 32%.

Tabelle 15: Klinischer Verlauf der ACLF-Patienten

<u>Patient:</u>	<u>Gruppe:</u>	<u>Aufenthaltsdauer in</u> <u>Tagen:</u>	<u>Zyklen:</u>	<u>Anzahl der Tage mit</u> <u>SPAD:</u>	<u>Tage Überleben:</u>
1	A	15	4	2	15
3	B	18	8	4	>365
4	A	22	6	2	22
6	C	20	12	6	>365
7	A	12	5	3	12
8	A	155	94	53	155
9	B	19	14	8	132
10	A	58	32	20	58
11	B	70	2	1	>30
12	B	35	7	4	>365
13	A	29	50	23	29
14	A	3	4	2	3
15	C	10	5	2	>365
16	C	7	5	3	>365
17	A	15	13	6	15
18	B	22	4	2	≈ 310
19	B	63	29	17	>365
20	A	25	21	8	25
22	A	7	5	2	7
28	B	7	2	2	10
29	B	15	23	13	43
31	A	8	1	1	8
32	B	2	1	1	2

Gruppe A: auf Intensivstation verstorben; Gruppe B: von Intensivstation entlassen; Gruppe C: orthotop lebertransplantiert; SPAD: Single Pass Albumin Dialysis.

6.3.2. ALF-Gruppe

Von den 32 aufgenommenen Patienten erfüllten 9 die Kriterien der ALF-Gruppe. Die Ätiologien des ALF waren heterogen und sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16 Ätiologien des ALF

Ätiologie:	N	%	Patient
• unbekannt	4	44%	2*, 5*, 23*, 26
• Mammakarzinom in Therapie mit Docetaxel	1	11	21
• Intoxikation mit Acetaminophen	1	11	25
• Intoxikation mit Sedalin	1	11	27*
• Morbus Wilson	1	11	24*
• Intoxikation mit Amatoxin	1	11	30

ALF: Acute Liver Failure; N: Anzahl; *: erfüllt King's College Criteria

Von den 9 Patienten waren die Patienten 24 und 25 männlich. Das mediane Alter betrug 28 Jahre (22 – 41,5). Der mediane APACHE II – Wert war 8 (4,5-16,0). Der mediane SOFA-Wert betrug 9 (4,5-12,5) und der mediane MELD-Score in der ALF-Gruppe lag bei 27,5 (19,25 – 37,25).

Die HE betrug bei 6 Patienten Grad 1, bei 2 Patienten Grad 2 und bei einem Patienten bei Grad 4. Vier Patienten waren bei Aufnahme katecholaminpflichtig und einer nicht spontan atmend. Die Laborparameter bei Aufnahme sind in Tabelle 17 dargestellt.

Von den 9 Patienten wurde nur Pat. 21 nicht gelistet. 5 der 8 gelisteten Patienten erfüllten die King's College Criteria.

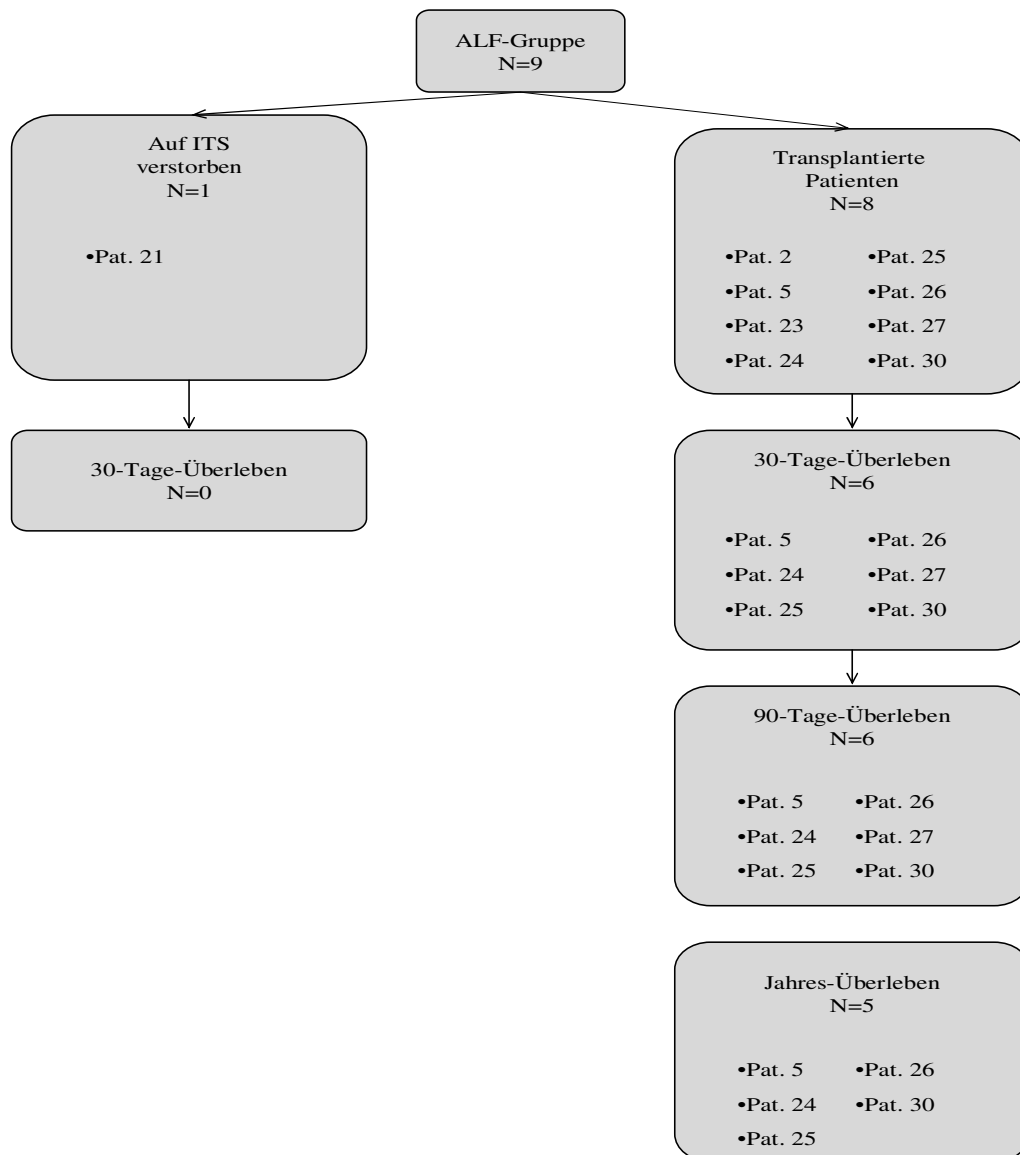
Tabelle 17: Laborparameter bei Aufnahme der ALF-Gruppe

<u>Laborparameter:</u>	<u>n:</u>	<u>Median (25^{te} – 75^{te} Perzentile):</u>
Ges. Bil. (mg/dl)	9	18,90 (5,79 – 30,00)
Krea. (mg/dl)	9	0,8 (0,6 – 1,5)
BUN (mg/dl)	8	9,50 (5,50 – 38,25)
pH	8	7,44 (7,32 – 7,47)
Hb (g/dl)	9	12,80 (9,35 – 13,35)
Hk (%)	9	35,80 (27,55 – 39,35)
Leuko. (G/l)	9	13 (5 – 17)
Thrombo. (G/l)	9	108 (38 – 174)
Quick (%)	8	17(12 – 36)
INR (%)	8	4,0 (2,2 – 7,2)
aPTT (s)	9	69,00 (44,00 – 88,00)
Laktat (mmol/l)	6	4,1 (3,3 – 6,8)
Ammo. (µg/dl)	8	118,00 (93,25 – 240,00)
Na (mmol/l)	9	137 (135 – 139)
Ka (mmol/l)	9	4,1 (3,6 – 5,0)

Ges. Bil.: Gesamtbilirubinkonzentration im Serum; Krea.: Kreatininkonzentration im Serum; BUN: Blood Urea Nitrogen; pH: arterieller pH; Hb: Hämoglobin; Hk: Hämatokrit; Leuko: Leukozyten im Vollblut; Thrombo: Thrombozyten im Vollblut; Quick: Quick-Wert; INR: International Normalized Ratio; aPTT: aktivierte Thromboplastinzeit; Laktat im Serum; Ammo: Ammoniak im Serum; Na: Natrium im Serum; Ka: Kalium im Serum; mg: Milligramm; dl: Deziliter; g: Gramm; G: Milliarden; l: Liter; mmol: Millimol; µg: Mycrogramm

Die mediane Aufenthaltsdauer der ALF-Patienten auf ITS lag bei 6 Tagen (4,5 - 14,5). Die mediane Aufenthaltsdauer ab SPAD war 4 Tage (2,5 - 5,5), wobei der Median der Behandlungstage bei 3 Tagen (1,5-5,5) lag. Median erhielten die 9 Patienten 6 (4 -16) Zyklen SPAD. Die transplantierten Patienten wurden median 3,5 Tage (2 – 7) nach Beginn der SPAD-Behandlung transplantiert.

Abbildung 10: Klinischer Verlauf der ALF-Patienten



In der ALF-Gruppe verstarb der nicht gelistete Pat. 21 nach 12 Tagen auf ITS an einem Kreislaufversagen. Zuvor hatte er über 4 Tage an 2 Tagen 3 Zyklen SPAD erhalten.

Von den 8 transplantierten Patienten überlebten 2 weniger als 30 Tage: Pat. 2 wurde zwei Tage nach Beginn der SPAD-Behandlung, welche aus 4 Zyklen an einem Tag bestand, 4 Tage nach Aufnahme auf die ITS transplantiert. Dieser Patient verstarb einen Tag nach OLT an einem Hirnödem bei Coma hepaticum. Pat. 23 hatte eine Aufenthaltsdauer von 6 Tagen auf der ITS. Der Pat. 23 konnte nach 10 Zyklen SPAD an 4 aufeinander folgenden Tagen der Lebertransplantation zugeführt werden. Dieser Patient verstarb 8 Tage nach der Transplantation an einem Kreislaufversagen bei akuter Pankreatitis.

Sechs der 8 transplantierten Patienten lebten länger als 90 Tage nach Beginn der SPAD.

Pat. 27 erhielt während des ITS-Aufenthalts, welcher insgesamt 4 Tage dauerte, an 3 Tagen 6 Zyklen SPAD und wurde anschließend transplantiert. Der Pat. 27 verstarb zirka 10 Monate nach Lebertransplantation an einer arteriellen Lungenblutung.

Länger als ein Jahr nach SPAD-Beginn lebten fünf der 8 transplantierten Patienten aus der ALF-Gruppe. Pat. 5 hatte eine Aufenthaltsdauer von 7 Tagen auf ITS und erhielt an drei Tagen 6 Zyklen SPAD über 4 Tage bevor er transplantiert wurde. Dieser Patient wurde nach akutem Transplantatversagen noch am Tag der frustran verlaufenen, orthotopen Lebertransplantation erneut auf ITS aufgenommen, erhielt weitere 2 Zyklen SPAD an 2 Tagen, bevor er nach erneuten 16 Tagen auf ITS im Juni 1997 ein zweites Mal transplantiert wurde. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebte dieser Patient, mehr als 13 Jahre nach der Transplantation. Pat. 24 wies in der ALF-Gruppe die längste Aufenthaltsdauer auf ITS mit 64 Tagen auf, bevor er 1995 eine Spenderleber erhielt. Dieser Patient wurde über 61 Tage an 40 Tagen mit 93 Zyklen SPAD behandelt. Der Patient lebte zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Pat. 25 wurde nach zwei Tagen SPAD-Behandlung mit 4 Zyklen im März 2009 transplantiert. Der Patient war insgesamt 6 Tage auf ITS. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lebte der Patient. Der Pat. 26 wurde nach insgesamt 17 Tagen auf ITS und nach 7 Tagen mit 18 Zyklen SPAD transplantiert. Er überlebte ebenfalls mindestens ein Jahr. Pat. 30 wurde nach 5 Tagen auf ITS und einem Behandlungstag orthotop transplantiert. Der Patient lebte mindestens 9 Jahre nach Lebertransplantation 1998.

Tabelle 18: Klinischer Verlauf der ALF-Patienten

<u>Patient:</u>	<u>Gruppe:</u>	<u>Aufenthaltsdauer in</u> <u>Tagen:</u>	<u>Zyklen:</u>	<u>Anzahl der Tage mit</u> <u>SPAD:</u>	<u>Tage Überleben:</u>
2	C	4	4	1	5
5	C	7	6	3	>356
21	A	12	3	2	12
23	C	6	10	4	14
24	C	64	93	40	>356
25	C	6	4	2	>356
26	C	17	18	7	>356
27	C	4	6	3	≈ 310
30	C	5	1	1	>356

Gruppe A: auf Intensivstation verstorben; Gruppe C: orthotop lebertransplantiert; SPAD: Single Pass Albumin Dialysis.

Ergebnisse

In der ALF Gruppe konnten damit alle gelisteten Patienten der OLT zugeführt werden. Es ergibt sich eine 30- und 90-Tage-Überlebensrate von 67% und eine Ein-Jahresüberlebensrate von 56%.

7. Diskussion

Hinsichtlich der Technik ist unsere Studie im Vergleich zu den bisher publizierten Studien zur SPAD die größte. In dieser Studie wurde eine Darstellung des Verfahrens erarbeitet sowie wichtige Fragestellungen in der klinischen Anwendung nämlich Geräteeinstellungen, Dialysator und Antikoagulation untersucht.

Unsere Studie beschreibt ein generisches Verfahren zur Albumindialyse als artifizielles Leberersatzverfahren. Unsere Daten belegen eine effektive Bilirubinelimination, die in Abhängigkeit von der gewählten Behandlungsdauer, die täglich aus dem Hämoglobinstoffwechsel anfallende Bilirubinmenge ohne weiteres bewältigt. Die wichtigste Einflussgröße auf das Ausmaß der Bilirubinelimination ist die Bilirubinkonzentration im Serum, in geringerem Ausmaß Ultrafiltration und Dialysatfluß. Die wichtigsten Einflussgrößen auf die Effektivität der Hämodialfiltration mit albuminangereichertem Dialysat bei der „slow continuous ultrafiltration“ wurde durch Patzer et al. im Ein-Kompartiment-Modell 2006 beschrieben. Diese sind der Dialysatfluß/Blutfluß –Quotient (α), das Verhältnis der Konzentration des Albumins im Dialysat zu der Konzentration des Albumins im Blut (β), der Quotient aus Ultrafiltrationsfluß zu Blutfluß (γ) und der Quotient aus Massentransferleistung des Dialysators zum Blutfluß (κ). Für das Erreichen der maximalen Eliminationsrate der albumingebundenen Stoffe zeigte sich bei genügend hoher Albuminkonzentration im Dialysat bei konstantem κ die stärkste Abhängigkeit von α . Bei der SPAD entspricht die Albuminkonzentration mit 4,4% dieser Anforderung an β , welche bereits mit 0,5 - 2g/l Albumin erreicht ist. Allerdings ist auch der Einfluss von α unter diesen Bedingungen gering solange durch den Dialysatfluß und insbesondere durch ausreichend bindungsfähiges Albumin die Konzentration des frei diffundierten Stoffes im Dialysat nahe null gehalten wird. Den stärksten Einfluss auf die Effektivität nimmt unabhängig von den Bedingungen κ . Damit ist der wichtigste Faktor auf die maximale Effektivität der SPAD die Wahl des Dialysators (Patzer JF 2nd 2006).

In der Analyse der hier vorliegenden Daten zur Effektivität der SPAD wird dieses Ergebnis in der praktischen Anwendung bestätigt. Bei der ACLF-Gruppe zeigten sich nur schwache Korrelationen zu den Faktoren Ultrafiltration und Dialysatfluß sowie keine Korrelation zu α (siehe Tabelle 9, S. 37).

Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass eine andere Wahl der Parameter Blutfluß, Ultrafiltration und Dialysatfluß zu besseren Ergebnissen als mit den von uns untersuchten Einstellungen

führen würden. Möglicherweise könnte allerdings eine Reduktion der Albuminkonzentration die Kosten des Verfahrens bei ähnlicher Effektivität reduzieren.

In unserer Studie wurden High-Flux-Dialysatoren eingesetzt, welche für die kontinuierlichen Dialyseverfahren dem derzeitigen Standard entsprechen. Die Membranen der eingesetzten Dialysatoren haben einen cut-off-point von ca. 50 kDa, sind elektrisch neutral und bestehen aus Polysulfon. Diese High-Flux-Membranen weisen durch den gewählten cut-off-point hohe Siebkoeffizienten für Moleküle mit geringer und mittlerer Molekülgröße auf und sind dabei nahezu undurchlässig für Albumin. Zusätzlich ermöglichen sie neben der Dialyse gleichzeitig eine Ultrafiltration. Die elektrische Ladung der Membranen scheint sich auf die Funktionalität der SPAD auszuwirken. So beschreiben Karvellas et al. bei dem von ihnen eingesetzten SPAD-Verfahren eine völlig fehlende Effektivität mit einem signifikanten Anstieg der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum während der SPAD (Karvellas CJ 2009). Im Gegensatz zu unserer Studie verwendeten sie den Dialysator AN 69 ST (Gambro) der eine positive Membranladung aufweist. Neben cut-off-point und elektrischer Ladung sind auch andere Eigenschaften des Membranmaterials von Bedeutung. Das in den hier eingesetzten Dialysatoren verwendete Polysulfon hat den Vorteil einer geringen Adsorption von Proteinmolekülen. Dieser Vorteil konnte bisher für das Protein α -Chymotrypsinogen *in vitro* gezeigt werden (Yamashita AC 2009). Zusätzlich kann neben der Porengröße von 50 kDa eine Imprägnierung des Membranmaterials mit Albumin ein schnelleres Erreichen der maximalen Transferleistung des Dialysators und damit der maximalen Effektivität der SPAD bewirken (Patzner JF 2nd 2003).

Polysulfonmembranen weisen außerdem eine vergleichsweise gute Bio-Kompatibilität auf (Putz D 1992), und reduzieren so die Aktivierung der plasmatischen und zellulären Gerinnung. Von besonderer Bedeutung ist dies bei Patienten mit gestörter Leberfunktion. Vor allem beim ACLF entwickelt sich eine koagulatorische Störung, die zum einen zur Koagelbildung im Dialysator und damit zu einer Effizienzminderung, und zum anderen wegen des Faktorenverbrauchs zu einem erhöhten Blutungsrisiko des Patienten führt. Bei den Nierenersatzverfahren ist die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin das Standardverfahren um die Gerinnungsaktivierung zu unterdrücken. Besonders bei leberkranken Patienten könnte hierdurch wiederum das Blutungsrisiko steigen. Um den Einfluss unseres SPAD-Verfahrens auf das Blutungsrisiko zu untersuchen wurden daher in dieser Studie die Verläufe der Thrombozytenkonzentration im Vollblut, der INR und der aPTT analysiert.

Für die Thrombozytenkonzentration wurde sowohl in der ACLF- als auch in der ALF-Gruppe bei der SPAD wie bei allen extrakorporalen Zirkulationsverfahren eine signifikante Reduktion

nachgewiesen. Dies ist ein bekannter Effekt aller artifiziellen Leberersatzverfahren bei Patienten mit ACLF und ALF (Seige M 1999; Mitzner SR 2000; Schmidt LE 2003; Lai WK 2005; Stefoni S 2006; Hassanein TI 2007; Grodzicki M 2009; Kantola T 2009; Kortgen A 2009; Benyoub K 2011).

Die Surrogatparameter der plasmatischen Gerinnung aPTT und INR zeigten in Kohärenz mit vielen klinischen Studien zu Patienten mit ACLF und ALF zum Einsatz von artifiziellen Leberersatzverfahren keine signifikante Verschlechterung (Stange J 2000; Campi CD 2003; Rifai K 2003; Schmidt LE 2003; Koivusalo AM 2005; Stefoni S 2006; Hassanein TI 2007; Kantola T 2009; Kortgen A 2009). In den genannten Studien wird nicht ersichtlich, ob und wieviele TKs, Eks oder FFPs substituiert wurden. In unserer Studie schien der klinische Effekt der Gerinnungsaktivierung eher gering, da während der ersten beiden Tage der SPAD-Behandlung nicht mehr TKs, Eks oder FFPs als am Vortag der SPAD substituiert wurden. Die SPAD scheint also auch in Patienten mit schwerer Koagulopathie als sicheres Verfahren des artifiziellen Leberersatzes einsetzbar zu sein.

Dennoch ist das Blutungsrisiko durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren im extrakorporalen System ein kontroverses Thema. Zum einen kam es in Studien zu Albumindialyseverfahren bereits zu letalen Blutungskomplikationen während MARS (Bachli EB 2007 (S. 476)), zum anderen besteht ein Charakteristikum des Leberversagens gerade in der Koagulopathie mit erhöhtem Blutungsrisiko (Graziadei 2011). Inzwischen wird versucht das Blutungsrisiko durch eine lokale Antikoagulation, die möglichst nur innerhalb des Dialysators wirksam ist oder durch den kompletten Verzicht auf eine Antikoagulation zu senken. Diese Strategie steht im Einklang mit den Erkenntnissen aus der Studie von Faybik et al. welche den das Blutungsrisiko steigernden Effekt der artifiziellen Leberersatzverfahren in ihrer Studie zum MARS vor allem auf die Antikoagulation mit Heparin zurückführen (Faybik P 2006).

In unserer Studie finden wir erwartungsgemäß beim Vergleich der Antikoagulationsmodi der einzelnen Zyklen in der ACLF-Gruppe eine signifikante Verlängerung der aPTT bei den mit Heparin antikoagulierten Patienten. Dies ist bei den Zyklen ohne oder mit anderen Verfahren der Antikoagulation nicht zu sehen. Darüberhinaus zeigte sich in der Heparin-Gruppe aber auch eine Erhöhung der INR. Zusätzlich kam es in der Heparin-Gruppe zu einem signifikantem Abfall der Thrombozytenkonzentration, während diese in der Gruppe ohne Antikoagulation signifikant anstieg. Vor Beginn der Zyklen bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der zellulären oder plasmatischen Gerinnungsparameter. Eine unterschiedliche Häufigkeit der Substitution von Blutprodukten konnten wir ebensowenig

finden, wie eine erhöhte Blutungsinzidenz in der Heparin-Gruppe. In der ALF-Gruppe konnten wir – möglicherweise aufgrund der geringen Patientenzahl – keine signifikanten Unterschiede im Verlauf der Gerinnungsparameter zwischen den Gruppen mit unterschiedlicher Antikoagulation feststellen.

Der Verzicht auf eine Antikoagulation könnte allerdings zu einer vermehrten Koagelbildung im Dialysator führen. In der vorliegenden Studie wurde die SPAD in 80 von 459 Zyklen (17%) ohne Antikoagulation betrieben. In keinem dieser Zyklen kam es zu einem Verschluss des Dialysators. Von den 13 Fällen bei denen es zu einem Verschluss des Dialysators kam, war der Antikoagulationsmodus in 12 Fällen unfractioniertes Heparin und in einem Fall ein Priming mit Heparin ohne kontinuierliche Antikoagulation. In dieser Studie liegt demnach kein Anhalt dafür vor, dass es ohne Antikoagulation bei der SPAD vermehrt zu Dialysatorverschlüssen kommt. Ein weiterer Indikator für eine Gerinnungsaktivierung im Dialysator wäre eine Minderung der Effizienz durch nicht sichtbare Koagel. In der Analyse der Effizienz dieser beiden Gruppen war aber jeweils eine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum festzustellen. In der Heparin-Gruppe wurden 172,34 mg (115,60 – 276,72) in der Gruppe ohne Antikoagulation 309,90 mg (188,60 – 413,24) Gesamtbilirubin pro Zyklus entfernt. Dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ signifikant. Allerdings wird dieser Unterschied am ehesten dadurch erklärt, dass die mediane Gesamtbilirubinkonzentration vor den Zyklen in der Gruppe ohne Antikoagulation mit 31,90 mg/dl (24,00 – 39,67) mit $p < 0,001$ signifikant höher war als in der Heparin-Gruppe mit 21,30 mg/dl (16,45 – 28,70). Auch die Gruppe um Tan aus Singapur konnte in ihrer Studie mit insgesamt 12 ALF und ACLF-Patienten ähnliche Ergebnisse aufzeigen. In der Untersuchung des MARS-Betriebs ohne Antikoagulation wurde kein signifikanter Effekt auf die Prothrombinzeit oder die aPTT bei signifikanter Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration gefunden (Tan HK 2010). Der Verzicht auf ein Antikoagulans ist also bei entsprechender Koagulopathie bzw. Blutungsrisiko eine geeignete Alternative ohne Minderung der Effizienz oder vermehrte Verschlusskomplikationen.

Muss aber aufgrund einer geringen Koagulopathie eine Antikoagulation durchgeführt werden, so ist die Zitratantikoagulation eine Option. Diese wurde sowohl in unserer Studie in 10% der Zyklen als auch bei Kortgen et al. für die SPAD eingesetzt (Kortgen A 2009). Die Antikoagulation mit Zitrat hat den Vorteil, dass sie durch eine Kalziumchloridinfusion in den venösen Schenkel des Kreislaufs antagonisiert und damit auf den extrakorporalen Kreislauf beschränkt werden kann. Die lokale Zitratantikoagulation birgt allerdings insbesondere bei Patienten mit Leberinsuffizienz das Risiko einer systemischen Zitratakkumulation und

konsekutiven Störungen des Säure-Base-Haushalts und Elektrolytverschiebungen im Sinne einer metabolischen Azidose. Die Zitratakkumulation wurde in den Untersuchungen zum MARS durch Faybik et al. zwar beobachtet, allerdings kam es zu keinen klinisch relevanten Effekten (Faybik P 2010). Auch für das PROMETHEUS®-System scheint die Zitratantikoagulation eine Alternative darzustellen (Rifai K 2011). Daten zur Änderung der Kalziumkonzentrationen zur SPAD mit Zitratantikoagulation lagen in unserer Studie nicht vor. Allerdings lässt das Ausbleiben von signifikanten Änderung des pH oder der Elektrolyte Serum-Natrium oder Serum-Kalium vor und nach SPAD-Zyklus bei Antikoagulation mit Zitrat darauf schließen, dass es nicht zu einem kritischen Anstiegs des Gesamtkalziums mit konsekutiven pH und Elektrolytveränderungen kam. Nach den SPAD-Zyklen betrug der mediane pH 7,37 (7,32 – 7,43). Dieses Ergebnis wird durch die Schlussfolgerung von Schultheiß et al. unterstützt. Die Gruppe aus München führte eine prospektive Studie an 28 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose oder ALF zu CVVHD durch. Die CVVHD musste in nur einem der 43 Zyklen auf Grund einer isolierten Zitratakkumulation unterbrochen werden. In dieser Studie wurde sogar eine Verschiebung der vor der CVVHD im azidotischen Bereich liegenden pH in Richtung physiologischer Werte beobachtet (Schultheiß C 2012). Daher kann die Zitratantikoagulation eine vielversprechende Alternative für die Zukunft darstellen.

In der ACLF-Gruppe konnte für alle drei untersuchten Behandlungseinheiten eine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration gezeigt werden. In den Behandlungspausen stieg diese wieder an. Zusammen mit der absolut entfernten Menge von median 209,40 mg (117,98 – 305,40) (entspricht 358 µmol (202 - 522) Gesamtbilirubin pro Zyklus belegt dies die Effektivität der SPAD in Bezug auf den wichtigsten Surrogatparameter für die Elimination wasserunlöslicher Toxine. Dass die SPAD in relevantem Umfang Bilirubin entfernt, beobachteten auch Benyoub et al. Diese Gruppe berichtete von 1280 µmol (822 – 1935) an entferntem Gesamtbilirubin pro Zyklus, welcher jeweils 10 Stunden dauerte (Benyoub K 2011). Die Differenz liegt wahrscheinlich in der Tatsache begründet, dass Benyoub et al. Patienten mit ACLF und ALF gemeinsam untersuchten (s.u.). Die in unserer Studie erreichte Eliminationsrate betrug median 40,63 mg/h SPAD (24,55 – 61,62) oder 38,79 mg (21,67 – 55,06) pro Liter Dialysat

Die within-Analyse zeigte eine Assoziation der Höhe der Eliminationsrate mit der Gesamtbilirubinkonzentration vor Beginn des Zyklus. Es zeigte sich eine mittelstarke Korrelation ($r=0,58$, $p<0,001$) zwischen den beiden Variablen auf Patientenebene. Bei höherer

Gesamtbilirubinkonzentration zu Beginn des Zyklus, stieg die Eliminationsrate. Diese Tatsache wurde auch durch Benyoub et al. für die SPAD und durch Gong et al. für das MARS demonstriert (Gong D 2008; Benyoub K 2011).

Lauff et al. zeigten bereits 1982, dass das Gesamtbilirubin in vier Fraktionen im Serum vorliegt. Es konnten die Fraktionen unkonjugiertes (α -Fraktion), mono- und dikonjugiertes (β - und γ -Fraktion) sowie eine Fraktion mit starker Bindung an Albumin, sog. δ -Bilirubin, unterschieden werden (Lauff JJ 1982). Die δ -Fraktion ist als kovalent an Albumin gebunden beschrieben (Mor L 1985 (S. 256)). Die Albuminbindung des Bilirubins verhindert größtenteils die Diffusion in die Zellen und damit den gewebetoxischen Effekt. Allerdings wiesen Gong et al. bei Anstieg des Gesamtbilirubins den stärkeren Anstieg des Anteils an freiem Bilirubin als den des Anteils an gebundenem Bilirubin nach (Gong D 2008). Da die treibende Kraft der Diffusion nach dem ersten Fick'schen Gesetz die Konzentrationsdifferenz des diffundierenden Stoffes über die Membran ist, kann die positive Korrelation zwischen Gesamtbilirubinkonzentration vor SPAD und Eliminationsrate also durch die relative Zunahme des freien Bilirubins erklärt werden. Um die Gleichgewichtskonstante zwischen freiem Bilirubin zu gebundenem Bilirubin und unbesetztem Albumin wieder herzustellen dissoziiert konsekutiv Bilirubin vom Albumin. Dadurch ist der Effekt der SPAD neben der Elimination des toxischen Bilirubins auch eine Bereitstellung von unbesetzten Bindungsstellen des Serum-Albumins. Gleichzeitig konnte durch Guo et al. gezeigt werden, dass durch die Albumindialyse nicht nur Bilirubin, sondern auch Stickstoffmonoxid und weitere Zytokine wie Tumornekrosefaktor α , Interleukin 6 und 10 im Plasma reduziert werden. Diese sind wie Stickstoffmonoxid ebenfalls wichtige Mediatoren beim MOV, dem SIRS und der Sepsis (Guo LM 2003). Außerdem gehört zu den Eigenschaften des Albumins neben der Stabilisierung des kolloidosmotischen Drucks der Transport von Fettsäuren, Gallensäuren, Medikamenten und Stickstoffmonoxid (Mitzner S 2006). Zudem konnte für die Albumindialyse eine Reduzierung des bei ACLF vermehrt vorliegendem oxidierten Albumins, als Marker für den bei ACLF vorliegendem oxidativen Stress, demonstriert werden. Dadurch kann eine teilweise Wiederherstellung der physiologischen Eigenschaften der Albuminbindungsstellen erreicht werden (Oettl K 2009). Daraus kann gefolgert werden, dass die SPAD nicht nur die bei Leberversagen steigenden Toxine aus dem Blut eliminiert, sondern auch das für die Homöostase wichtige Albumin regeneriert.

In der between-Analyse der Patienten wurden die Mittelwerte der Gesamtbilirubinkonzentration vor den SPAD-Zyklen untersucht. Es zeigte sich bei Patienten, welche im Mittel eine niedrige Gesamtbilirubinkonzentration vor Beginn eines Zyklus hatten,

dass die mittlere Eliminationsrate auch geringer war. Mit steigender mittlerer Gesamtbilirubinkonzentration aus den Werten vor eines jeden Zyklus SPAD stieg die mittlere Eliminationsrate linear an ($r=0,35$, $p<0,001$).

Um die klinische Effizienz der verschiedenen Leberersatzverfahren zu vergleichen ist die Reduction Ratio (RR) ein verbreitetes Instrument. Die RR errechnet sich nach der Formel: $RR = 1 - \frac{\text{Konzentration des Stoffes nach erster Interventionseinheit}}{\text{Konzentration vor erster Interventionseinheit}}$. In unserer Studie wurde für die Gesamtbilirubinkonzentration in der ACLF-Gruppe eine RR von 23% in den ersten 9,59 (7,50 – 11,69) Stunden bzw. der ersten Behandlungseinheit erreicht. Diese RR bestätigt die *in vivo* Effektivität der SPAD, welche *in vitro* bereits durch Sauer et al. nachgewiesen wurde (Sauer IM 2004). Die *in vivo* Effektivität der SPAD zeigt auch die Veröffentlichung von Kortgen et al. (Kortgen A 2009). Benyoub et al. berechneten in ihrer retrospektiven Studie eine RR von 19% in zehnstündigen SPAD-Zyklen (Benyoub K 2011). In einer Publikation zu sieben Patienten mit ACLF, welche mit 21 Zyklen MARS zu je sechs Stunden behandelt wurden, wird eine RR von 28% angegeben (Campli CD 2003). In der inzwischen veröffentlichten, randomisierten und kontrollierten Studie von Bañares et al. zum MARS bei 71 behandelten Patienten mit ACLF, dem sog. RELIEF-Trial, wird die RR mit 26% jeweils über sechs Stunden dargestellt. Bañares et al. konnten zudem eine signifikant größere Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe nachweisen (Bañares R 2013). Eine ähnliche RR wurde in einer vergleichenden Studie zwischen 16 MARS Zyklen mit 29% und 16 PROMETHEUS[®] Zyklen mit 38% berechnet. Der Unterschied war signifikant (Krisper P 2005). Die Protagonisten der PROMETHEUS[®]-Entwicklung aus Hannover geben eine RR von 21% in fünf Stunden an (Rifai K 2003). Im Vergleich zu den anderen etablierten artifiziellen Leberersatzverfahren MARS und PROMETHEUS[®] ist die RR der SPAD also ähnlich. Die Varianz der angegebenen RRs in den verschiedenen Studien ist neben den heterogenen Verläufen des ACLF und der untersuchten Patientengruppen auch auf das unterschiedliche Gesamtbilirubin vor Beginn der Intervention zurückzuführen (siehe oben) (Gong D 2008 (S. 879)).

Kreatinin und Harnstoff sind verbreitete Surrogatparameter für die nicht albumingebundenen, kleinmolekularen Stoffe im Blut des Patienten.

In der ACLF-Gruppe kam es in der dritten Behandlungseinheit zu einer signifikanten Reduktion der Krea. Kortgen et al. konnten keine signifikante Reduktion der Krea. durch die SPAD nachweisen (Kortgen A 2009). Campli et al. geben für das MARS in ihrer Studie eine RR der Krea. von 25% an (Campli CD 2003). In der hier durchgeführten Studie ist

erwähnenswert, dass es während der Behandlungseinheiten zu keinem Anstieg der Krea. kam. Für die Reduktion der BUN wurde für die SPAD bisher keine signifikante Reduktion gezeigt. In unserer Studie konnte die BUN während der ersten Behandlungseinheit um 24% gesenkt werden. Für die anderen artifiziellen Leberersatzverfahren können für das MARS eine RR von 29% (Campli CD 2003) bzw. 51% in sechs Stunden (Krisper P 2005), für PROMETHEUS® eine RR von 59% in sechs Stunden (Krisper P 2005) und 64% in fünf Stunden gefunden werden.

Nachdem durch Sauer et al. bereits *in vitro* die Fähigkeit der Albumindialyseverfahren kleinmolekulare Stoffe wie Harnstoff dialysieren zu können belegt wurde (Sauer IM 2004), wird dies auch *in vivo* durch unsere Studie und durch Benyoub et al. für die SPAD demonstriert (Benyoub K 2011). Die Elimination von kleinmolekularen, nicht albumingebunden Stoffen, zu denen auch Ammoniak als einer der wichtigsten Faktoren für die HE gehört (Sen S 2002), könnte auch eine Relevanz in der Therapie der HE aufweisen. Obwohl ebenfalls durch Sauer *in vitro* eine sehr effektive Ammoniakelimination nachgewiesen wurde, konnte diese bisher *in vivo* durch die SPAD nur vereinzelt festgestellt werden. Die Studien aus Jena mit 16 und aus Metz zu 37 untersuchten SPAD-Zyklen konnten keine signifikante Ammoniakelimination nachweisen (Kortgen A 2009; Benyoub K 2011). Dennoch wurden bereits eine klinische Besserung der HE nach SPAD und Reduktion der Ammoniakkonzentration in einer der ersten Publikationen zur SPAD aus München und Halle-Wittenberg in einem Case Report von 3 Patienten berichtet (Seige M 1999). Auch für das MARS ist die Datenlage uneinheitlich. In manchen Publikationen konnte eine signifikante Minderung der Ammoniakkonzentration im Serum bei Patienten mit ACLF für das MARS gezeigt werden (Campli CD 2003; Hassanein TI 2007). Hassanein et al. beschreiben auch eine signifikante Verbesserung der HE. Auch Bañares et al. berichten von einer signifikant stärkeren Reduktion der HE als in der Kontrollgruppe, obwohl keine signifikante Ammoniakelimination nachgewiesen werden konnte (Bañares R 2013). Die Gruppe aus Graz um Krisper berichtet in ihrer vergleichenden Studie von MARS und PROMETHEUS® ein stärkere ammoniaksenkende Wirkung durch das PROMETHEUS® (Krisper P 2005).

Eine besondere Indikation der Albumindialyse ist der Morbus Wilson. Zu dieser durch eine verminderte Kupferausscheidung des Körpers entstehende Erkrankung wurde sowohl für das MARS als auch die SPAD eine effektive Kupferelimination nachgewiesen (Kreymann B 1999; Sen S 2002).

Hinsichtlich der Dilaysedosis lassen die geringen Kt/Vsp Werte von einem nur geringen Effekt ausgehen. Diese Tatsache liegt wohl an den im Vergleich zur Nierenersatztherapie

gering gewählten Blut- und Dialysatfluss, dem geringem Ultrafiltrationsvolumen und dem überwiegendem Betrieb im Prädilutionsmodus (Ledebo I 2010).

Der Effekt der SPAD auf die Gesamtbilirubinkonzentration im Serum in der ALF-Gruppe stellte sich anders dar.

Über die gesamte Behandlungszeit konnte hier trotz höheren Eliminationsraten pro Dialysezeit keine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration erzielt werden. Allerdings konnte für jede Behandlungseinheit median eine Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration festgestellt werden. Da bei Patienten im akuten Leberzerfall aus den Hepatozyten in kurzer Zeit große Bilirubinmengen freigesetzt werden, wäre hier eine intensivere Behandlung, z.B. durch Verkürzen der Intervalle zwischen den Behandlungseinheiten, nötig gewesen.

Auch in der Literatur ist die Datenlage hinsichtlich der effektiven Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration bei ALF-Patienten durch Albumindialyseverfahren nicht so einheitlich wie in der ACLF-Gruppe. Für das MARS können in der Literatur einige Studien gefunden werden. Schmidt et al. konnten eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration in einer kontrollierten Studie zu sieben MARS-Zyklen aufzeigen. Die Reduktion war signifikant größer als in der Kontrollgruppe (Schmidt LE 2003). Auch bei Steiner et al. wird in einer Studie zu 38 Patienten mit ALF eine signifikante Abnahme der Gesamtbilirubinkonzentration beschrieben (Steiner C 2002). Kantola et al. fanden in ihrer Studie von 113 ALF in Abhängigkeit von der Ätiologie unterschiedliche Ergebnisse in der Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration. In der größten Gruppe mit 63 Patienten mit toxischem ALF konnte keine Signifikanz gefunden werden. In der zweiten Gruppe von 41 Patienten mit ALF unbekannter Ätiologie wurde mit dem MARS eine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration erreicht. In der letzten Gruppe mit neun Patienten mit ALF verschiedener Ätiologien war wiederum keine Signifikanz nachzuweisen (Kantola T 2009). In einer Studie zum MARS bei zehn Patienten mit durch Acetaminophen induziertem ALF durch Lai et al. wurde keine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration während einer achtstündigen MARS-Behandlung gefunden (Lai WK 2005). Koivusalo et al. konnten in einer Studie zu 56 Patienten mit ALF während einer 22-stündigen MARS-Behandlung wiederum eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration von ca. 33% erreichen (Koivusalo AM 2005). Für das PROMETHEUS[®]-Verfahren wird in einer aktuellen Studie eine signifikante Reduktion der ges. Bil beschrieben (Grodzicki M 2009).

Damit reihen sich die Ergebnisse unserer Studie bezüglich der Effizienz bei ALF in die aktuelle Datenlage ein. Eine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum ist bisher weder für das MARS, das PROMETHEUS[®] noch für die SPAD in aussagekräftigen Studien belegt. Diese Tatsache mag wohl auch in der speziellen Pathophysiologie des ALF mit seinen schnell progredienten Verläufen liegen.

Während in unserer Studie für die einzelnen Behandlungseinheiten keine signifikante Reduktion der Krea. nachgewiesen werden konnte, ist dies doch eine verbreitete Meinung für das MARS (Schmidt LE 2003; Koivusalo AM 2005; Lai WK 2005; Kantola T 2009). Auch für das PROMETHEUS[®] wird keine signifikante Reduktion der Krea. gefunden (Grodzicki M 2009). Der andere untersuchte Surrogatparameter für die kleinmolekularen Stoffe, die BUN, wurde durch die SPAD signifikant reduziert. Dieses Ergebnis zeigen auch Studien sowohl für das MARS (Schmidt LE 2003; Koivusalo AM 2005; Lai WK 2005; Kantola T 2009) als auch für PROMETHEUS[®] (Rifai K 2003; Grodzicki M 2009).

Tabelle 19: Reduction Ratios der Gesamtbilirubinkonzentration in der Literatur

<u>Artifizielles Leberersatzverfahren:</u>	<u>Publikation:</u>	<u>Patt:</u>	<u>RR in %:</u>	<u>T in h:</u>
SPAD:	Kortgen 2009	12 Leberversagen	12	5,5
	Benyoub 2011	2 ALF und 12 ACLF	19	10
	Unsere Studie	20 ACLF	23	9,59
MARS:	Campli 2003	7 ACLF	28	6
	Schmidt 2003	7 ALF	13	6
	Krisper 2005	8 ACLF	29	6
	Lai 2005	10 ALF	2	8
	Stefoni 2006	18 ACLF 4 ALF	32	5
	Haasanein 2007	39 Manifestation einer Leberzirrhose	2	4
	Kortgen 2009	33 Leberversagen	13	10,9
Bañares 2013	71 ACLF	26	6-8	
	Tan 2012	6 ALF und 6 ACLF	31	
	PROMETHEUS [®] :	Rifai 2003	11 ACLF	21
Krisper 2005		8 ACLF	38	6
Grodzicki 2009		52 ALF	59*	6,3

SPAD: Single Pass Albumin Dialysis; MARS: Molecular Adsorption Recirculating System; ACLF: Acute on Chronic Liver failure; ALF: Acute Liver Failure; Patt: Anzahl und Diagnose der behandelten Patienten; RR: in Publikation angegebene oder aus Publikation berechnete Reduction Ratio; T: Dauer der Behandlungseinheiten; *: after the whole treatment series.

Abbildung 11: Die SPAD in Betrieb



Auch im Hinblick auf sicherheitsbezogene Daten zur SPAD ist unsere Serie mit 23 Patienten mit ACLF und 9 Patienten größer als die bisher publizierten Untersuchungen.

Es konnte gezeigt werden, dass die SPAD sowohl bei ACLF- als auch bei ALF-Patienten als ein sicheres Verfahren betrachtet werden kann. In den beobachteten Verläufen trat nur bei einem Patienten (Pat. 22) ein letaler Zwischenfall, eine abdominelle Blutung, während der SPAD auf. Dieser Patient mit ACLF war bereits bei Aufnahme, drei Tage vor Beginn der SPAD, mit einem MELD-Score von 42, einem SOFA-Score von 11, einem APACHE II-Score von 19, HRS, Thrombozytenkonzentration im Vollblut von 100 G/l, einer pTT von 82 s und einem einer INR von 3,5 ein Hochrisikopatient für eine Blutungskomplikation. Vor Beginn der letzten SPAD-Behandlung wies der Pat. einen MELD-Score von 41, eine Thrombo von 55 G/l, eine aPTT von 81 s und eine INR von 2,8 auf, sodass die Antikoagulation mit Heparin beendet wurde. Die folgende weitere Verschlechterung der Gerinnungsparameter bis zum Abbruch der SPAD-Behandlung auf Werte der Thrombozytenzahl von 22 G/l, der aPTT auf nicht mehr messbare Werte und der INR auf 10 spricht nicht für die SPAD als alleinigen auslösenden Faktor: zum einen deutet die sprunghafte Verschlechterung auf ein plötzliches auslösendes Ereignis hin. Zum anderen wäre eine Verschlechterung der Gerinnungsparameter aPTT und INR diesen Ausmaßes wie bereits oben beschrieben für die Albumindialyseverfahren äußerst untypisch. Unterstützt wird diese Argumentation durch die Ergebnisse von Faybik et al., die sich speziell mit dem Blutungsrisiko beim MARS auseinandergesetzt haben (Faybik P 2006). In ihrer Untersuchung finden sie zwar eine Reduktion der Thrombozytenkonzentration im Vollblut durch das MARS, dennoch bleibt die Thrombozytenfunktion erhalten. Daher kann eine durch Thrombozytopenie induzierte Gerinnungsstörung vernachlässigt werden. Zum anderen führte das MARS zu keinen signifikanten Änderungen der Gerinnungsparameter aPTT, Prothrombinzeit und Thromboplastinzeit. Allerdings fanden sich heparinassoziierte Veränderungen der Gerinnungsparameter. Damit kommt Faybik zu dem Schluss, dass in diesem Fall „das MARS bei Patienten mit deutlicher Koagulopathie und geringer Thrombozytenkonzentration im Vollblut gut toleriert wird“ obwohl „unfraktioniertes Heparin in dieser Situation nicht das ideale Antikoagulum ist“ (Faybik P 2006 (S. 6-7)).

Ein weiteres Erkenntnis aus unserer Studie ist die Möglichkeit die SPAD sowohl bei den ACLF- als auch bei den ALF-Patienten über einen langen Zeitraum z.B. bei Pat. 8 über 145 Tage anzuwenden zu können.

In der ACLF-Gruppe konnte für die „bridging-to-transplantation-Strategie“ mit 58% ein gutes Ergebnis erreicht werden. Campli et al. konnten in ihrer Studie zu sieben ACLF-Patienten drei

von vier gelisteten Patienten mit Hilfe des MARS zur Transplantation führen. Der vierte Patient verstarb (Campli CD 2003). In einer retrospektive Studie zur SPAD bei 12 ACLF- und zwei ALF- Patienten konnte mit sechs Patienten eine „bridging-to-transplantation-rate“ von 100% erreicht werden (Benyoub K 2011). In einer Studie ebenfalls zum MARS zu zehn Patienten mit ALF, davon acht durch Acetaminophen induziert, konnten zwei der vier gelisteten Patienten zur OLT geführt werden (Lai WK 2005). Weitere Daten sind aufgrund der in der Publikationen meist fehlenden Zuordnung von gelisteten, transplantierten und nicht transplantierten Patienten auch zum PROMETHEUS® z.B. in der Publikation durch Sentürk et al. von 2010 nicht zu finden. Für die „bridging-to-transplantation-rate“ konnten in unserer Studie zur SPAD für die ALF-Gruppe 100% erzielt werden.

Ausserdem konnte in der ACLF-Gruppe ein in der Literatur bereits postulierter Vorteil aus der „bridging-to-transplantation-Strategie“ der artifiziellen Leberdialyseverfahren beobachtet werden: zwei der 12 gelisteten Patienten benötigten nach SPAD kein Donororgan um von ITS entlassen zu werden. Dies zeigt den potentiellen Nutzen der SPAD zwischen obligaten und nicht notwendigen Transplantationen im Verlauf differenzieren zu können. Zu diesem Ergebnis kam auch die Gruppe um Steiner et al. (Steiner C 2002). Auch Camus et al. beobachteten in ihrer Studie zu 18 mit MARS behandelten Patienten bei ALF, dass neun dieser Patienten auf Grund der Regeneration der Leberfunktion von der Warteliste genommen werden konnten. Ferner war die Regenerationsrate signifikant höher als die erwartete Regenerationsrate aus der entsprechenden Vergleichsgruppe (Camus C 2009).

Für die „bridging-to-recovery-rate“ wurden in der ACLF-Gruppe 31% erreicht. In einer Untersuchung von 176 mit MARS behandelten Patienten von Steiner et al. kann die „bridging-to-recovery-rate“ für die ACLF-Gruppe mit 54% und die ALF-Gruppe mit 41% berechnet werden (Steiner C 2002). In einer Publikation aus Helsinki zum MARS bei 35 Patienten mit ACLF, welches in 24 Fällen äthyltoxischer Genese war, konnte nur eine „bridging-to-recovery-rate“ von 9% erreicht werden (Koivusalo AM 2005). In der ALF-Gruppe der Studie regenerierte die Leberfunktion bei 30 der 39 nicht transplantierten Patienten. Die Studie von Stefoni et al. berichtet von 41% Überlebenden. Von den vier ALF- und 18 ACLF-Patienten konnten jeweils zwei und acht Patienten ohne OLT aus dem Krankenhaus entlassen werden. Allerdings wird in dieser Publikation nicht klar, wieviele Patienten zur Transplantation gelistet waren (Stefoni S 2006). In der Studie durch Lai et al. überlebten zwei von acht ebenfalls mit MARS behandelte Patienten mit ALF ohne OLT (Lai WK 2005). Für das PROMETHEUS® kann aus der Veröffentlichung von Grodzicki et al. zu

52 ALF Patienten eine „bridging-to-recovery-rate“ von 32% berechnet werden: Von den 19 nicht transplantierten Patienten verstarben 13.

Dieses weite Spektrum an Ergebnissen findet man auch im Vergleich der Langzeitüberlebensraten, welche ohne OLT die „bridging-to-recovery-rate“ widerspiegeln.

Für das 30-Tage-Überleben von ACLF-Patienten wird in einer kontrollierten, randomisierten Studie zum MARS eine Rate von 11 aus 12 Patienten gegenüber sechs aus 12 in der Kontrollgruppe angegeben. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant und das HRS war ein Ausschlusskriterium (Heemann U 2002). Zu dem gleichen Ergebnis kommt die RELIEF Untersuchung: Bañares et al. konnten in ihrer Analyse des 28-Tage-Überlebens von 155 ACLF-Patienten keinen signifikanten Überlebensvorteil für die MARS-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe feststellen (Bañares R 2013). In einer kontrollierten, prospektiven Studie zum MARS bei 70 Patienten mit Manifestation einer Zirrhose werden eine 180-Tage-Mortalität in der Interventionsgruppe von 64% bei 26% Transplantationen und in der Kontrollgruppe von 71% bei 23% Transplantationen ermittelt (Hassanein TI 2007). Der in der Studie angegebene MELD-Score würde eine Mortalität von 53% erwarten lassen. Damit kann kein Vorteil für den klinischen Verlauf für das MARS in dieser Studie nachvollzogen werden, zumal die OLT wie in der folgenden Studie geschildert einer der wichtigsten Faktoren für das Überleben ist. Kantola et al. führten eine prospektive Studie mit 192 Patienten durch, darunter 62 mit ACLF. Diese 62 Patienten wurden in die Subgruppen äthyltoxische und sonstige Ätiologie unterteilt. Das Ein-Jahres-Überleben wird für die äthyltoxische Subgruppe mit 19% (8/34) für nicht transplantierte und mit 100% (2/2) für transplantierte Patienten beschrieben. Für die Patienten mit sonstiger Ätiologie des ACLF wird eine Ein-Jahres-Überlebensraten von 13% (1/8) für nicht transplantierte und 67% (6/9) für transplantierte Patienten angegeben. In der ALF-Gruppe überlebten von allen Patienten 74% (84/113) und von den Transplantierten 91% (30/33) länger als ein Jahr (Kantola T 2009). Koivusalo et al. geben in ihrer Publikation für die ALF-Gruppe eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 94% für die Transplantierten und 79% für die nicht Transplantierten an (Koivusalo AM 2005). Auch eine Gruppe aus Frankreich untersuchte den Verlauf des ALF unter MARS in einer prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie. Das ALF war bei 20 der 53 Patienten in der Interventionsgruppe durch Acetaminophen induziert. Mit MARS wurde bei einer Transplantationsrate von 66% ein sechsmonatiges Überlebens von 84,9% erreicht, welches sich nicht signifikant von dem Kontrollarm unterschied (Saliba F. 2009).

In der durch Kribben et al. veröffentlichten, randomisierten, prospektiven und kontrollierten Studie zum ACLF, der sog. HELIOS-Studie, konnte auch für die Therapie mit PROMETHEUS® kein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Nach 28 Tagen lebten 66% der 77 Patienten in der Interventionsgruppe und 63% in der Kontrollgruppe aus 68 Patienten. Das 90-Tage-Überleben wird in dem PROMETHEUS®-Arm mit 47% und in dem Kontrollarm mit 38% angegeben. In den beiden Gruppen wurden 15 und 13 Patienten im Verlauf transplantiert. Die Unterschiede waren nicht signifikant (Kribben A 2012). In einer weiteren Studie zum PROMETHEUS® von vier ACLF und 23 ALF Patienten wird eine Sterblichkeitsrate von 52% angegeben (Sentürk E 2010).

Die Ergebnisse aus unserer Studie reihen sich mit einer 30-Tage-Überlebensrate von ca. 57%, einer 90-Tage-Überlebensrate von 45% und einer Ein-Jahres-Überlebensrate von 32% für die ACLF-Gruppe mit einer hohen Aufnahmemorbidität vergleichbar ein. In der Gruppe der Transplantierten verstarb der erste Patient nach über 90 Tagen und es wurde eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 71% erreicht. In der ALF-Gruppe überlebten 63% (5/8) der transplantierten Patienten länger als ein Jahr.

Diskussion

Tabelle 20: Mortalitätsraten in der Literatur

Verfahren:	Publikation:	Patt:	Angegebene Ausgangsdaten:	Mort.in %:	OLT in %:
<u>30-Tage-Mortalität</u>					
MARS:	Heemann 2002	12 ACLF	Ges. Bil. 27 mg/dl	8	k.A.
	Stefoni 2009	18 ACLF und 4 ALF	Ges. Bil. 37,2 ± 12,5 mg/dl; alle MELD >30;	41	5
PROMETHEUS*	Bañares 2013	71 ACLF	81,7% mit MELD >20	41	keine
	Rifai 2003	11 ACLF	Ges. Bil. 475,91 ± 295,67 µmol/l (entspricht (ents.) 28,00 ± 17,39 mg/dl)	36%	k.A.
SPAD	Kribben 2012	77 ACLF	MELD 27 ± 10	44 (53% 90-Tage-Mort)	19
	Diese Studie	23 ACLF 9 ALF	MELD: 33 (22 – 37); Ges. Bil.: 29,10 mg/dl (10,90 – 40,50) MELD: 27,5 (19,25 – 37,25); Ges. Bil. 18,90 mg/dl (5,79 – 30,00)	44 33	30 89
<u>6-Monate-Mortalität</u>					
MARS:	Koivusalo 2005	56 ALF	Ges. Bil. 299 ± 231 µmol/l (ents. 17,59 ± 13,59 mg/dl)	12	30
	Hassanein 2007	39 Mani. einer Leberzirrhose	MELD: 33 (11 – 49) und 88% SOFA ≥ 9	64 (180 Tage Mort.)	26
	Saliba 2009	18 ACLF und 4 ALF	Ges. Bil. 191 ± 181 µmol/l (ents. 11,34 ± 10,65 mg/dl);	15	66
<u>1-Jahres-Mortalität</u>					
MARS:	Koivusalo 2005	56 ALF und	Ges. Bil. 299 ± 231 µmol/l (ents. 17,59 ± 13,59 mg/dl)	16	30
		33 ACLF		77	23
	Kantola 2009	53 ACLF	Die ACLF-Gruppe wurde in die zwei Subgruppen äthyltoxisch (ä) und other (o). aufgeteilt. MELD: ä.: 39 (17 – 52); o.: 36 (27 – 44); Ges. Bil. ä.: 513 µmol/l (17 – 840) (ents. 30,18 mg/dl (1 - 49,41)); o.: 481 µmol/l (278 – 909) (ents. 28,94 mg/dl (16,35 - 53,47))	ä.: 72 o.: 59	ä.: 6 o.: 35
SPAD	Diese Studie	113 ALF	Die ALF-Gruppe wurde in drei Subgruppen toxisch (t), unbekannt (ukn). und other (o.) aufgeteilt. MELD: t.: 27 (5 – 48) 2); ukn.: 32 (23 – 50) und o.: 27 (23 – 46); Ges. Bil. t.: 84 µmol/l (4-761) (ents. 4,94 mg/dl (0,24 - 44,77)); ukn.: 472 µmol/l (35 – 725) (ents. 27,77 mg/dl (2,06 - 42,65)) und o.: 372 µmol/l (62 – 694) (ents. 21,88 mg/dl (3,65 - 40,82))	26	30 t.: 13 ukn.: 56 o.: 22
		23 ACLF 9 ALF	MELD: 33 (22 – 37); Ges. Bil.: 29,10 mg/dl (10,90 – 40,50) MELD: 27,5 (19,25 – 37,25); Ges. Bil. 18,90 mg/dl (5,79 – 30,00)	70 38	30 89

MARS: Molecular Adsorbent Recirculating System; SPAD: Single Spass Albumin Dialysis; Patt.: Anzahl und Diagnose der behandelten Patienten; ACLF: Acute on Chronic Liver Failure; ALF: Acute Liver Failure; Mani.: Manifestation; ges. Bil.: Gesamtbilirubinkonzentration im Serum; MELD: Model of Endstage Liver Disease; mg: Milligramm; dl: Deziliter; µmol: Mycomol; l: Liter; ä.: äthyltoxische Ätiologie; o.: andere Ätiologie; t.: toxische Ätiologie; ukn.: unbekannte Ätiologie.ents.: entspricht.

Bisher konnte für die artifiziellen Leberersatzverfahren kein Überlebensvorteil weder beim ACLF noch beim ALF gezeigt werden.

Unsere Studie umfasst die mit 23 ACLF und 9 ALF Patienten größte Fallsammlung zum klinischen Verlauf von mit SPAD behandelten ACLF- und ALF-Patienten. Der Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien ist auf Grund der Heterogenität der Krankheitsbilder schwierig. Bisher wurde in den untersuchten Kollektiven zur Charakterisierung der Patienten zumeist der organspezifische Prognoseindex MELD oder andere Organfunktionsindices herangezogen.

Der klinisch bedeutsamste Endpunkt, das Überleben, ist für Studien schwer operationalisierbar, da aus offensichtlichen ethischen Gründen keinem Studienteilnehmer eine mögliche Transplantation vorenthalten werden kann. Die Beurteilung des Effekts der artifiziellen Leberersatzverfahren auf den Krankheitsverlauf ist deshalb auch in größeren Kollektiven nur schwer möglich.

Um in Zukunft vergleichbare Daten zu schaffen, wird ein klares Indikationsschema benötigt. Nur wenn einheitliche Patientengruppen untersucht werden, können die Ergebnisse verglichen werden. Hierzu bedarf es einer einheitlichen Definition und Berücksichtigung der Ätiologie des ACLF. Ferner sollte für die Beschreibung des klinischen Zustandes der Patienten mit ACLF in Zukunft der SOFA-Score, welcher eine bessere prognostische Adäquanz als der MELD liefert (Cholongitas E 2006), herangezogen werden. Für das ALF ist es wichtig die Ätiologie zu berücksichtigen. So zeigen neueste Studie für das Actaminophen induzierte ALF ebenfalls für das SOFA die beste prognostische Adäquanz (Cholongitas E 2011 (S. 6)), wogegen für das ALF sonstiger Ätiologie noch immer die King's College Criteria herangezogen werden sollten (Polson J 2005 (S. 1192); Craig DG 2010 (S. 352)). Ein weiterer Aspekt ist die Frage nach den Endpunkten. Hier ist die wichtigste Frage ob und wann studienintegrierte Patienten transplantiert werden sollen. Eine mögliche Vorgehensweise bei ACLF-Patienten wäre es, solche Patienten von vornherein auszuschließen, bei denen eine Transplantation möglich ist.

Kontrollgruppen in randomisierten Studien ließen sich rechtfertigen, da bislang kein Überlebensvorteil durch die artifiziellen Leberersatzverfahren nachgewiesen werden konnte.

Um zukünftig wie in der ACLF-Gruppe eine signifikante Effizienz für die ALF-Patienten darzustellen müssen kürzere Therapieintervalle untersucht werden. Dadruch wird die Pathophysiologie, welche sich beim ALF durch den schnellen Verlauf auszeichnet, besser berücksichtigt.

Auch für die Technik bieten sich in Zukunft noch Verbesserungsmöglichkeiten. Aus unserer Studie kann eine Effizienzsteigerung des Verfahrens durch Erhöhung des Dialysatflusses gefolgert werden. Zusätzlich wäre möglicher Weise auch eine Steigerung der Kosteneffizienz durch eine geringere Albuminkonzentrationen im Dialysat möglich. Um das Blutungsrisiko zu senken, könnte die Zitratantikoagulation eingesetzt werden. Diese Schlussfolgerungen bedürfen zukünftig der klinischen Evaluation.

Zu den kommerziell vertriebenen artifiziellen Leberersatzverfahren MARS und PROMETHEUS[®] scheint die SPAD in allen Belangen eine adäquate Alternative darzustellen. Bisher konnte weder für die Effizienz noch die Sicherheit, noch den klinischen Verlauf die Überlegenheit eines der Verfahren gezeigt werden.

Um die Frage nach einem verbesserten Überleben durch die SPAD beantworten zu können, sind sorgfältige, kontrollierte, randomisierte, klinische Studien erforderlich.

8. Zusammenfassung

Die Single Pass Albumin Dialysis (SPAD) ist ein Verfahren des artifiziellen Leberersatzes beim akuten Funktionsverlust der Leber. Nach der „toxin-theory“ soll die SPAD dem Patienten die Zeit zur Überbrückung bis zur Regeneration der Leberfunktion, sog. „bridging to recovery“ oder bis zur Verfügbarkeit eines Spenderorgans, sog. „bridging to transplantation“ geben.

Das Leberversagen wird klinisch in zwei Gruppen unterteilt – das akute Leberversagen (ALF) und das akut auf chronische Leberversagen (ACLF), welche beide mit einer hohen Mortalität assoziiert sind.

Gegenstand dieser Dissertation am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München war die SPAD in einer retrospektiven Datenanalyse zu Patienten mit ALF und ACLF. Zum einen soll in dieser Arbeit die Technik der SPAD dargestellt werden. Zum anderen soll die Effektivität und Sicherheit sowie der Verlauf der behandelten Patienten untersucht und mit publizierten Daten zu den patentierten, plattformgebunden Verfahren des artifiziellen Leberersatzes MARS und PROMETHEUS[®] verglichen werden.

Die Technik konnte anhand von 459 Zyklen SPAD von 28 der 32 eingeschlossenen Patienten untersucht werden. Dabei erwies sich die Technik, nach welcher die SPAD in unserer Studie betrieben wurde, als gute Grundlage für eine Standardisierung des Verfahrens im klinischen Alltag.

Hinsichtlich der Surrogatparameter für die Effektivität und Sicherheit konnte in der ACLF-Gruppe 328 Zyklen von 20 Patienten und in der ALF-Gruppe 99 Zyklen von 8 Patienten ausgewertet werden. In der ACLF-Gruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum bei einer RR von 23% während der ersten Behandlungseinheit. Dabei korrelierte die Eliminationsrate von median 40,63 (24,55 – 61,62) mg/h positiv mit der Gesamtbilirubinkonzentration vor Beginn des Zyklus. In der ALF-Gruppe konnte zwar keine signifikante Reduktion der Gesamtbilirubinkonzentration erreicht werden, dennoch wurden pro SPAD-Zyklus median 402,6 mg Gesamtbilirubin absolut entfernt. In Bezug auf die Sicherheit kam es in beiden untersuchten Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der Thrombozytenkonzentration im Vollblut wobei die SPAD keinen signifikanten negativen Einfluss auf die INR, die aPTT, den kardiovaskulären oder respiratorischen SOFA-Subscore nahm. Bezüglich der Surrogatparameter waren die Ergebnisse in unserer Studie mit denen des MARS und des PROMETHEUS[®] vergleichbar.

Der klinische Verlauf konnte in der ACLF-Gruppe zu 23 Patienten und in der ALF-Gruppe zu 9 Patienten untersucht werden.

Für die ACLF-Gruppe zeigte sich eine „bridging-to-recovery-Rate“ von 31% und eine „bridging-to-transplantation-Rate“ von 58%. In dieser Gruppe betrug die 30-Tage-Überlebensrate 57%, die 90-Tage-Überlebensrate 45% und die Ein-Jahres-Überlebensrate 32%.

In der ALF-Gruppe konnten 100% zur orthotopen Lebertransplantation überführt werden. Die 30- und 90-Tage-Überlebens-Rate betrug 67% und die Jahresüberlebensrate 56%. Auch im klinischen Verlauf erwies sich die SPAD mit den anderen artifiziellen Leberersatzverfahren vergleichbar.

Diese Studie zur SPAD ist eine der größten in der aktuellen Literatur. Die Beschreibung der angewandten Technik liefert einen wichtigen Beitrag zur Verfahrensoptimierung. Die SPAD war sowohl für die ACLF- als auch ALF-Gruppe ein sicheres Verfahren. Ein klinischer Vorteil für die Patienten konnte weder für die ACLF noch für die ALF-Gruppe nachgewiesen werden.

Damit zeigte sich die SPAD in Hinblick auf die Effizienz und Sicherheit sowie den klinischen Vorteil der Patienten mit den anderen artifiziellen Leberersatzverfahren gleichwertig.

9. Literaturverzeichnis

- Amitrano L, G. M., Brancaccio V, Balzano A. (2002). "Coagulation disorders in liver disease." Seminars in liver diseases **22**(1): 83 - 96.
- Bachli EB, S. R., Maggiorini M, Stocker R, Müllhaupt B, Renner EL. (2007). "Artificial liver support with the molecular adsorbent recirculating system: activation of coagulation and bleeding complications." Liver International **27**(4): 475 - 484.
- Bañares R, N. F., Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brünner T, Kramer L, Mathurin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Müllhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmidt HH, Mitzner S, Williams R, Arroyo V; RELIEF study group. (2013). "Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute on-chronic liver failure: The RELIEF trial." Hepatology **57**(3): 1153 - 1162.
- Benyoub K, M. M., Bonnet A, Simon R, Gazon M, Duperret S, Aubrun F, Viale JP. (2011). "Amounts of bile acids and bilirubin removed during single-pass albumin dialysis in patients with liver failure." Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy **15**(5): 504-506.
- Bland JM, A. D. (1995). "Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--Correlation within subjects." BMJ **18**(6977): 446.
- Bland JM, A. D. (1995). "Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2—correlation between subjects." BMJ **310**: 633.
- Campli CD, G. R., Mignani V, Stifano G, Santoliquido A, Verme LZ, Proietti R, Pola P, Silveri NG, Gasbarrini G, Gasbarrini A. (2003). "Successful MARS treatment in severe cholestatic patients with acute on chronic liver failure." Artificial Organs **27**(6): 565-569.
- Camus C, L. S., Gacouin A, Compagnon P, Boudjéma K, Jacquelinet C, Thomas R, Le Tulzo Y. (2009). "Liver transplantation avoided in patients with fulminant hepatic failure who received albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system while on the waiting list: impact of the duration of therapy." therapeutic Apheresis and Dialysis **13**(6): 549-555.
- Carpentier B, G. A., Legallais C. (2009). "Artificial and bioartificial liver devices: present and future." Gut **59**(12): 1690-1702.
- Chang, T. (1972). *Artificial Cells*. Springfield, Illinois.
- Cholongitas E, S. M., Patch D, Shaw S, Hui C, Burroughs AK. (2006). "Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics." Alimentary Pharmacology & Therapeutics **1,24**(3): 453-464.
- Cholongitas E, T. E., Vasianopoulou P, Betrosian A, Shaw S, Patch D, O'Beirne J, Agarwal B, Burroughs AK. (2011). "Comparison of SOFA score to king's criteria and MELD score in the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure." Liver Transplantation **23**.
- Craig DG, L. A., Hayes PC, Simpson KJ. (2010). "Review article: the current management of acute liver failure." Alimentary Pharmacology & Therapeutics **31**(3).
- Demetriou AA, B. R. J., Busuttill RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS 2nd, Lerut J, Nyberg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B, Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM, Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z, Solomon BA. (2004). "Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure." Annales of Surgery **239**(5): 660-667.

- Ellis AJ, H. R., Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH, Gislason GT, Sussman NL, Williams R. (1996). "Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure." Hepatology **24**(6): 1446-1451.
- Falkenhagen D, S. W., Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, Schoenhofen M. (1999). "Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances." Artificial Organs **23**(1): 81-86.
- Faybik P, B. A., Kozek-Langenecker SA, Steltzer H, Krenn CG, Unger S, Hetz H. (2006). "Molecular adsorbent recirculating system and hemostasis in patients at high risk of bleeding: an observational study." Critical Care Medicine **10**(1): R24.
- Faybik P, H. H., Mitterer G, Krenn CG, Schiefer J, Funk GC, Bacher A. (2010). "Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system." Critical Care Medicine **21**(Epub ahead of print).
- Feys HB, C. M., Peyvandi F, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K, Mannucci PM. (2007). "ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis." British Journal of Hepatology **138**(4): 534 - 540.
- Fischer (2007). "Essentials of anticoagulation in hemodialysis." Hemodialysis International **11**(2): 178-189.
- Gazzard BG, W. M., Murray-Lyon IM, Flax H, Record CO, Williams R, Portmann B, Langley PG, Dunlop EH, Mellon PJ, Ward MB (1974). "Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure." The Lancet **303**(7870): 1301-1307
- Gong D, C. D., Ronco C. (2008). "Depurative capacity of molecular adsorbent recycling system (MARS): A focus on bilirubin removal." International Journal of Artificial Organs **31**(8): 875-881.
- Graziadei (2011). "The clinical challenges of acute on chronic liver failure." Liver International **31**: 24-26.
- Grodzicki M, K. M., Leonowicz D, Zieniewicz K, Krawczyk M. (2009). "Results of Treatment of Acute Liver Failure Patients With Use of the Prometheus FPSA System." Transplantation Proceedings **41**(8): 3079-3081.
- Guo LM, L. J., Xu DZ, Li BS, Han H, Wang LH, Zhang WY, Lu LH, Guo X, Sun FX, Zhang HY, Liu XD, Zhang JP, Yao Y, He ZP, Wang MM. (2003). "Application of Molecular Adsorbents Recirculating System to remove NO and cytokines in severe liver failure patients with multiple organ dysfunction syndrome." Liver International **23**(Suppl 3): 16 - 20.
- Hadem J, T. F., Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, Fikatas P, Manns MP, Hofmann WP, Gerken G, Grünhage F, Umgelter A, Trautwein C, Canbay A; Acute Liver Failure Study Group Germany. (2012). "Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure in Germany." Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association **10**(6): 664 - 669.
- Hassanein TI, T. F., Brown RS Jr, McGuire B, Lynch P, Mehta R, Larsen FS, Gornbein J, Stange J, Blei AT. (2007). "Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis." Hepatology **46**(6): 1853-1862.
- Heemann U, T. U., Loock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, Klammt S, Loehr M, Liebe S, Mitzner S, Schmidt R, Stange J. (2002). "Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study." Hepatology **36**: 949-958.
- Jalan R, S. D., Davies N. (2003). "The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy." The international journal of biochemistry and & biology **25**(8): 1175-1181.
- Jalan R, W. R. (2002). "Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options." Blood Purification **20**(3): 252-261.

- Kamath PS, W. R., Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR (2001). "A model to predict survival in patients with end-stage liver disease." Hepatology **33**(2): 464-470.
- Kantola T, K. A., Parmanen S, Höckerstedt K, Isoniemi H. (2009). "Survival predictors in patients treated with a molecular adsorbent recirculating system." World Journal of Gastroenterology **15**(24): 3015-3024.
- Karvellas CJ, B. S., McDermid RC, Stollery DE, Bain VG, Gibney RT (2009). "A case-control study of single-pass albumin dialysis for acetaminophen-induced acute liver failure." Blood Purification **28**(3): 151-158.
- Khuroo MS, K. M., Farahat KL. (2004). "Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis." Liver Transplantation **10**(9): 1099-1106.
- Kiley JE, P. J., Welch HF, Welch CS. (1958). "Ammonia Intoxication treated by hemodialysis." New England Journal of Medicine **1958**;25: 1156-1161.
- Knaus WA, D. E., Wagner DP, Zimmerman JE. (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Critical Care Medicine **13**(10): 818-829.
- Koivusalo AM, V. A., Höckerstedt K, Isoniemi H. (2005). "Experience of Mars therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency." Transplantation Proceedings **37**(8): 3315-3317.
- Kortgen A, R. F., Götz M, Settmacher U, Bauer M, Sponholz C. (2009). "Albumin dialysis in liver failure: comparison of molecular adsorbent recirculating system and single pass albumin dialysis--a retrospective analysis." Therapeutic Apheresis and Dialysis **13**: 419-425.
- Kovacic V, R. L., Jukic I, Kovacic V. (2003). "Comparison of Methods for Hemodialysis Dose Calculation." Dialysis & Transplantation **34**: 170-175.
- Kreymann B, S. M., Schweigart U, Kopp KF, Classen M. (1999). "Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins." Journal of Hepatology **31**(6): 1080-1085.
- Kribben A, G. G., Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, Sarrazin C, Hoste E, Van Vlierberghe H, Escorsell A, Hafer C, Schreiner O, Galle PR, Mancini E, Caraceni P, Karvellas CJ, Salmhofer H, Knotek M, Ginès P, Kozik-Jaromin J, Rifai K; HELIOS Study Group. (2012). "Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure." Gastroenterology **142**(4): 782-789.
- Krisper P, H. B., Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, Holzer H, Schneditz D. (2005). "In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation." Journal of Hepatology **43**(3): 451-457.
- Lai WK, H. G., Mutimer D, Murphy N. (2005). "The effect of molecular adsorbent recirculating system on pathophysiological parameters in patients with acute liver failure." Intensive Care Medicine **31**(11): 1544-1549.
- Lauff JJ, K. M., Wu TW, Ambrose RT. (1982). "Isolation and Preliminary Characterization of a Fraction of Bilirubin Serum That Is Firmly Bound to Protein." Clinical Chemistry **28**(4): 629-637.
- Ledebo I, B. P. (2010). "Haemodiafiltration—optimal efficiency and safety." NDT Plus **3**(1): 8-16.
- McDowell Torres D, S. R., Gurakar A. (2010). "Acute Liver Failure: A Management Challenge for the Practicing Gastroenterologist." Gastroenterology & Hepatology **6**(7): 444-450.
- Mitzner S, K. S., Stange J, Schmidt R. (2006). "Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods." therapeutic Apheresis and Dialysis **10**(2): 108-117.

- Mitzner SR, S. J., Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Looock J, Löhr JM, Liebe S, Emmrich J, Korten G, Schmidt R. (2000). "Improvement of Hepatorenal Syndrome With Extracorporeal Albumin Dialysis MARS: Results of a Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial." Liver Transplantation **6**(3): 277-286.
- Mor L, B. L., Mordehovich D, Sideman S, Brandes JM, Better OS. (1985). "Serum Bilirubin Constituents in Different Experimental Models of Conjugated Hyperbilirubinemia." Biochemical Medicine **33**: 256-267.
- O'Grady JG, S. S., Williams R. (1993). "Acute liver failure: redefining the syndromes." Lancet **342**: 273-275.
- Oettl K, S. V., Krisper P, Stauber RE. (2009). "Effect of extracorporeal liver support by molecular adsorbents recirculating system and Prometheus on redox state of albumin in acute-on-chronic liver failure." Therapeutic Apheresis and Dialysis **13**(5): 431-436.
- Olson JC, W. J., Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. (2011). "Intensive Care of the Patient with Cirrhosis." Hepatology **54**(5): 1864 - 1872.
- Opolon P, R. J., Huguet C, Granger A, Delorme ML, Boschat M, Sausse A. (1976). "Hepatic failure coma (HFC) treated by polyacrylonitrile membrane (PAN) hemodialysis (HD)." Transactions /American Society for artificial organs **22**: 701-710.
- Pascher A, S. I., Neuhaus P. (2002). "Analysis of allogeneic versus xenogeneic auxiliary organ perfusion in liver failure reveals superior efficacy of human livers." International Journal of Artificial Organs **2002;25**: 1006-1012.
- Patzer JF 2nd, B. S. (2003). "Bound solute dialysis." American Society for Artificial Internal Organs **49**(3): 271-281.
- Patzer JF 2nd, S. S., Miller RH. (2006). "Slow continuous ultrafiltration with bound solute dialysis." American Society for Artificial Internal Organs Journal **52**(1): 47-58.
- Polson J, L. W. (2005). "AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure." Hepatology **41**(5): 1179-1197.
- Prentice (1989). "Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria." Statistics in Medicine **8**(4): 431-440.
- Putz D, B. U., Luger A, Mayer G, Woloszczuk W, Graf H. (1992). "Biocompatibility of high-flux membranes." The International Journal of Artificial Organs **15**(8): 456-460.
- Rifai K (2011). "Fractionated plasma separation and adsorption: current practice and future options." Liver International **31**(3): 13-15.
- Rifai K, E. T., Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D. (2003). "Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure." Journal of Hepatology **39**(6): 984-990.
- Rolando N, H. F., Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A, Casewell M, Fagan E, Williams R. (1990). "Prospective Study of Bacterial Infection in Acute Liver Failure: An Analysis of Fifty Patients." Hepatology **11**(1): 49-53.
- Rolando N, W. J., Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. (2000). "The Systemic Inflammatory Response Syndrome in Acute Liver Failure." Hepatology **32**(4): 734-739.
- Saliba F., C. C., Durand F., Mathurin P., Delafosse B., Barange K., Perrigault P.-F., Revel P., Serfaty L., Belnar M., Letierce A., Ichai P., Samuel D. (2009). Predictive factors of transplant free survival in patients with fulminant and subfulminant hepatic failure: results from a randomized controlled multicenter trial. EASL. Copenhagen, Denmark. **44**: S89 - S90.
- Sauer IM, G. M., Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, Hwang YJ, Pascher A, Gerlach JC, Neuhaus P. (2004). "In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD)." Hepatology **39**(5): 1408-1418.

- Schmidt LE, W. L., Hansen BA, Larsen FS. (2003). "Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial." Liver Transplantation **9**(3): 290-297.
- Schultheiß C, S. B., Phillip V, Thies P, Noe S, Mayr U, Haller B, Einwächter H, Schmid RM, Huber W. (2012). "Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study." Critical Care Medicine **16**(4): Epub ahead of print.
- Seige M, K. B., Jeschke B, Schweigart U, Kopp KF, Classen M. (1999). "Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis." Transplantation proceedings **21**(1-2): 1371-1375.
- Sen S, F. M., Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, Williams R, Jalan R. (2002). "Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease." Liver Transplantation **8**(10): 962-967.
- Sen S, W. R., Jalan R. (2002). "The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure." Liver **22**: 5-13.
- Sen S, W. R., Jalan R. (2002). "The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure." Liver **22**(2): 5-13.
- Sentürk E, E. F., Ozcan PE, Rifai K, Pinarbaşı B, Cakar N, Telci L. (2010). "The Treatment of Acute Liver Failure with Fractionated Plasma Separation and Adsorption System: Experience in 85 Applications." Journal of clinical Apheresis **25**(4): 195-201.
- Stadlbauer V, W. G., Banaji M, Mukhopadhyaya A, Mookerjee RP, Moore K, Jalan R. (2008). "Relationship Between Activation of the Sympathetic Nervous System and Renal Blood Flow Autoregulation in Cirrhosis." Gastroenterology **134**(1): 111 - 119.
- Stange J, M. S., Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Looock J, Hickstein H, Korten G, Schmidt R, Hentschel J, Schulz M, Löhr M, Liebe S, Schareck W, Hopt UT. (2000). "Liver Support by Extracorporeal Blood Purification: A Clinical Observation." Liver Transplantation **6**(5): 603-613.
- Stange J, M. S., Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. (1993). "A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins." American Society for Artificial Internal Organs **39**(3): M621-625.
- Stefoni S, C. L., Bolondi L, Donati G, Ruggeri G, Feliciangeli G, Piscaglia F, Silvagni E, Sirri M, Donati G, Baraldi O, Soverini ML, Cianciolo G, Boni P, Patrono D, Ramazzotti E, Motta R, Roda A, Simoni P, Magliulo M, Borgnino LC, Ricci D, Mezzopane D, Cappuccilli ML. (2006). "Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative results in 22 patients." International Journal of Artificial Organs **29**(2): 207-218.
- Steiner C, M. S. (2002). "Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry." Liver **22**: 20-25.
- Stravitz, R. (2008). "Critical management decisions in patients with acute liver failure." Chest **134**(5): 1092-1102.
- Stravitz RT, K. D. (2009). "Management of acute liver failure." Nature reviews.Gastroenterology & hepatology **6**(9): 542-553.
- Suranyi M, C. J. (2010). "Review: Anticoagulation for haemodialysis." Nephrology **15**(4): 386-392.
- Tan HK, Y. W., Choong HL, Wong KS. (2010). "Albumin Dialysis Without Anticoagulation in High-Risk Patients: An Observational Study." Artificial Organs **22**(10): Epub ahead of print.
- Thalheimer U, T. C., Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. (2005). "Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis." Gut **64**(4): 556 - 563.

- Tripodi A, M. P. (2011). "The Coagulopathy of Chronic Liver Disease." New England Journal of Medicine **14**(2): 147-156.
- Vincent JL, M. R., Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. (1996). "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine." Intensive Care Medicine **22**(7): 707-710.
- Wauters J, W. A. (2011). "Albumin dialysis: current practice and future options." Liver International **31**(3): 9-12.
- Wiesner R, E. E., Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. (2003). "Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers." Gastroenterology **124**(1): 91-96.
- Willson RA, H. A., Kuster GG. (1974). "Toward an Artificial Liver." Gastroenterology **66**: 95-107.
- Yamashita AC, T. N. (2009). "Importance of membrane materials for blood purification devices in critical care." Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis **40**(1).

10. Anhang

10.1. Aufnahmescores

10.1.1. APACHE II

Tabelle 21: Acute Physiology Score bei APACHE II (Knaus WA 1985)

	Punkte:	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatur in ° Celsius	≥ 41	39 – 40,9			38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Arterieller Mitteldruck in mmHg	≥ 160	130 – 159	110 – 129			70 – 109		50 – 69		≤ 49
Herzfrequenz pro Minute	≥ 180	140 – 179	110 – 139			70 – 109		55-69	40-54	≤ 39
Atemfrequenz pro Minute	≥ 50	35 – 49		25 – 34	12 -24		10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oxygenierung	≥ 500	350 – 499	200 – 349		< 200					
○ FiO ₂ ≥ 0,5 A-aDO ₂ berücksichtigen						PO ₂ > 70	PO ₂ 61 - 70		PO ₂ 55 - 60	PO ₂ < 55
○ FiO ₂ > 0,5 nur PO ₂ berücksichtigen										
Arterieller pH	≥ 7,7	7,6 – 7,69	7,5 – 7,59			7,33 -7,49		7,25 – 7,32	7,15 – 7,24	< 7,15
Natrium in mmol/l	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149			120 - 129	111 - 119	≤ 110
Kalium in mmol/l	≥ 7	6,6 – 6,69		5,5 – 5,59	3,5 – 5,4		3,0 – 3,4	2,5 – 2,9		< 2,5
Kreatinin in mg/dl; doppelter Punktwert bei akutem Nierenversagen	≥ 3,5	2,0 – 3,4	1,5 – 1,9		0,6 – 1,4			<0,6		
Hämatokrit in %	≥ 60		50 – 59,9	46 – 49,9	30 – 45,9			20 – 29,9		< 20
Leukozyten *1000/ mm ³	≥ 40		20 – 39,9	15 – 19,9	3-14,9			1 – 2,9		< 1
Glascow Coma Scale	Punkte = 15 – aktueller Glascow Coma Scale									

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; mmol: Millimol; L: Liter; mg: Milligramm; dL: Deziliter; mm: Millimeter; : FiO₂: Sauerstofffraktion inspiratorisch; PO₂: Sauerstoffpartialdruck arteriell. Mmol: Millimol; l: Liter; mg: Milligramm; dl: Deziliter; mm³: Kubikmillimeter; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

Tabelle 22: Age Points bei APACHE II (Knaus WA 1985)

Punkte:	0	2	3	5	6
Alter in Jahren	≤ 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	≥ 75

Tabelle 23: Chronic Health Score bei APACHE (Knaus WA 1985)

Sollte der Patient eine Vorgeschichte von schwerem Organsysteminsuffizienz haben oder ist er immunkompromittiert, werden Punkte wie folgt zuaddiert:	
+5	Nicht operierter Patient oder notfallpostoperativer Patient
+2	Elektiver postoperativer Patient
Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status müssen vor dem gegenwärtigen Krankenhausaufenthalt bekannt gewesen sein und dem nachfolgenden Kriterienkatalog entsprechen:	
Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und • portaler Hochdruck <i>oder</i> • Obere gastrointestinale Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck <i>oder</i> • Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma
Kardiovaskulär	New York Health Association Class IV
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Treppen zu steigen oder Haushalt zu führen) <i>oder</i> • chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (> 40mmHg) <i>oder</i> • Abhängigkeit von Beatmung
Niere	<ul style="list-style-type: none"> • chronische Dialyse
Immunschwäche	<ul style="list-style-type: none"> • Beim Patienten liegt infolge einer Therapie eine Schwächung der Abwehrkräfte vor. (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide) • Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, Auto-Immune Deficiency Syndrome)

10.2.2. SOFA

Tabelle 24: Der SOFA-Score (Vincent JL 1996)

Sofa-Score	1	2	3	4
Atmung				
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	<400	<300	<200	<100
			----- Mit respiratorischem Support	
Koagulation				
Thrombozyten *10 ³ /mm ³	<150	<100	<50	<20
Leber				
Bilirubin, mg/dL	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0-11,9	>12
Kardiovaskuläres System	MAP< 70 mmHg	Dopamin<= 5 oder dobutamin (jede Dosis) [#]	Dopamin>5 oder Epinephrin <= 0,1 oder norepinephrin <=0,1 [#]	Dopamin >15 oder Epinephrin >0,1 oder Norepinephrin >0,1 [#]
Zentrales Nervensystem				
Glascow Coma Scale	13-14	10-12	6-9	<6
Niere				
Kreatinine, mg/dL oder Urinausfuhr	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 oder <500ml/d	>5,0 oder <200 ml/d

[#]Adrenerge Substanzen über mindestens ein Stunde verabreicht in (mycrogramm/min/kg Körpergewicht)

SOFA: Sequential Organ Failure Assesment; mmHg: Millimeter Quecksilbersäule; mm: Millimeter; mg: Milligramm; dL: Deziliter; MAP: Mittlerer arterieller Druck; ml: Milliliter; d: Tag

10.2.3. GSC

Tabelle 25: Glasgow Coma Scale

<u>Punkte:</u>	<u>Augen öffnen</u>	<u>Verbale Reaktion</u>	<u>Motorische Antwort</u>
6	x	X	folgt Aufforderungen
5	x	Orientiert	gezielte Schmerzreaktion
4	spontan	Verwirrt	ungezielte Schmerzreaktion
3	auf Ansprache	einzelne Worte	Beugensynergien
2	auf Schmerzreiz	Laute	Strecksynergien
1	Fehlt	Fehlt	fehlt

11. Dankvermerk

Mein Dank gilt der gewissenhaften Betreuung durch PD Dr. med A. Umgelter, OA der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, München