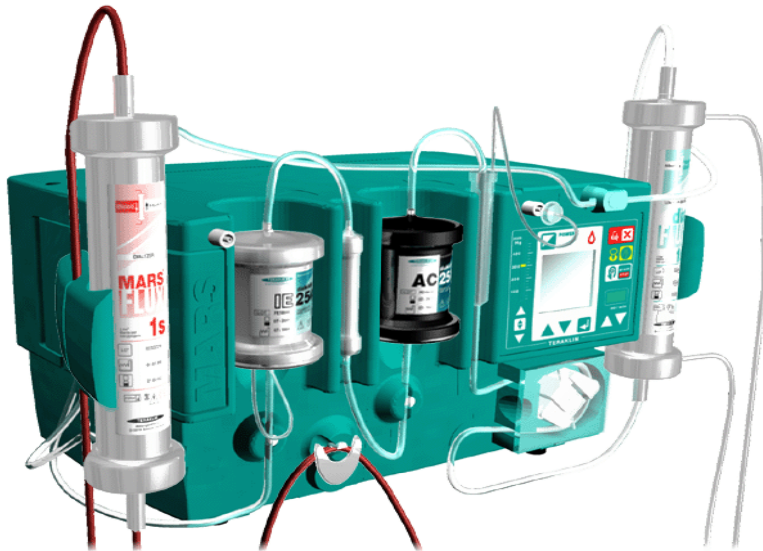


Fulda 2007

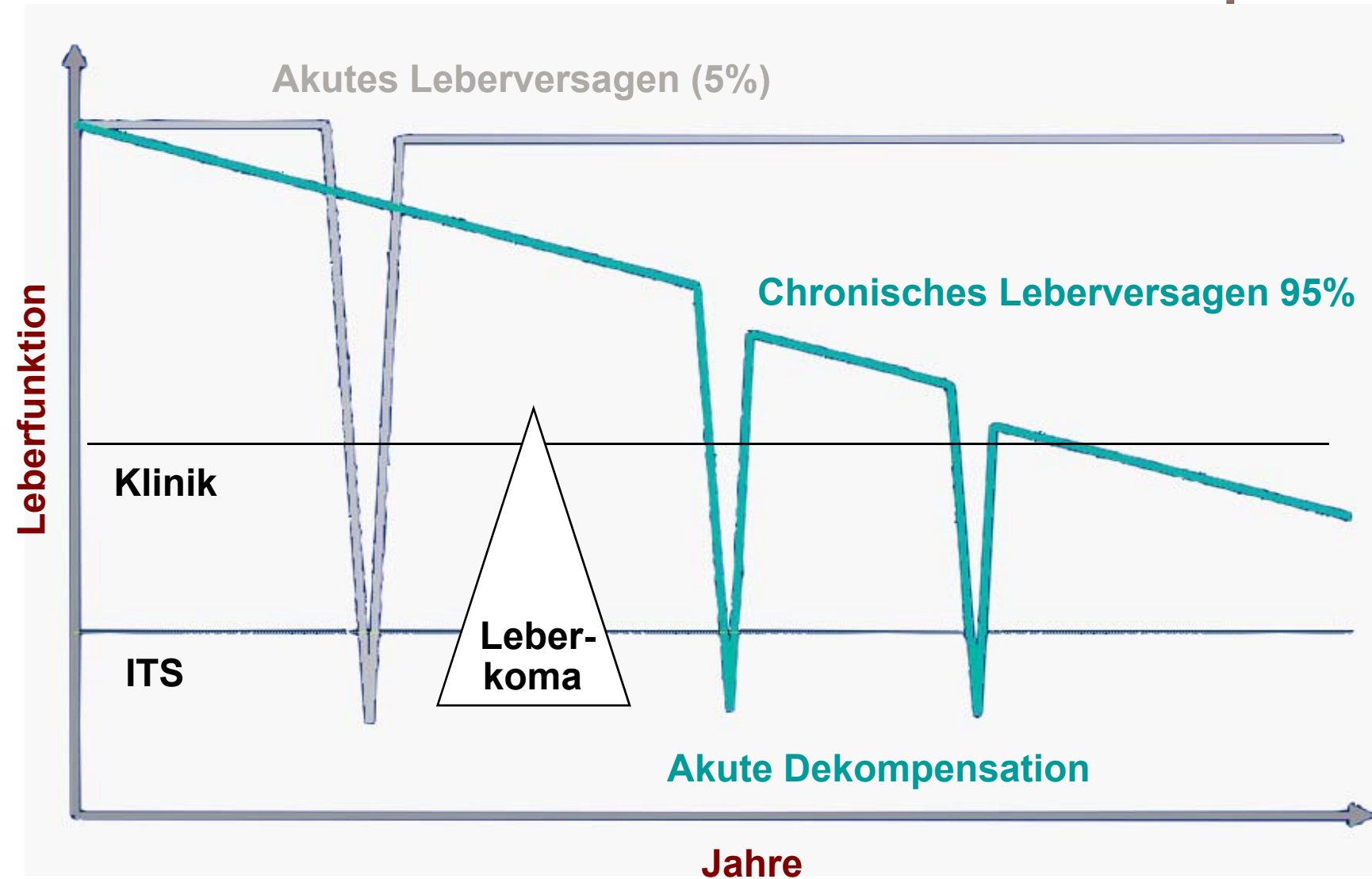
**Extrakorporale Leberunterstützungstherapie MARS:  
Praktische Erfahrungen**

hepanet



 **GAMBRO®**

# Akutes (on chronic) Leberversagen



# Akutes Leberversagen

- Das akute Leberversagen hat eine sehr hohe Mortalität
- Konservative Therapien sind nur begrenzt wirksam
- Bei diesen Patienten kann eine Lebertransplantation notfallmäßig durchgeführt werden
- Extrakorporale Unterstützungssysteme können folgendes leisten:
  - Verbesserung der Leberfunktion und des AZ des Pat.
  - Möglichst Vermeidung einer notfallmäßigen LTx
  - Falls LTx unvermeidbar, dann Besserung der Ausgangssituation vor LTx mit besserer Prognose

# Akute Dekompensation der chronischen Lebererkrankung

- Die akute Dekompensation bei chronischem Leberschaden (Zirrhose) hat eine hohe Mortalität
- Konservative Therapien sind nur begrenzt wirksam
- Bei diesen Patienten kann eine Lebertransplantation nicht notfallmäßig durchgeführt werden
- Extrakorporale Unterstützungssysteme können für betroffene Patienten eingesetzt werden
  - zum Zeitgewinn (z.B. alle dringlichen Patienten MELD>20)
  - zur Besserung der Lebensqualität (auch ambulant)
  - zur Lebensverlängerung
  - bei drohender Dekompensation postoperativ

## 1. Initial

- Infektion
- Blutungen
- Intoxikation
- Ischämie
- andere

## 2. Toxin-Konzentration ↑

### *Hydrophobe Substanzen*

- Gallensäuren
- Bilirubin
- Plasm. NO
- Prostazykline
- Indole/Phenol-Metaboliten
- Tox. Fettsäuren
- Thiole
- Digoxin
- Benzodiazepine
- ...

Vergiftung beim Leberversagen:

Zunehmende Selbstvergiftung

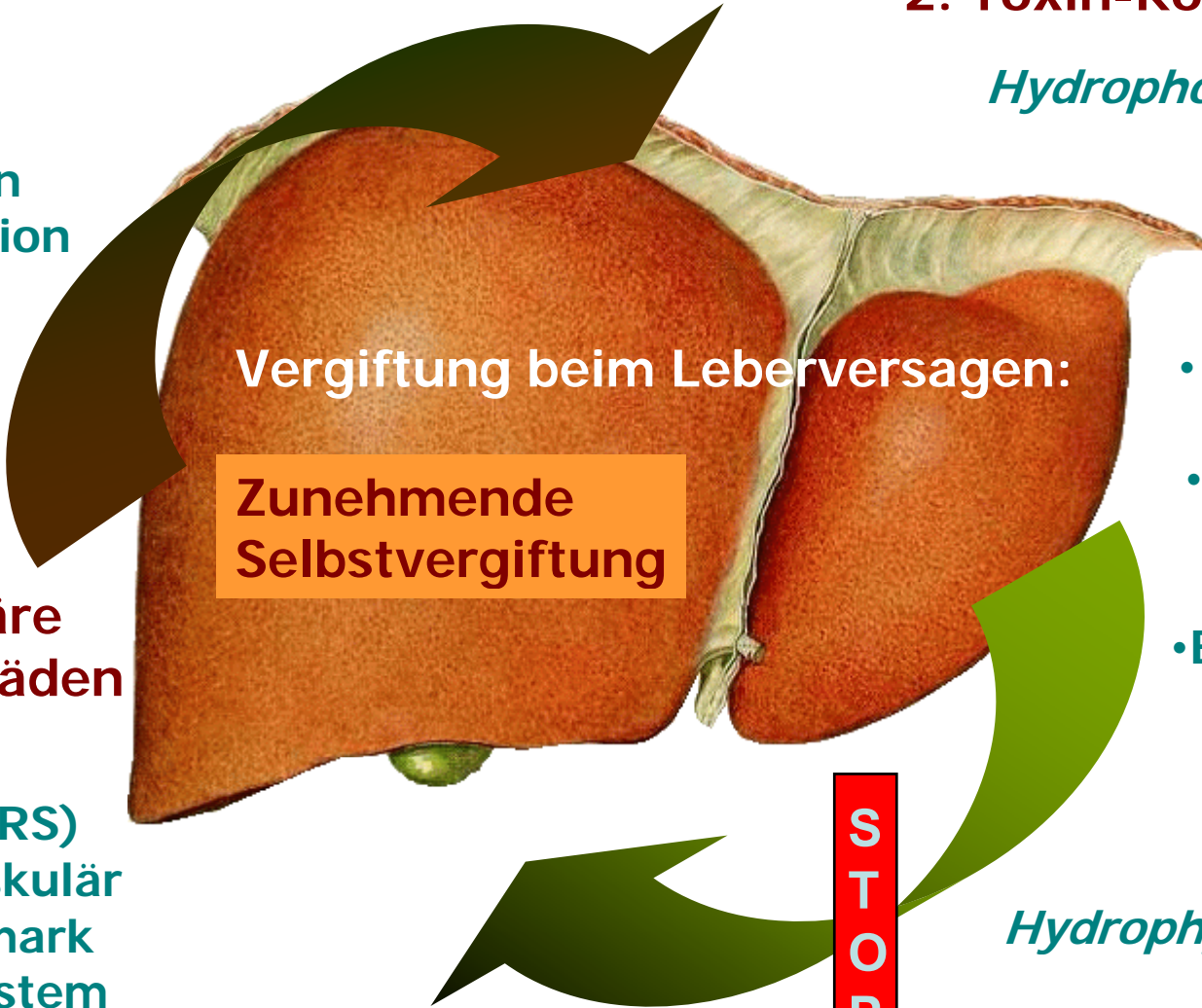
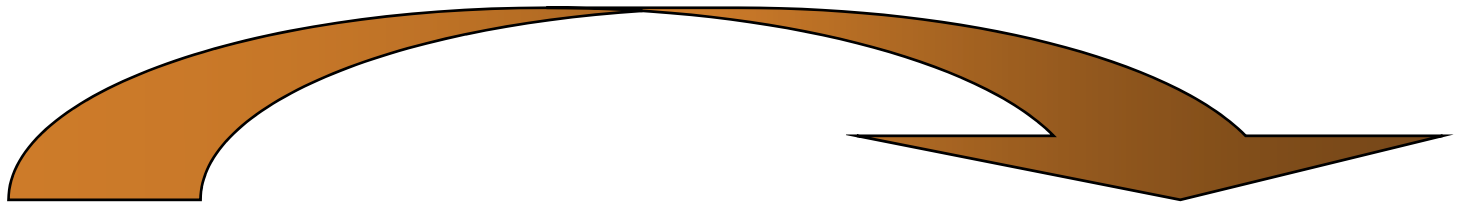
### *Hydrophyle Substanzen*

- Ammoniak
- Laktat, AAA

## 3. Sekundäre Organschäden

- Leber
- Nieren (HRS)
- Kardiovaskulär
- Knochenmark
- Immunsystem
- Hirn (Koma, Ödem)

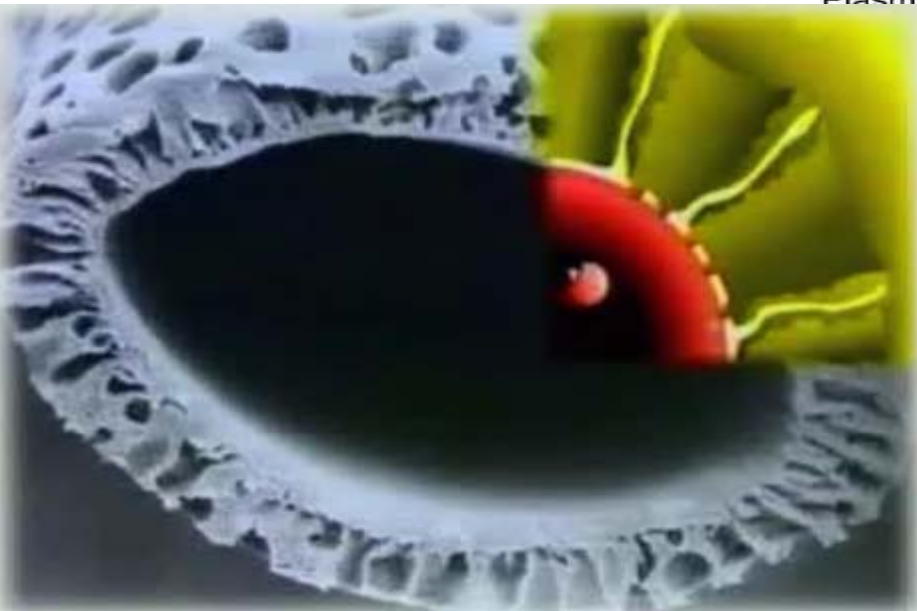
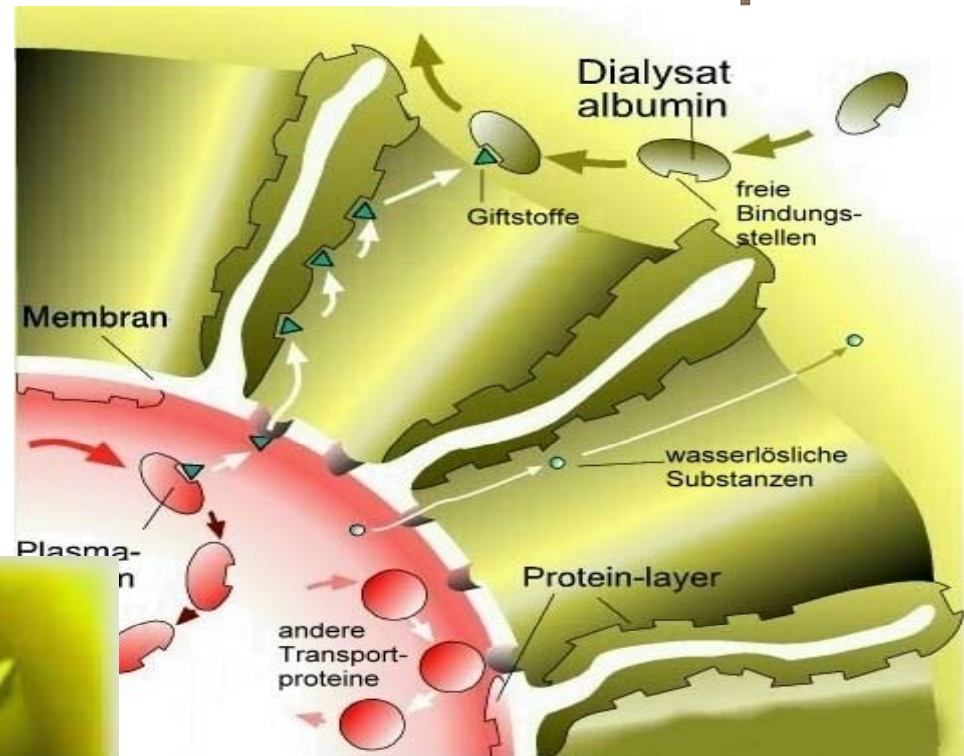
STOP



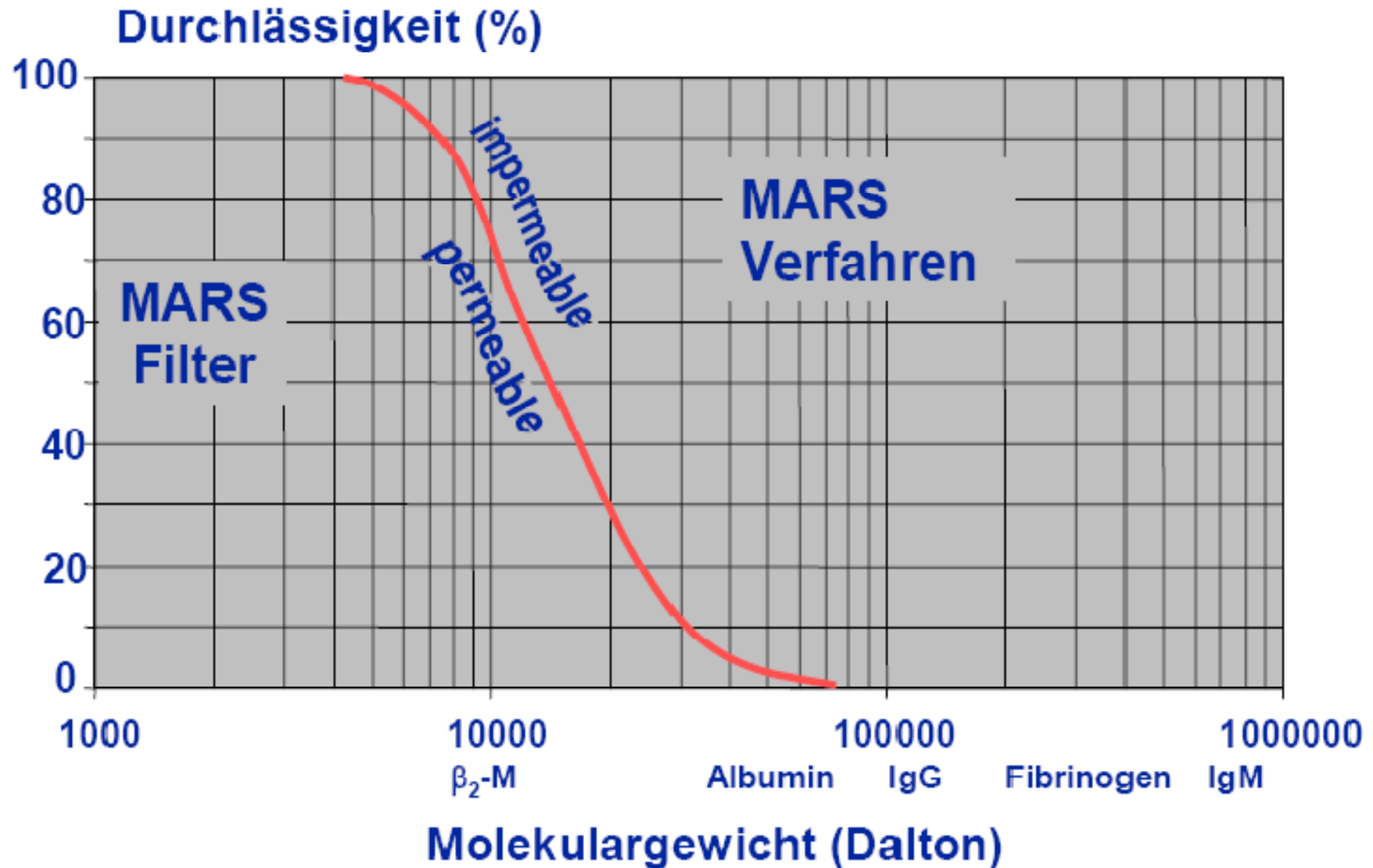
# Albumindialyse MARS®

Molecular Adsorbent Recirculating System

Hepanet



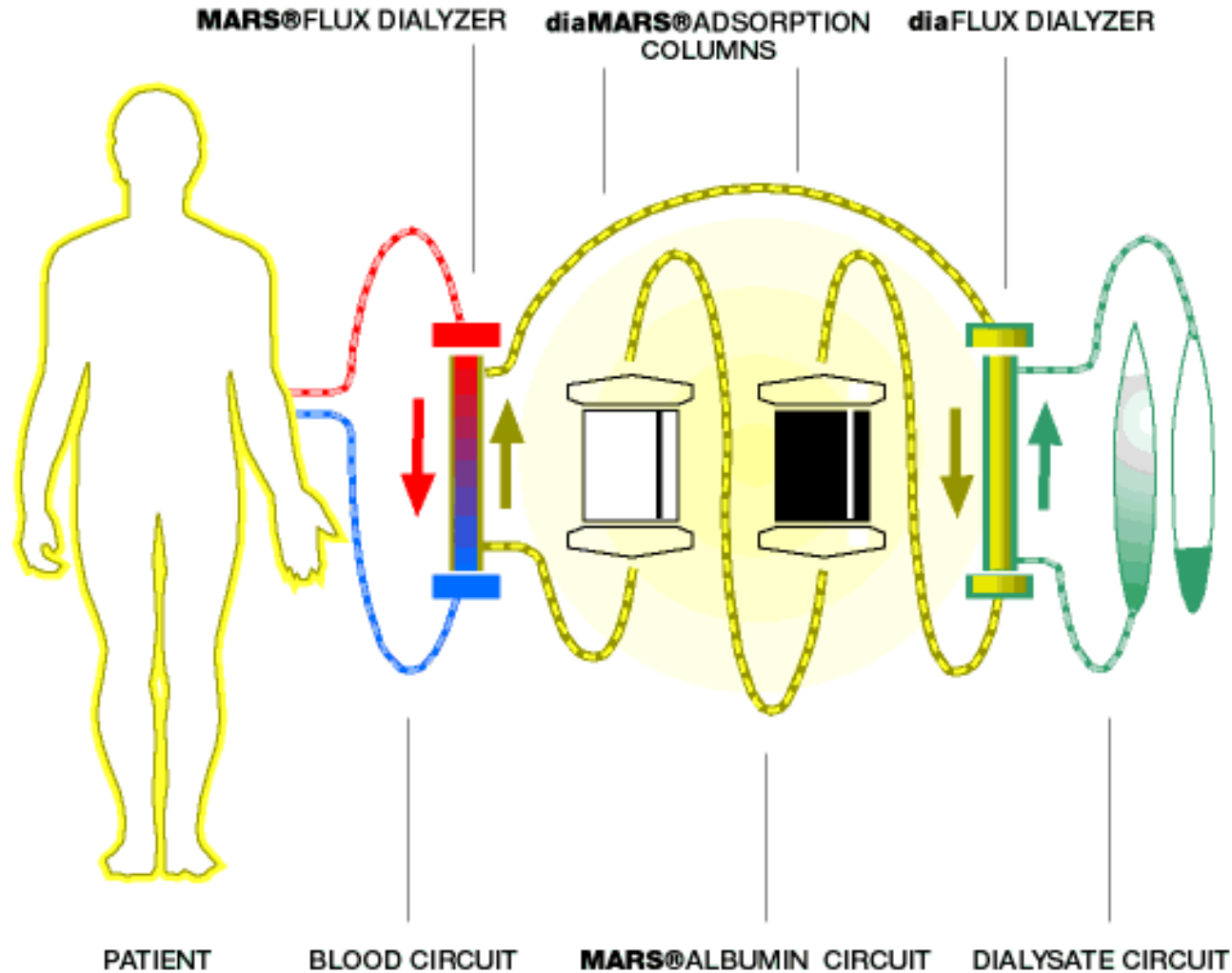
# MARS® Membran Eigenschaften



# Albumindialyse MARS®

Molecular Adsorbent Recirculating System

Hepanet



# MARS® - Therapie

## Historische Entwicklung

hepanet

- Seit 1993 im klinischen Einsatz
- Seit 1999 erster MARS-Monitor mit standardisierten Sets
- Seit 2001 verbesserter MARS-Monitor 1TC mit Heizung
- Seit 2002 MARS mini für Kinder
- Seit 10-2004 MARS bei Gambro

### Behandelte Patienten weltweit:

(Stand 06-2007)

**Gesamt:** > 6000

**Kinder** > 150

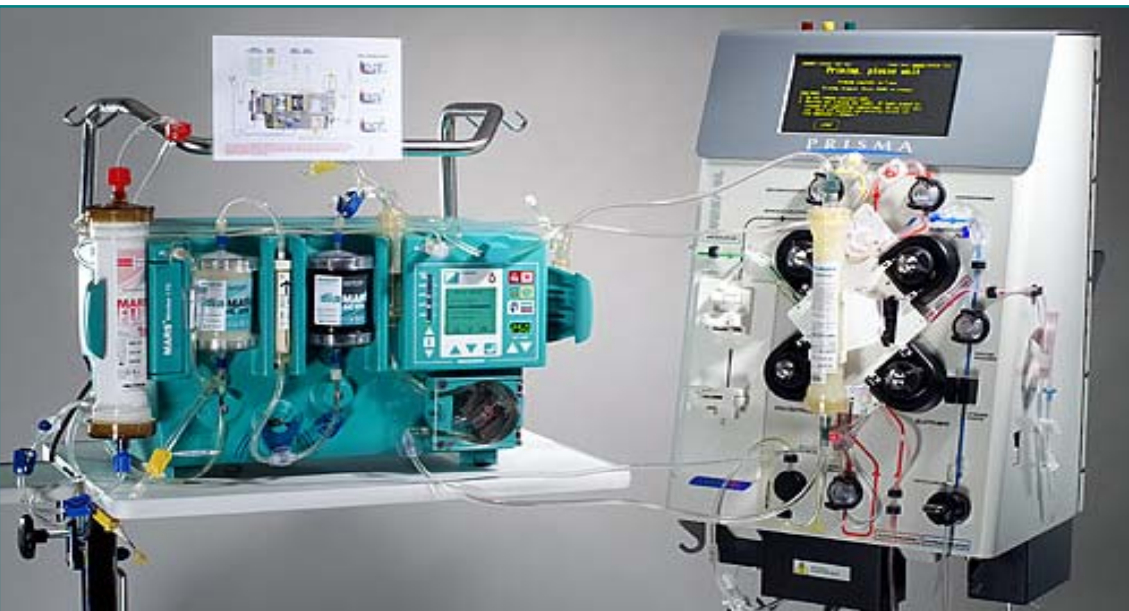
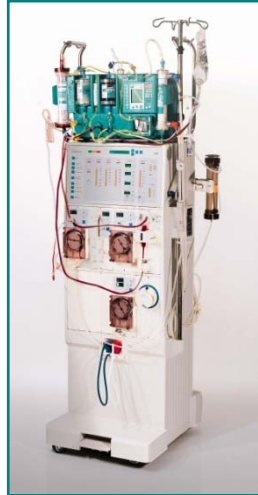
**Einzelbehandlungen:** ~26000

**Zentren:** > 500



# Kombinationen mit Dialyseausrüstung oder "all-in-one" Gambro Lösung "PrismaFlex"

Hepanet



# MARS<sup>®</sup> - Therapie

## Controlled clinical trials

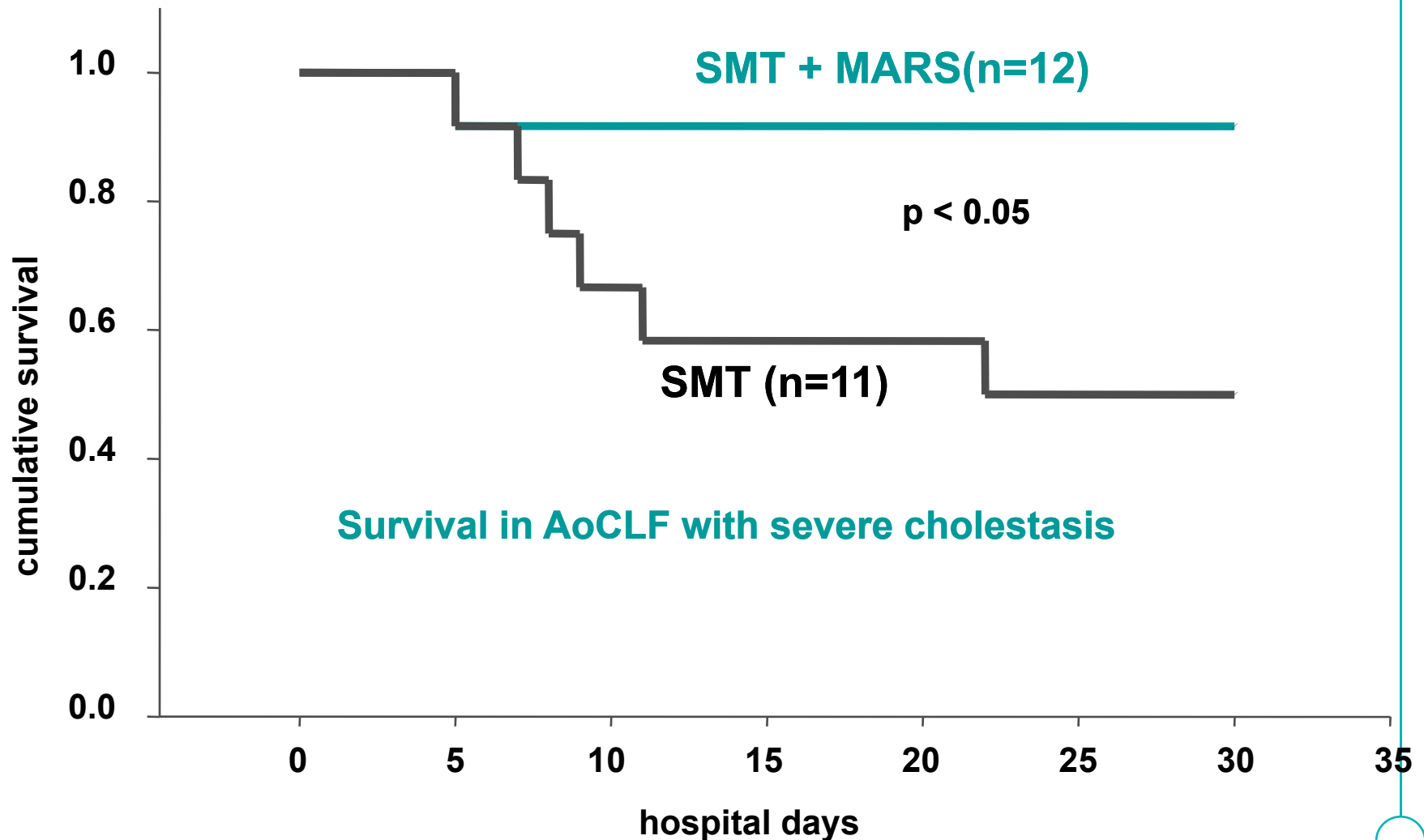


SITES	INDICATION	n	INCLUSION	STATUS	REMARK
Tübingen, Rostock	HRS	13	AoCLF, HRS Type I, TIPS contraindicated,	Completed	Liver Transpl 2000;6(3):277
Essen, Rostock	Intrahep. Cholestasis in AoCLF	24	AoCLF, Bili > 20mg/dL	Completed, stopped by IRB	Hepatology 2002;36
Bad Oeynhausen	Hypoxic liver failure post LOF	40	Hypoxic LF, Bili > 8mg/dL	Completed	ASAIO J. 2004 Jul-Aug;50(4)
London (metabolic study)	AoCLF in alcoholic liver disease	16	AoCLF, Bili>15mg/dL, HE ≥ II°, HRS	Completed	Int J Biochem Cell Biol. 2003 Sep;35(9)
Copenhagen (hemodynamic study)	Acute Liver Failure	13	ALF; HE III/IV within 7 days from first symptoms	Completed	Liver Transpl 2003;9(3):290
San Diego, Chicago, NY, Ann Arbor, Birmingham, Copenhagen, Leuven	FDA HE: Hepatic encephalopathy	70	HE III/IV°	Completed	AASLD 2004 FDA approved
FUMARS Studie (16 centers France)	Acute liver failure	120	ALF, Intoxication, INR ↓, AST/ALT ↑, Bili ↑	Ongoing	Planned compl 2007
London, Zurich, Rome, Barcelona, Freiburg, Rostock (11 centers)	Relief: AoCLF complicated by hyperbili + HE / HRS	172	AoCLF, Bili > 5mg/dL + HE ≥ II° or HRS	Ongoing	Planned compl 2008

# MARS<sup>®</sup> - Therapie

Studien-Ergebnisse

Hepanet



# RELIEF Studie

Acute on chronic – Multizentrische Studie

hepanet

## Einschlusskriterien:

≥ 18 Jahre / Bilirubin > 5mg/dl (> 85µmol/l) und eine der folgenden Bedingungen:

Hepatorenales Syndrom / Hepatische Enzephalopathie ≥ II° / Progressive Hyperbilirubinämie

## MARS Therapie:

Maximum von 10 Behandlungen innerhalb von 21 Tagen nach Einschluss / 8 Stunden Behandlung

## Primary endpoint:

28 day survival

## Stand:

n=97 von 172

## Teilnehmer:

Barcelona (Spain), London (University College and Kings College, UK), Zürich (Switzerland), Rome (Italy),  
Berlin, Bonn, Regensburg, Halle, Rostock, Tübingen (Germany)

# FULMAR Studie

ALV (non paracetamol induced) – Frz. Cidat / Investigators Studie

hepanet

## Einschlusskriterien:

Alter 18 - 70 Jahre / Clichy criteria und Schwere Koagulopathie (INR > 6,5/ PTT > 100s)  
Arterieller ph < 7.3 oder arterielles Laktat > 3 mmol/L

## MARS Therapie:

Mindestens 3 initiale Behandlungen innerhalb von 5 Tagen nach Einschluss

## Primary endpoint:

Survival nach 180 Tagen

## Stand:

101 von 120 Pat. eingeschlossen

## Teilnehmer:

16 frz. Zentren (Start Sept. 2004)

# FDA MARS® - Studie

(HE - Multicenter-Studie 2002-2004)

Hepanet

## Einschlusskriterien:

≥ 18 Jahre / HE 3° und 4° ESLD (MELD 31) n=70

## MARS Therapie:

SMT ± MARS (5 Tage a 6 Stunden)

## Primary endpoint:

HE Verbesserung um 2° innerhalb von 5 Tagen

**FINISHED**

## Teilnehmer:

San Diego, Chicago, Ann Arbor, New York, Birmingham, Charlottesville (all USA), University of Leuven/Belgium, University of Copenhagen/Denmark

## Ergebnisse:

HE↓ nach 2.7 Therapien, sichere Anwendung

HE↓ nach 120h 74% MARS 43% SMT p=0,017

Sig. Abfall von NH<sub>3</sub>, Bilirubin, Gallensäuren, Kreatinin, Aromat.Aminosäuren

THE  
LIVER  
MEETING<sup>SM</sup>  
Oct. 29 - Nov. 2, 2004 BOSTON

# MARS® Strategie heute

## Grundsätzliche Einsatzgebiete

Hepanet

### Externe Vergiftungen

- Vergiftungen
  - Medikamente
  - Pilze
  - Umwelt

*FDA approval  
Juni 2005*

### Interne Vergiftungen

- Leberfunktionsstörungen
  - Akutes Leberversagen (ALF)
  - Akute Dekompensation (AoC)
  - Chronische Leberdysfunktion
- Hirnödem (Koma, NH<sub>3</sub>, SHT, ...)

# Albumin-Dialyse MARS®

## Hauptindikationen



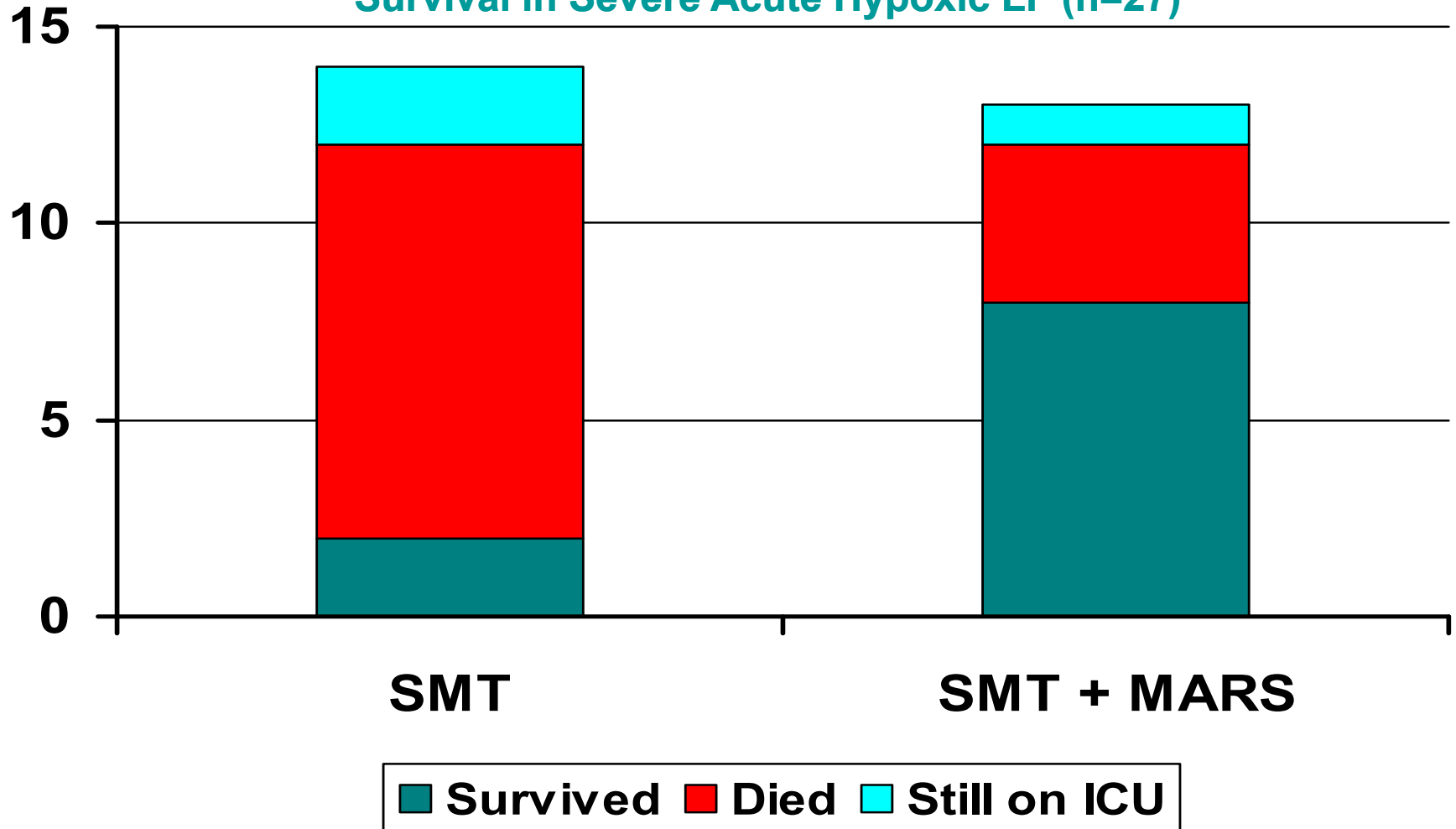
- **Akutes/Fulminantes Leberversagen (AHF)**
  - **Vor Lebertransplantation als Bridgingverfahren**
  - **Nach Lebertransplantation bei PDF / PNF**
  - **Leberfunktionsstörungen nach hepatobiliären Eingriffen**
  - **Akute Intoxikation, akute Hepatitis**
- **Akute Dekompensation chronischer Lebererkr. (AoCHF)**
  - **Zirrhose nach Virushepatitis, Alkoholabusus, etc.**
- **Sekundäres Leberversagen (SIRS, Sepsis, MOV)**
- **Pädiatrische Indikationen**
  - **Gallengangsatresie**
  - **Angeborene Erkrankungen (FRIC)**
- **Therapierefr. Pruritus bei chr. Cholestasesyndromen (BRIC)**
- **Entgiftungsbehandlungen bei onkolog./antiviralen Therapien**

# MARS® - Therapie

## Studien-Ergebnisse



Survival in Severe Acute Hypoxic LF (n=27)



**SMT**

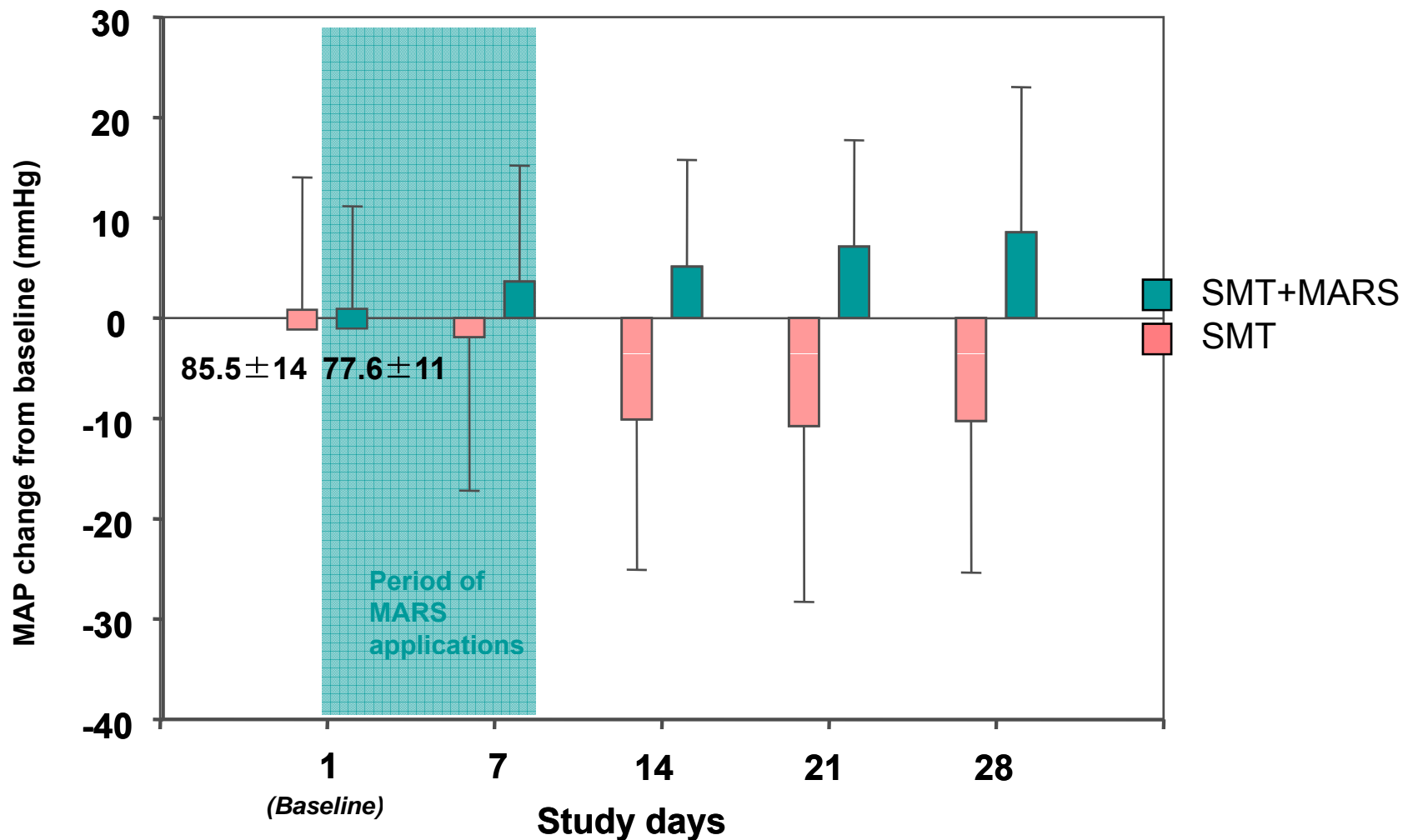
**SMT + MARS**

■ Survived ■ Died ■ Still on ICU

# Impact of MARS® on hemodynamics

MAP during MARS therapy

Hepanet

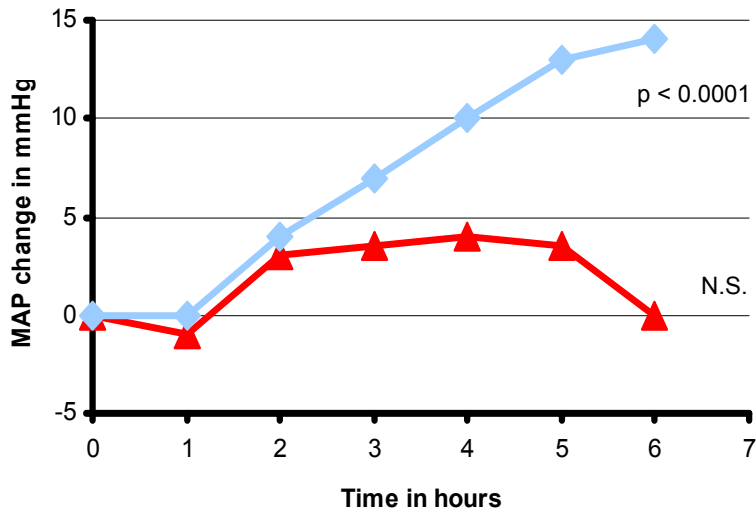


# Impact on hemodynamics

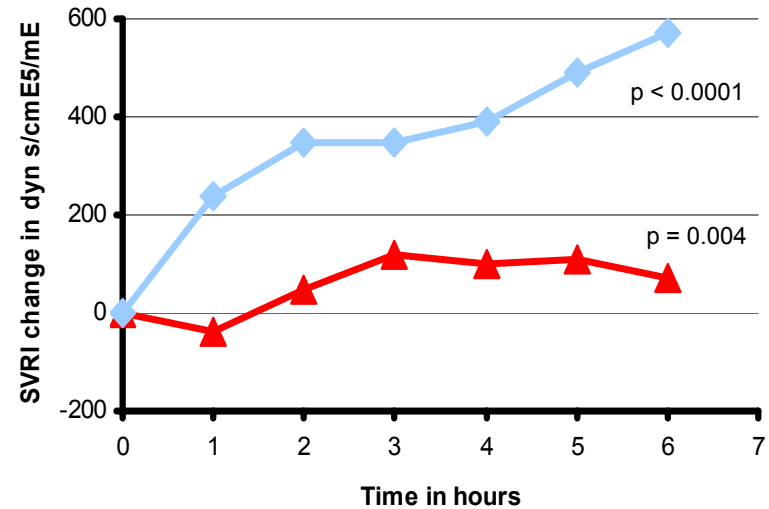
Changes in MAP and SVRI induced by MARS or hypothermia

Hepanet

## MAP

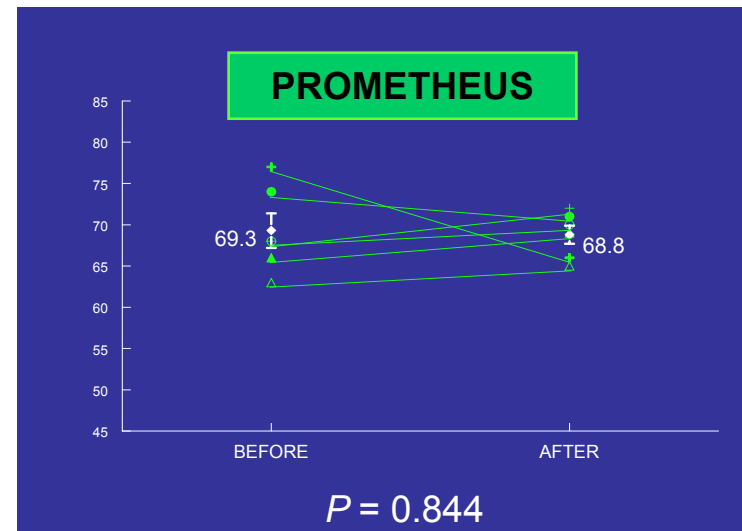
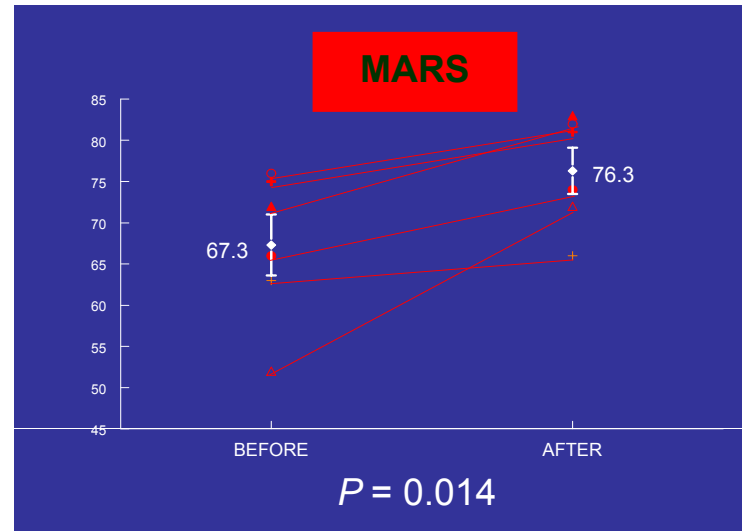
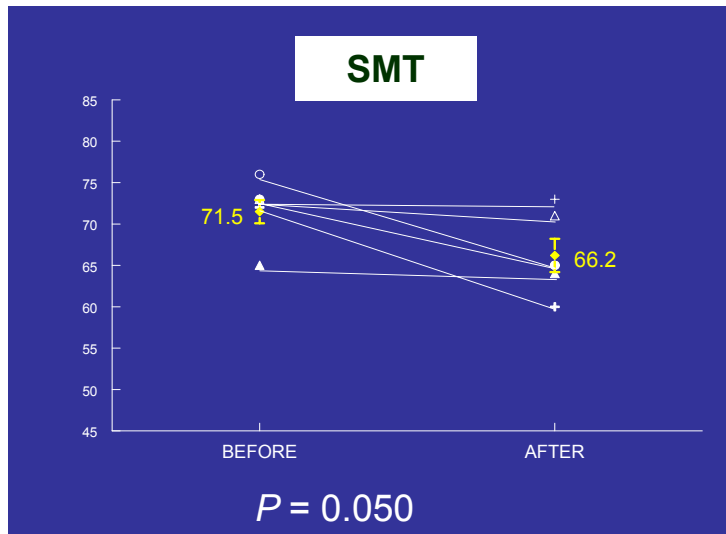


## SVRI



■ MARS  
▲ hypothermia

# Effect on mean arterial pressure



# MARS<sup>®</sup> - Therapie

## Hauptindikationen

Hepanet

### Leberfunktionsstörungen nach hepatobiliären Eingriffen

- **Kritisches Volumen der verbleibenden Leber**
- **oder Vorliegen von zwei der folgenden Umstände:**
  - **INR > 1,5, oder Thromboplastinaktivität < 40% (Quick)**
  - **AST oder ALT > 1500 U/l**
  - **Hepatische Enzephalopathie Grad 2 oder höher**
  - **Serumbilirubin > 170 µmol/l (10 mg/dl)**
  - **PDRicg < 8% (Plasma-Entfernungsrate von Indocyaningrün)**
- **Endpunkt**
  - **Verbesserung und Stabilisierung der Funktion der Leber, ersichtlich aus INR, AST/ALT, Bilirubin, PDRicg, Grad der hepatischen Enzephalopathie**



# Albumin-Dialyse MARS®

## Hauptindikationen

hepanet

- **Akutes/Fulminantes Leberversagen (AHF)**
  - Vor Lebertransplantation als Bridgingverfahren
  - Nach Lebertransplantation bei PDF / PNF
  - Leberfunktionsstörungen nach hepatobiliären Eingriffen
  - Akute Intoxikation, akute Hepatitis
- **Akute Dekompensation chronischer Lebererkr. (AoCHF)**
  - **Zirrhose nach Virushepatitis, Alkoholabusus, etc.**
- **Sekundäres Leberversagen (SIRS, Sepsis, MOV)**
- **Pädiatrische Indikationen**
  - Gallengangsatresie
  - Angeborene Erkrankungen (FRIC)
- **Therapierefr. Pruritus bei chr. Cholestasesyndromen (BRIC)**
- **Entgiftungsbehandlungen bei onkolog./antiviralen Therapien**

# Albumin-Dialyse MARS®

## Hauptindikationen



- **Akutes/Fulminantes Leberversagen (AHF)**
  - Vor Lebertransplantation als Bridgingverfahren
  - Nach Lebertransplantation bei PDF / PNF
  - Leberfunktionsstörungen nach hepatobiliären Eingriffen
  - Akute Intoxikation, akute Hepatitis
- **Akute Dekompensation chronischer Lebererkr. (AoCHF)**
  - Zirrrose nach Virushepatitis, Alkoholabusus, etc.
- **Sekundäres Leberversagen (SIRS, Sepsis, MOV)**
- **Pädiatrische Indikationen**
  - Gallengangsatresie
  - Angeborene Erkrankungen (FRIC)
- **Therapierefr. Pruritus bei chr. Cholestasesyndromen (BRIC)**
- **Entgiftungsbehandlungen bei onkolog./antiviralen Therapien**

# Albumin-Dialyse MARS®

## Hauptindikationen

hepanet

- **Akutes/Fulminantes Leberversagen (AHF)**
  - Vor Lebertransplantation als Bridgingverfahren
  - Nach Lebertransplantation bei PDF / PNF
  - Leberfunktionsstörungen nach hepatobiliären Eingriffen
  - Akute Intoxikation, akute Hepatitis
- **Akute Dekompensation chronischer Lebererkr. (AoCHF)**
  - Zirrrose nach Virushepatitis, Alkoholabusus, etc.
- **Sekundäres Leberversagen (SIRS, Sepsis, MOV)**
- **Pädiatrische Indikationen**
  - Gallengangsatresie
  - Angeborene Erkrankungen (FRIC)
- **Therapierefr. Pruritus bei chr. Cholestasesyndromen (BRIC)**
- **Entgiftungsbehandlungen bei onkolog./antiviralen Therapien**

# Albumin-Dialyse MARS®

## Hauptindikationen

hepanet

- **Akutes/Fulminantes Leberversagen (AHF)**
  - Vor Lebertransplantation als Bridgingverfahren
  - Nach Lebertransplantation bei PDF / PNF
  - Leberfunktionsstörungen nach hepatobiliären Eingriffen
  - Akute Intoxikation, akute Hepatitis
- **Akute Dekompensation chronischer Lebererkr. (AoCHF)**
  - Zirrhose nach Virushepatitis, Alkoholabusus, etc.
- **Sekundäres Leberversagen (SIRS, Sepsis, MOV)**
- **Pädiatrische Indikationen**
  - Gallengangsatresie
  - Angeborene Erkrankungen (FRIC)
- **Therapierefr. Pruritus bei chr. Cholestasesyndromen (BRIC)**
- **Entgiftungsbehandlungen bei onkolog./antiviralen Therapien**

# Albumin-Dialyse MARS®

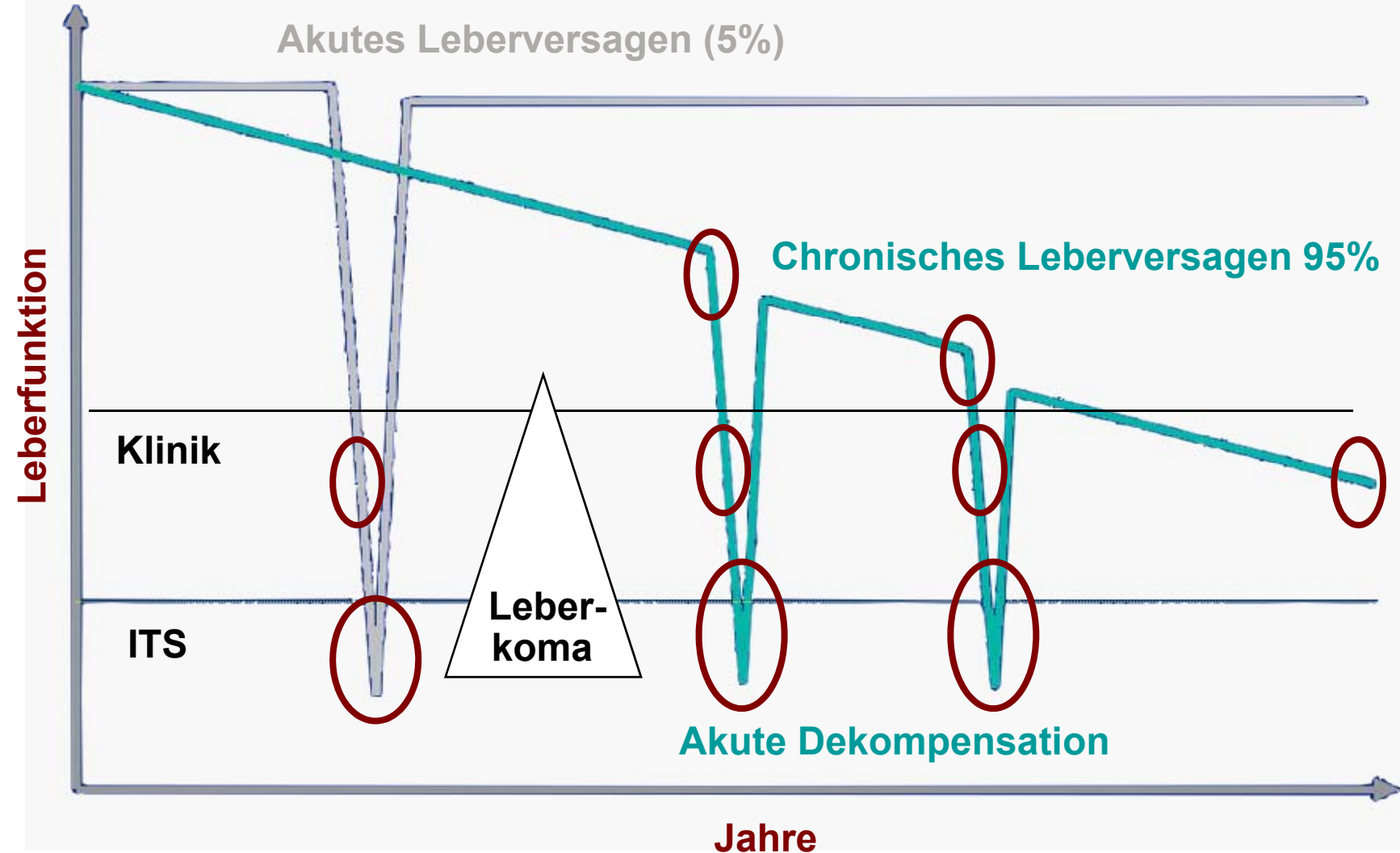
## Hauptindikationen

Hepanet

- **Akutes/Fulminantes Leberversagen (AHF)**
  - Vor Lebertransplantation als Bridgingverfahren
  - Nach Lebertransplantation bei PDF / PNF
  - Leberfunktionsstörungen nach hepatobiliären Eingriffen
  - Akute Intoxikation, akute Hepatitis
- **Akute Dekompensation chronischer Lebererkr. (AoCHF)**
  - Zirrrose nach Virushepatitis, Alkoholabusus, etc.
- **Sekundäres Leberversagen (SIRS, Sepsis, MOV)**
- **Pädiatrische Indikationen**
  - Gallengangsatresie
  - Angeborene Erkrankungen (FRIC)
- **Therapierefr. Pruritus bei chr. Cholestasesyndromen (BRIC)**
- **Entgiftungsbehandlungen bei onkolog./antiviralen Therapien**

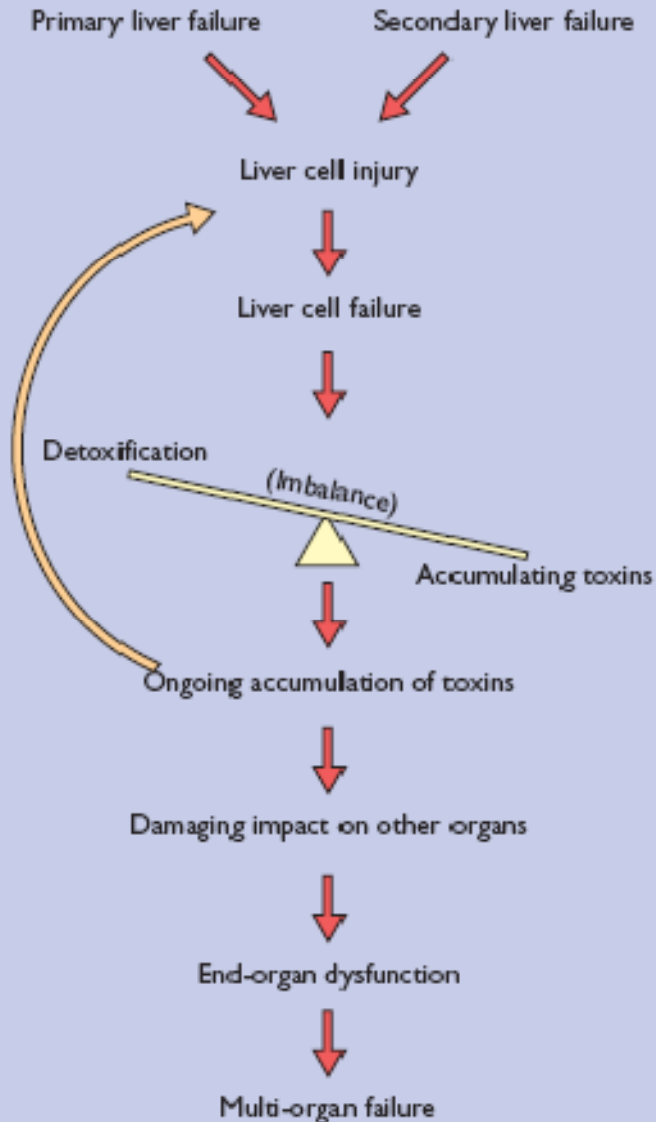
# Akutes und chronisches Leberversagen

Wann ist eine Albumin-Dialyse sinnvoll ?



# MARS® - Therapie

## Praktische Startkriterien ?



recht-  
zeitig

- **Bilirubin  $\geq 10$  mg/dl** (170 $\mu$ mol/l)
- **ASAT or ALAT  $> 1500$  U/L**
- **INR 1,5 - 2,8**
- **HE Grad  $\geq$  II°**

- **PDR  $< 10\%$ min (ICG-Test)**

sehr  
spät

- **Hepato-Renales Syndrom**
- **Hepato-Pulmonales Syndrome**
- **Erhöhter ICP**
- **Therapierefr. Aszites**

# SOFA – Score

Sequential Organ Failure Assessment



<b>Respiration</b> <input type="text"/> 0	<b>Coagulation</b> <input type="text"/> 0
<b>Cardiovascular</b> <input type="text"/> 0	<b>Glasgow (Help)</b> <input type="text"/> 0
<b>Liver(bilirubin)</b> <input type="text"/> 0	<b>Renal (creatinine or urine output)</b> <input type="text"/> 0
<b>Total SOFA=</b> <input type="text"/> <input type="button" value="Clear"/>	

Parameters are evaluated every day.



# SOFA – Score

Sequential Organ Failure Assessment

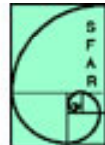
Hepanet

In Therapiekonzept einbinden  $\geq 8$  Pkt

MARS selten sinnvoll  $> 18$  Pkt

Parameters are evaluated every day.

Société Française  
d'Anesthésie  
et de Réanimation



<http://www.sfar.org/scores2/sofa2.html>

# MELD - Score

Model for End-Stage Liver Disease\*



$$3.8 \cdot \log_e(\text{BILI}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{KREA})$$

20 Punkte = 10 mg/dl

1,5

1,0 mg/dl

<10	10-19	20-29	30-39	>39
8%	27%	76%	83%	100%

3 Month Mortality

[www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html](http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel5.html)

# MARS® - Therapie

Polytrauma-Patient (57 J. ♂)

Hepanet

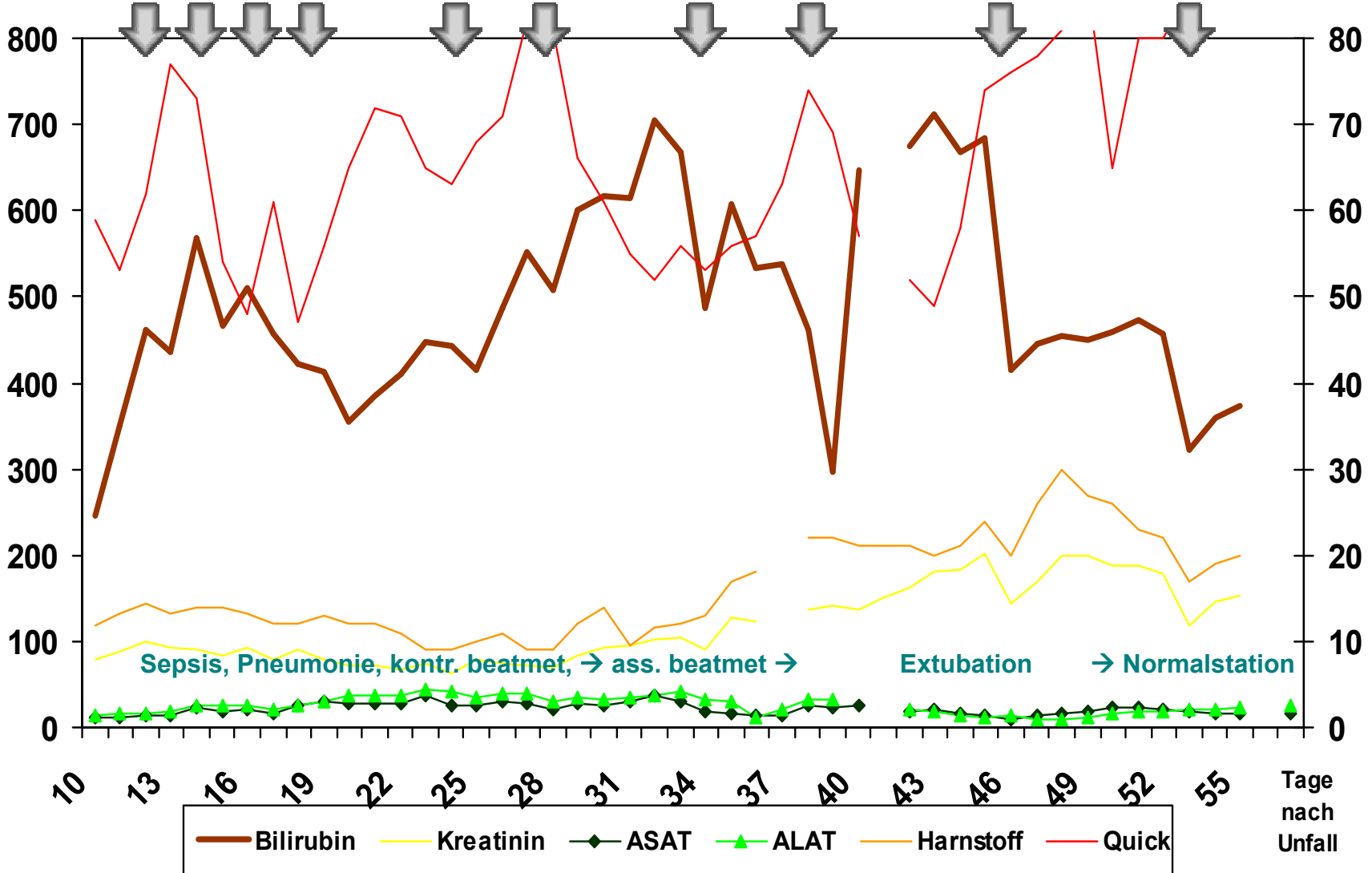
- ✓ Verletzungen: Femur, Becken, Milzruptur, Lebertrauma, Mesotrauma  
Hämatopneumothorax, Pericardruptur, Lungenkontusion
- ✓ OP: Splenektomie, Thorakotomie, Sternotomie, Osteosynthesen
- ✓ Komplikationen: Pneumonie, schwere Cholestase (Bilirubin >700µmol/l)
- ✓ Diagnostik: kein posthepatischer Ikterus, keine Hämolyse
- ✓ Therapie: 10 Behandlung mit MARS
- ✓ Entlassung von der ITS nach 57 Tagen,  
nach 9 Monaten Bilirubin normal



# MARS® - Therapie

Polytrauma-Patient (57 J. ♂)

Hepanet



# MARS® - Therapie

## Intoxikationen

Hepanet

- ✓ 22 jähriger Patient
- ✓ Politoxikomanie
- ✓  $\frac{3}{4}$  Pilz gegessen –  
Amanita Phalloides
- ✓ 3 Tage nach Einnahme stationär
- ✓ beg. Enzephalopathie
- ✓ Transaminasen 140fach erhöht
- ✓ beg. Sklerenikterus
- ✓ Quick 15%
- ✓ kein Toxin mehr nachweisbar



- ✓ 3 Tage MARS Behandlung
- ✓ keine LTx notwendig
- ✓ Verlegung nach 1 Woche

# MARS® - Therapie

## Intoxikationen

Hepanet

- ✓ 17 j. Frau
- ✓ suizidale Paracetamoleinnahme von ca. 10-15 g
- ✓ initiale Übelkeit
- ✓ stationär am 4.Tag nach Einnahme !
- ✓ 150fach erhöhte Transaminasen
- ✓ Quick <10 %
- ✓ zunehmende Enzephalopathie II°->III°
- ✓ bei Aufnahme keine Metabolite mehr nachweisbar



- ✓ 3 Tage MARS Behandlung
- ✓ keine LTx notwendig
- ✓ Verlegung nach 10 Tagen

**Einsatz MARS:**

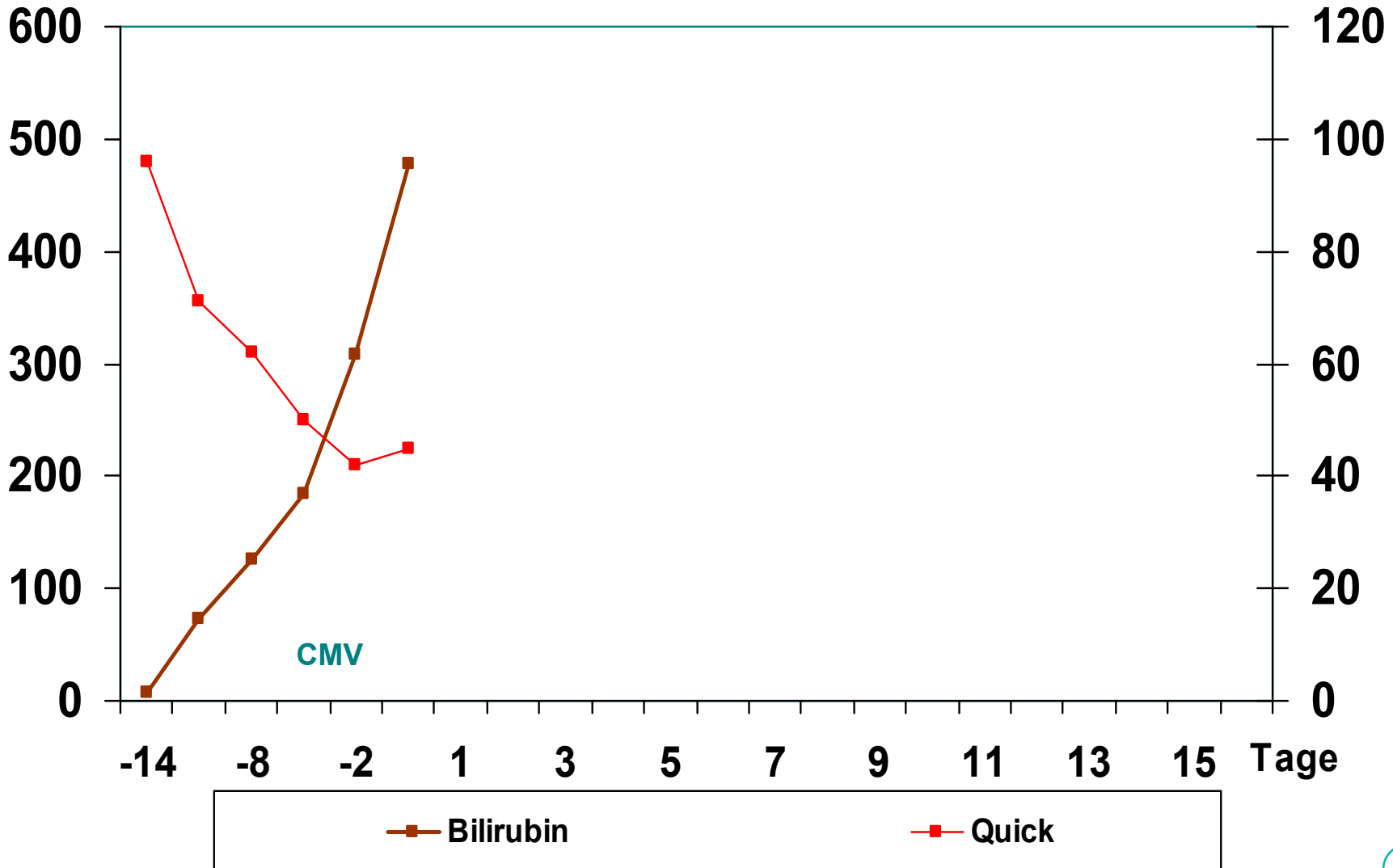
**Frühphase → Giftelimination**

**Spätphase → Stabilisierung der Leberfunktion**

# MARS® - Therapie

67 j. Mann, 14 Tage nach Leberteileresektion (kolorektal LM)

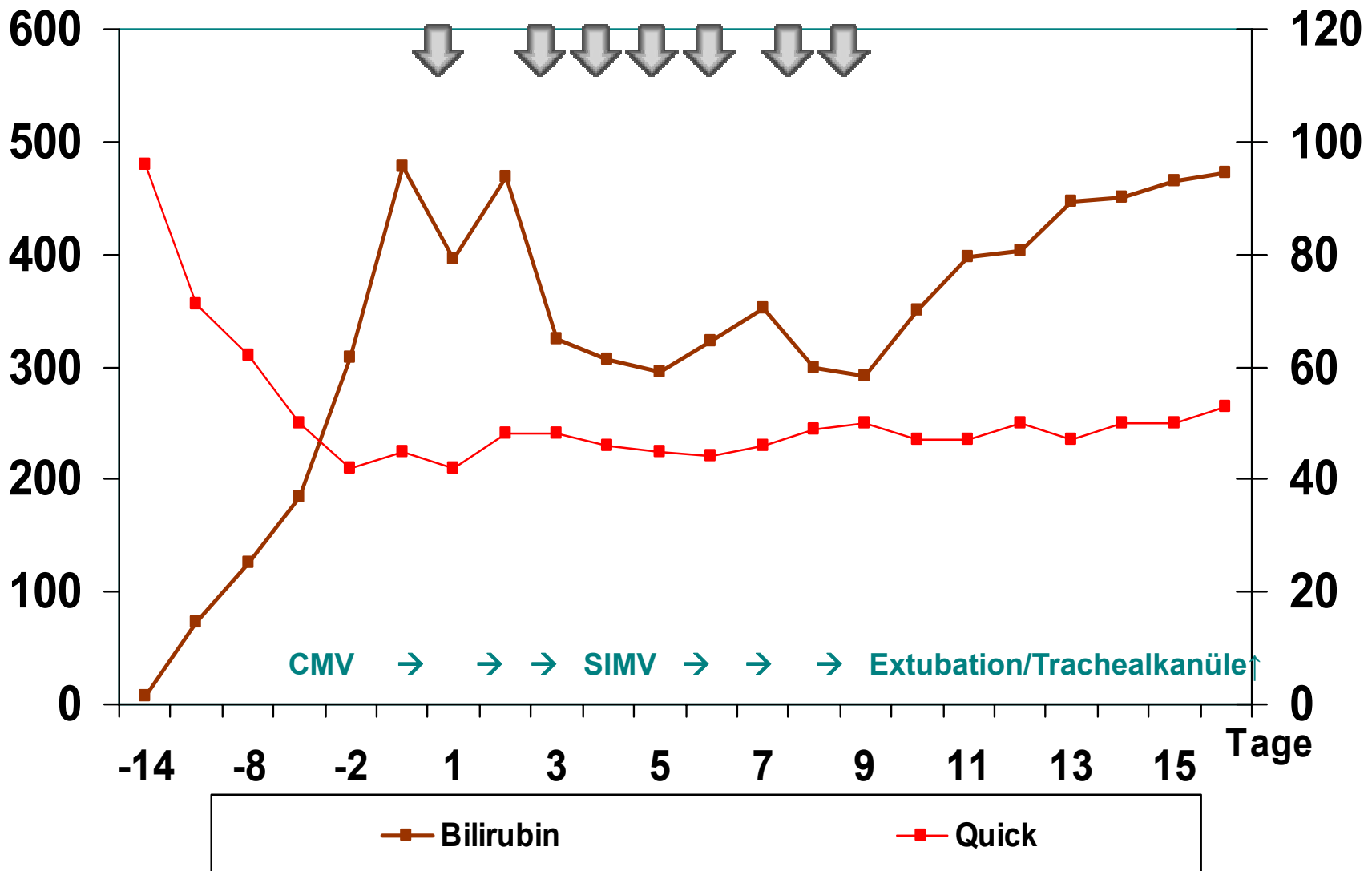
Hepanet



# MARS® - Therapie

67 j. Mann, 14 Tage nach Leberteileresektion (kolorektal LM)

Hepanet



# MARS® - Therapie

## Therapie-Guide – Liver Support Service

Hepanet

- Erfahrung ~ 1500 Behandlungen
- 3-5 Behandlungen initial
- 6 - 24 Stunden pro Tag
- Kombination mit versch. Geräten
- Antikoagulation mit 200 - 500 IE Heparin/h (PTT/ACT gesteuert)

### Support:

- Ärztliche Helpline
- Aufbau-Unterstützung durch Fachpersonal



# MARS® - Therapie

## Kosten / DRGs



### Seit 2004:

- Aufnahme in den OPS 301 Katalog erfolgt ! → Code 8-858.0
- Aufnahme in DRG – Abrechnungssystem 2004 → Zusatzentgelt ZE32

### Ab 2005:

- DRG 2005 → Zusatzentgelt ZE2005-10
- DRG 2006 → Zusatzentgelt ZE2006-10
- DRG 2007 → Zusatzentgelt ZE2007-10

**Zusatzentgelte müssen von den Kliniken einzeln verhandelt werden !**

# Aktuelle Entwicklungen

- **Weiterentwicklungen technisch:**
  - **Membran-Technologie** (HCOM, AN69ST, Nano, ...)
  - **Adsorber Eigenschaften** (Kapazität)
  - **„Dialyse“-Membran**
  - **parallel oder seriell**
  - **einfacher und schneller Aufbau** (MARS Set PrismaFlex)
- **Weiterentwicklungen medizinisch:**
  - **Indikationsfenster Leberunterstützung**
  - **Identifikation der „Lebertoxine“**
  - **Identifikation der „Regenerations-Parameter“**
  - **Anpassung der Technik an Bedarf**

# Extrakorporale Leberdialyse

## Zusammenfassung

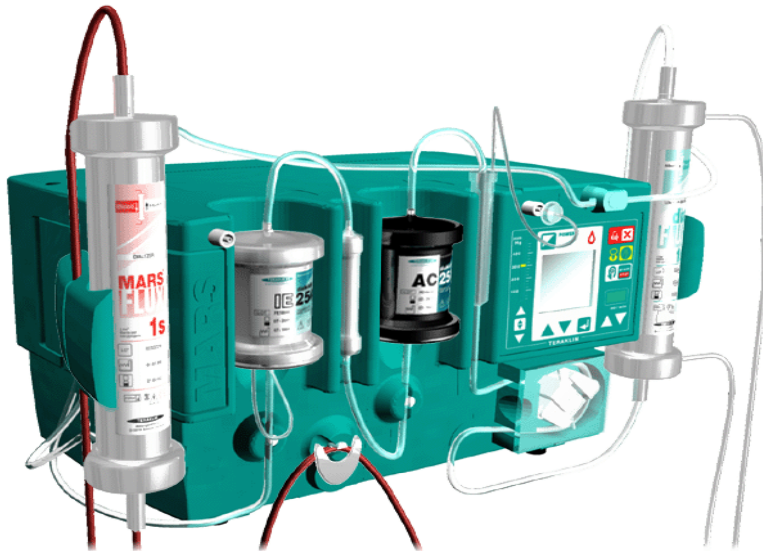


- ✓ Einziges echtes Leberersatzverfahren ist heute die Lebertransplantation.
- ✓ Zellgestützte „Bioreaktoren“ haben eine Wirksamkeit und Sicherheit bisher nicht ausreichend belegen können
- ✓ Zellfreie Leberunterstützungssysteme sind seit einigen Jahren zunehmend im Einsatz:
  - Indikationsspektrum noch nicht abschließend zu beurteilen
  - Einsatz in versch. Krankheitsstadien sinnvoll
  - Therapiekosten heute verrechenbar (ZE2007-10)
  - Weiterentwicklung ist sinnvoll
  - MARS-System hat bisher die besten Ergebnisse gezeigt
- Extrakorporale Verfahren nicht zu spät einsetzen !



Vielen Dank für  
Ihre  
Aufmerksamkeit !

**hepanet**



**ISAD 2007**  
**Warnemünde 7-9.9.07**