

**Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Das ADVanced Organ Support-System (ADVOS)
- ein neues Dialyseverfahren zur Unterstützung von Patienten mit
Multiorganversagen:
Ergebnisse der klinischen Anwendung an der Universitätsmedizin Mainz**

**Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

vorgelegt von

**Kathrin Munzinger
aus Neunkirchen (Saar)**

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08.12.2020

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis	3
II Abkürzungsverzeichnis	5
III Abbildungsverzeichnis	7
IV Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	9
2 Literaturdiskussion	11
2.1 Multiorganversagen	11
2.2 Leberversagen.....	13
2.2.1 Chronisches Leberversagen	13
2.2.2 Akut-auf-chronisches Leberversagen	15
2.2.3 Akutes Leberversagen	16
2.2.4 Versagen weiterer Organsysteme als Folge der Leberinsuffizienz.....	18
2.3 Leberunterstützungsverfahren	19
2.3.1 Plasmapherese	20
2.3.2 Single-Pass-Albumin-Dialyse (SPAD).....	22
2.3.3 Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS)	24
2.3.4 OPen ALbumin Dialysis (OPAL)	27
2.3.5 Fractionated Plasma Separation and Adsorption System: Prometheus	28
2.3.6 Dialive.....	30
2.3.7 ADVanced Organ Support System (ADVOS).....	31
3 Material und Methoden	35
3.1 Patienten	35
3.2 Monitoring wichtiger Parameter	36
3.3 Statistik	36
3.4 Das Prinzip der ADVOS-Technik	37
4 Ergebnisse	43
4.1 Patientencharakteristika.....	43
4.1.1 Patienten der Dialysestation der I. Medizinischen Klinik	44
4.1.2 Patienten der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie	44
4.1.3 Vergleich der Patientengruppen auf Dialyse- und Intensivstation	45
4.1.4 Übersicht der behandelten Patienten	46

4.2 Kreatinin-, Gesamt-Bilirubin-, Harnstoff- und Laktat-Konzentrationen im Serum, MELD-Score	50
4.3 Blutdruck und Noradrenalin-Dosis	59
4.4 pCO ₂ und pH	61
4.5 Blutbild	63
5 Diskussion	65
6 Zusammenfassung	80
7 Literaturindex.....	82
8 Danksagung	96

II Abkürzungsverzeichnis

ADVOS	ADVanced Organ Support System
AKI	Acute Kidney Injury
aLF	acute Liver Failure
AMC-BAL	AMC-Bioartificial Liver
AoCLF	Acute on Chronic Liver Failure
ASFA	American Society for Apheresis
AP	Alkalische Phosphatase
BUN	Blood Urea Nitrogen
CLIF	Chronic Liver Failure
CMV	Cytomegalievirus
CVVHDF	Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration
DGfN	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
EASL	European Association for the Study of the liver
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECLS	Extracorporeal Liver Support technique
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ELAD	Extracorporeal Liver Assist Device
FFP	Fresh Frozen Plasma
FIO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GvHD	Graft versus Host Disease
HCC	Hepatocellular carcinoma

HGF	hepatocyte growth factor
HSV	Herpes-simplex-Viren
INR	International Normalized Ratio
LDH	Laktatdehydrogenase
LPS	Lipopolysaccharid
MAD	mittlerer arterieller Druck
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating / Recirculation System
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MELS	Modular Extracorporeal Liver Support
MOV	Multiorganversagen
OPAL	Open Albumin Dialysis
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure
RFB	Radial Flow Bioreactor
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SEPET	Selective Plasma Filtration Therapy
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TECA-HALSS	TECA-Hybrid Artificial Liver Support System
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UM	Universitätsmedizin

III **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 2.3.2:	Schematische Darstellung der Single-Pass-Albumin-Dialyse	S. 24
Abbildung 2.3.3:	Schematische Darstellung des Molecular Adsorbents Recirculation Systems.....	S. 27
Abbildung 2.3.5:	Schematische Darstellung des Prometheus-Systems.....	S. 30
Abbildung 3.4.a:	Schematische Darstellung der ADVOS-Technik.....	S. 40
Abbildung 3.4.b:	Ausschnitt des Albumin-Dialysatkreislaufs der ADVOS-Technik.....	S. 41
Abbildung 3.4.c:	ADVOS multi-Gerät.....	S. 42
Abbildung 4.2.a:	Kreatinin vor und nach der ADVOS-Behandlung.....	S. 52
Abbildung 4.2.b:	Kreatinin und Δ Kreatinin in Relation zur Gesamtbehandlungszeit.....	S. 53
Abbildung 4.2.c:	Bilirubin vor und nach der ADVOS-Behandlung.....	S. 54
Abbildung 4.2.d:	Bilirubin und Δ Bilirubin in Relation zur Gesamtbehandlungszeit.....	S. 55
Abbildung 4.2.e:	MELD-Score vor und nach der ADVOS-Behandlung.....	S. 56
Abbildung 4.2.f:	Harnstoff vor und nach der ADVOS-Behandlung.....	S. 57
Abbildung 4.2.g:	Laktat vor und nach der ADVOS-Behandlung.....	S. 58
Abbildung 4.3.a:	Blutdruck sowie Noradrenalin-Dosis vor und nach der ADVOS-Behandlung.....	S. 60
Abbildung 4.4.a:	pCO ₂ und pH vor und nach der ADVOS-Behandlung sowie Δ pCO ₂ und Δ pH.....	S. 62
Abbildung 4.5.a:	Hämoglobin, Leukozyten sowie Thrombozyten vor und nach der ADVOS-Behandlung.....	S. 64

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1:	Klinische Kriterien des Versagens verschiedener Organsysteme und Einteilung anhand des SOFA-Scores	S. 11
Tabelle 2.2.1:	Ätiologische Einteilung der Leberzirrhose	S. 14
Tabelle 2.2.3:	Ursachen eines akuten Leberversagens	S. 17
Tabelle 2.3:	Übersicht der Leberunterstützungsverfahren	S. 20
Tabelle 4.1.3:	Vergleich der Patientengruppen der Dialyse- und Intensivstation vor Behandlungsbeginn	S. 45
Tabelle 4.1.4:	Eigenschaften der behandelten Patienten	S. 47
Tabelle 5:	Vergleich der Untersuchungen verschiedener Leberunterstützungsverfahren	S. 66

1 Einleitung

Das Multiorganversagen gilt als gleichzeitiges oder in kurzer Abfolge auftretendes Versagen von mindestens zwei lebenswichtigen Organsystemen. Diese lebensbedrohliche Situation stellt eine große klinische Herausforderung dar. Die Therapie des Multiorganversagens richtet sich bislang nach dem Auslöser und nach den jeweils betroffenen Organen. So erfolgt beispielsweise bei einem Nierenversagen eine Therapie mit einem Nierenersatzverfahren, mit dem wasserlösliche Substanzen gut und proteingebundene Substanzen hingegen kaum entfernt werden können. Wenn bei schweren Lungenschäden keine suffiziente Beatmung mehr möglich ist, besteht die Möglichkeit der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Bei einem Versagen der Leberfunktion wiederum sind in einigen Kliniken verschiedene Leberunterstützungsverfahren wie beispielsweise das Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS) oder Prometheus in der Anwendung.

Die Therapie des Multiorganversagens gestaltet sich also komplex und bedarf in der Regel einer intensivmedizinischen Betreuung. Es gibt bisher kaum Verfahren zur Unterstützung mehrerer Organsysteme beim Multiorganversagen mit nur einem Gerät.

Das ADVanced Organ Support System (ADVOS) setzt hier an und ermöglicht die kombinierte Behandlung einer Leber-, Nieren- und einer respiratorischen Insuffizienz mit nur einem einzigen Verfahren. Das Grundprinzip entspricht dem der Single Pass Albumin-Dialyse (SPAD). Bei ADVOS werden, wie auch bei den regulären Dialyseverfahren, wasserlösliche Substanzen aus dem Blut mit Hilfe eines Dialysators und einem Dialysekreislaufs entfernt (s. Abbildung 3.4.a). Im Gegensatz zu den Standarddialyseverfahren befindet sich aber im Dialysatkreislauf Albumin, welches proteingebundene metabolische Abbauprodukte oder Toxine, die über den Dialysefilter aus dem Patientenblut entfernt wurden, bindet. Diese albumingebundenen Substanzen können dann durch eine pH-abhängige Wiederaufbereitung gelöst und über einen zweiten Dialysefilter aus dem Dialysatkreislauf entfernt werden, sodass das Albumin wieder zur Verfügung steht. Auf diese Weise werden Störungen der Leberfunktion behandelt.

Zusätzlich kann der pH-Wert des Dialysats verändert werden, sodass Protonen direkt entfernt und respiratorische Störungen durch indirekte Entfernung von CO₂ behandelt werden können.

In vorklinischen Untersuchungen wurde ADVOS in einem Schweinmodell mit akutem Leberversagen erfolgreich getestet. In ersten klinischen Untersuchungen konnten die Wirksamkeit und Sicherheit des ADVOS-Verfahrens auch an Patienten gezeigt werden. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir dieses Verfahren bei 28 Patienten mit Multiorganversagen der Dialysestation der I. Medizinischen Klinik und der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie an der Universitätsmedizin Mainz von Juli 2015 bis April 2017.

2 Literaturdiskussion

2.1 Multiorganversagen

Das gleichzeitige oder sequentielle Auftreten des Versagens von zwei oder mehr vitalen Organsystemen wird als Multiorganversagen bezeichnet (1). Meist ergeben sich Hinweise auf eine Organinsuffizienz bereits vor Eintreten des manifesten Versagens. Ein Multiorganversagen verlängert nicht nur den Krankenhausaufenthalt, sondern erhöht auch Morbidität und Mortalität (2, 3). Prognostisch relevant sind neben der Grunderkrankung auch der Schweregrad der Krankheit, das Patientenalter, die Anzahl der betroffenen Organsysteme sowie die Dauer des Organversagens (4). Mit Hilfe des Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Scores lässt sich das Mortalitätsrisiko anhand des Ausmaßes der Dysfunktion von 6 Organsystemen treffen (siehe Tabelle 2.1.a). So ist eine SOFA-Score über 14 mit einer 3-Monatsmortalität von mehr als 90% assoziiert (5, 6).

Organsystem	Klinische Zeichen	SOFA-Score: Kriterien	SOFA-Score: Punktzahl
Akutes Lungenversagen	Hypoxämie (paO ₂ unter Altersnorm bei Atmung von Raumluft), pathologischer radiologischer Befund im Thoraxbild, Respiratortherapie erforderlich	PaO ₂ / FiO ₂	
		< 400 mmHg	1
		< 300 mmHg	2
		< 200 mmHg und Beatmung	3
		< 100 mmHg und Beatmung	4
Herzversagen, Kreislaufschock	Arterielle Hypotension trotz Volumensubstitution, Katecholamine erforderlich	Mittlerer arterieller Druck (MAD) bzw. Vasopressoreinsatz	
		MAD < 70 mmHg	1
		Dopamin ≤ 5 µg/kg/min oder Dobutamin	2
		Dopamin > 5 µg/kg/min oder Adrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min oder Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	3
		Dopamin > 15 µg/kg/min oder Adrenalin > 0,1 µg/kg/min oder Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min	4

Akutes Nierenversagen	Anstieg Kreatinin > 3 mg/dl, Kreatininclearance <15ml/min · 1,73 m ² trotz Normalisierung von Blutdruck und Flüssigkeitshaushalt, Nierenersatzverfahren notwendig	Kreatinin	
		1,2 – 1,9 mg/dl	1
		2,0 – 3,4 mg/dl	2
		3,5 – 4,9 mg/dl	3
		> 5 mg/dl	4
Akutes Leberversagen	Anstieg Serumbilirubin > 2 mg/ml, Erhöhung Transaminasen > 2faches der Norm	Gesamt-Bilirubin	
		1,2 -1,9 mg/dl	1
		2,0 – 5,9 mg/dl	2
		6,0 – 11,9 mg/dl	3
		>12,0 mg/dl	4
Disseminierte intravasale Gerinnung	Abfall Thrombozytenzahl (Thrombopenie oder rascher Abfall um 150/nl), Abfall der Fibrinogen- konzentration (Hypofibrinogenämie oder rascher Abfall um 150 mg/dl), mind. 2 pathologische plasmatische Gerinnungstests (Quick-Wert, PTT, TT, Faktoren II, V, X)	Thrombozyten	
		< 150/nl	1
		< 100/nl	2
		< 50/nl	3
		< 20/nl	4
Enzephalopathie	neurologischer Status, cerebrale Bildgebung, EEG, Glasgow-Coma- Scale, Ammoniak	Glasgow Coma Scale	
		13 – 14 Punkte	1
		10 – 12 Punkte	2
		6 – 9 Punkte	3
		< 6 Punkte	4

Tabelle 2.1: Klinische Kriterien des Versagens verschiedener Organsysteme und Einteilung anhand des SOFA-Scores (4, 7)

Viele schwere Erkrankungen wie beispielsweise Pankreatitis, Traumata, Verbrennungen oder Sepsis sind mit einer ausgeprägten Aktivierung des Immunsystems verbunden. Die damit in Gang gesetzten Mediator-kaskaden haben indirekte und direkte Auswirkungen auf die Funktion von Organen und Zellen und können somit auch zu einer Insuffizienz bislang nicht beeinträchtigter Organsysteme führen (2).

Eine Sepsis gilt als häufigster Auslöser für die Entstehung eines Multiorganversagens (4). Nicht nur die dysregulierte Immunantwort spielt eine Schlüsselrolle bei der Unterscheidung zwischen einer Infektion und einer Sepsis, sondern auch ebenfalls dysregulierte Organfunktionen (8, 9). So wurden in der Untersuchung von Levy et al.

(10) bei 58,2% der Patienten mit einer Sepsis eine Dysfunktion von mindestens 2 Organsystemen beobachtet.

In dieser Arbeit interessierten wir uns für Patienten, bei denen die Insuffizienz der Leberfunktion Teil des Multiorganversagens war. Das Leberversagen lässt sich wie auch eine respiratorische Insuffizienz oder das Nierenversagen mit dem ADVanced Organ Support System (ADVOS) behandeln. Im Folgenden wird dieses Krankheitsbild deshalb genauer vorgestellt.

2.2 Leberversagen

2017 starben über eine Millionen Menschen weltweit an einer Lebererkrankung (11). Beim Versagen der Leberfunktion handelt es sich also um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die häufig auch die Funktion anderer Organe beeinträchtigt. Sie wird in eine chronische, eine akut-auf-chronische sowie in eine akute Verlaufsform eingeteilt. Bei all diesen Formen ist eine Einschätzung des Schweregrads und der Prognose mit Hilfe des Model of End Stage Liver Disease (MELD)-Scores möglich. Dieser wird unter anderem auch bei der Allokation postmortaler Leberspenden angewandt. Als Kriterien werden hierzu Merkmale der Nieren- (Serum-Kreatinin) und Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin, International Normalized Ratio (INR)) sowie gegebenenfalls der Serumnatriumwert herangezogen. Die höchstmöglich gewertete Punktzahl von 40 entspricht dabei einer 3-Monatsmortalität von etwa 98% (12, 13). Prognostisch relevant sind dabei auch die Schwere der Leberinsuffizienz und Grunderkrankung sowie die Anzahl der versagenden Organe (14).

2.2.1 Chronisches Leberversagen

Die Entwicklung eines chronischen Leberversagen ist durch eine langanhaltende Schädigung der Leberzellen bedingt. Die damit verbundenen inflammatorischen Prozesse, das Auftreten von Regeneratknoten und der voranschreitende fibrotische

Umbau führen letztlich zu der Entstehung einer Leberzirrhose, dem Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Die häufigste Ursache einer Zirrhose in Deutschland ist der Alkoholkonsum (ca. 30-40%), gefolgt von chronischen Virushepatitiden (B, C, D, ca. 30%) und der nicht-alkoholischen Fettleber (ca. 10-20%). Weitere Ursachen sind beispielsweise Stoffwechselerkrankungen sowie autoimmun oder biliär bedingte zirrhotische Umbauvorgänge (13, 15). Eine Zirrhose kann gleichzeitig auch multifaktoriell bedingt sein. Eine Übersicht zur Ätiologie der Leberzirrhose bietet Tabelle 2.1.1.

Medikamente und Fremdstoffe:

Alkohol
Methyldopa
Methotrexat
Isoniazid
Weitere

Metabolisch:

Nicht-alkoholische Fettleber (NAFL)

Cholestase:

Ischämische sklerosierende Cholangitis
primär biliäre Cholangitis
primär sklerosierende Cholangitis
Amiodaron
Gallengangsatresie
chronische Cholangitis / Cholestase

venöse Abflussstörungen:

Budd-Chiari-Syndrom
Venenschlusskrankheit
Rechtsherzinsuffizienz
Pericarditis constrictiva

Infektionen:

Hepatitis B, C, D
Schistosomiasis

Stoffwechselerkrankungen:

M. Wilson
 α_1 -Antitrypsinmangel
Hämochromatose
Mukoviszidose
Glykogenose IV
Galaktosämie
Tyrosinose
Erythropoetische Porphyrie
Abetalipoproteinämie

Autoimmunerkrankungen:

primär biliäre Cholangitis
primär sklerosierende Cholangitis
autoimmune Hepatitis

weitere bzw. idiopathisch:

intestinaler Bypass
Indian childhood cirrhosis
kryptogene Zirrhose

Tabelle 2.2.1: Ätiologische Einteilung der Leberzirrhose (16)

In Deutschland haben ungefähr 300.000-400.000 Menschen eine Leberzirrhose. Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen. Jedes Jahr versterben ca. 20.000 Patienten an den Folgen dieser Krankheit in Deutschland (16). Die Prognose, die sich mit dem MELD- und mit dem Child-Pugh-Score abschätzen lässt (17), ist abhängig von der Ätiologie der Erkrankung. Besonders Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose, die durch das Auftreten von Aszites, Varizenblutungen, einer spontan bakteriellen Peritonitis, hepatischer Enzephalopathie,

einem hepatozellulären Karzinom (HCC), einem hepatorenalem Syndrom oder hepatopulmonalem Syndrom charakterisiert ist, haben eine schlechte Prognose (18, 19). Therapeutische Ziele sind insbesondere die Behandlung der hepatischen Grunderkrankung sowie der damit verbundenen Komplikationen.

2.2.2 Akut-auf-chronisches Leberversagen

Abzugrenzen von einer akuten Dekompensation einer bestehenden Leberzirrhose und einem akuten Leberversagen ist das akut-auf-chronische Leberversagen (Acute on chronic liver failure, AoCLF). Das Auftreten ist prinzipiell auch bei bislang kompensierten und stabilen Patienten bei einer zusätzlichen akuten Schädigung zu jedem Zeitpunkt einer chronischen Lebererkrankung möglich. Eine weltweit gültige Definition dieses Krankheitsbilds fehlt bislang, so ist beispielsweise eine Leberzirrhose nur bei einigen Fachgesellschaften Voraussetzung für die Diagnose (20). Nach dem EASL-CLIF (European Association for the Study of the liver - Chronic Liver Failure)-Konsortium ist das AoCLF durch eine Leberzirrhose mit akuter Dekompensation, ein objektivierbares Organversagen sowie einer Kurzzeitsterblichkeit von über 15% gekennzeichnet und kann mit dem CLIF-SOFA-Score beurteilt werden (21). Zur Berechnung dieses Scores werden neben der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) auch die Ausprägung der hepatischen Enzephalopathie, die Leberdysfunktion (Bilirubin), die Funktion der Gerinnung (INR), Oxygenierung (Sauerstoffsättigung oder inspiratorische O₂-Fraktion) und die zirkulatorische Funktion (Bedarf an Vasopressoren oder mittlerer arterieller Druck (MAD)) herangezogen (20).

Triggerfaktoren können sowohl extrahepatischen (Trauma, OP, Varizenblutung, zirkulatorische Dysfunktion) als auch hepatischen (akute alkoholische oder virale Hepatitis, Pfortaderthrombose, medikamentös-toxische Schädigung) Ursprungs sein. Am häufigsten ausgelöst wird das AoCLF allerdings durch bakterielle Infektionen, die zu einer übermäßigen Aktivierung des Immunsystems führen. Nach einer überschießenden Entzündungsreaktion gefolgt von einer sogenannten „Immunparalyse“ kann es zu weiteren Organschäden und Sekundärinfektionen kommen. Bereits das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie oder das Versagen der Nierenfunktion verschlechtern die Prognose, sodass schon ab einem Serum-

Kreatinin von 2 mg/dl die Mortalität bei mindestens 15% liegt. Sollte es zum Versagen weiterer Organe kommen steigt die 30-Tages-Mortalität auf bis zu 86,2% an (20, 22-24). Die Prävalenz des AoCLF bei hospitalisierten Patienten mit einer Leberzirrhose beträgt etwa 31% (21).

Da das AoCLF potentiell reversibel ist, steht einerseits insbesondere die Behandlung des Auslösers und andererseits die Therapie der Komplikationen begleitet von intensivmedizinischer Unterstützung im Fokus. Da die Erkrankung fulminant verlaufen kann und ein Mangel an Spenderorganen besteht, versterben viele Patienten bereits auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Dagegen sind die Langzeitüberlebensraten nach einer Transplantation trotz der potentiellen transplantationsspezifischen Risiken wie einer Abstoßungsreaktion oder der notwendigen Immunsuppression sehr gut (25). Verfahren zur Unterstützung der Leberfunktion könnten hierbei helfen die Zeit auf der Warteliste zu überbrücken.

2.2.3 Akutes Leberversagen

Das akute Leberversagen ist eine sich in kurzer Zeit entwickelnde Funktionsstörung der Leber mit der klinischen Trias Ikterus, hepatische Enzephalopathie sowie Koagulopathie. Zugrunde liegt eine akute Leberschädigung ohne vorbestehende Hepatopathie. Etwa 200-500 Patienten jährlich sind in Deutschland von diesem schweren Krankheitsbild betroffen, das ohne entsprechende Therapie häufig tödlich endet. Das akute Versagen der Leberfunktion wird anhand des Eintritts der hepatischen Enzephalopathie und der Koagulopathie (mit INR > 1,5) in hyperakut (unter 7 Tagen), akut (7 bis 28 Tage) und subakut (4 Wochen bis 6 Monate) eingeteilt (13, 26-28). In Nordeuropa und -amerika sind toxische Leberschäden, insbesondere durch Paracetamol, die häufigste Ursache gefolgt von akuten Virushepatitiden. In Asien, Afrika und Südeuropa überwiegen dagegen die viralen Infektionen. In etwa 20-30% bleibt der Auslöser allerdings unklar (29). In Tabelle 2.2.3 werden weitere Ursachen des akuten Leberversagens aufgeführt.

Intoxikationen		metabolisch	immunologisch	vaskulär	assoziiert mit einer Schwangerschaft	virale Hepatitis
akut / dosisabhängig	idiosynkratisch					
Paracetamol	Phenprocoumon	M. Wilson	GvHD	Ischämie bzw. Schock	Schwangerschaftsfettleber	Hepatitis A, B, C, D, E
Knollenblätterpilz	Tetracyclin	α_1 -Antitrypsinmangel	Autoimmunhepatitis	Veno-occlusive Disease	HELLP-Syndrom	EBV
	Ecstasy			Budd-Chiari-Syndrom		CMV
	Isoniazid					HSV
	Anabolika					
	Halothan					
	Phytopharmaka					

Tabelle 2.2.3: Ursachen eines akuten Leberversagens (27)

Beim akuten Leberversagen kommt es zum Untergang vieler Hepatozyten durch Apoptose und/oder Nekrose mit der Folge einer stark eingeschränkten Leberfunktion. Aus diesem Zelluntergang kann eine überschießende inflammatorische Antwort, das Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), und ein damit verbundenes Multiorganversagen resultieren. Eine begleitende akute Niereninsuffizienz etwa kann einerseits durch die Toxizität von Substanzen, die das akute Leberversagen ausgelöst haben wie Aflatoxin oder Paracetamol, bedingt sein. Andererseits kann eine unter anderem beim SIRS bestehende Hypotonie oder eine renale Vasokonstriktion, die im Rahmen der Lebererkrankung beim hepatorenenalen Syndrom beobachtet wird (30), zu einer Minderperfusion der Niere führen (27, 31). Eine entsprechende Kreislaufstabilisierung und gegebenenfalls die Unterstützung mit einem Nierenersatzverfahren sind dabei essenziell.

Die Therapie des akuten Leberversagens richtet sich unter anderem nach der jeweiligen Ätiologie und wird von der Behandlung aufgetretener Komplikationen und intensivmedizinischer Betreuung begleitet. Leberersatzverfahren können nicht nur die Dauer bis zur Leberregeneration oder -transplantation supportiv unterstützen, sondern auch bei der Entfernung ursächlicher Toxine helfen (32, 33). Bei einer Behandlung durch eine Lebertransplantation liegt die 3-Jahresüberlebensrate etwa bei 80% (34),

während bei Patienten ohne Transplantation die Mortalität je nach Ätiologie 60-90% betragen kann (35, 36).

Zusammenfassend bleibt eine Transplantation der Leber bei den meisten Patienten mit chronischem, akutem oder akut-auf-chronischem Leberversagen die effektivste Therapie. Sie ist aber aufgrund von Kontraindikationen oder der Organknappheit selten sofort möglich (37, 38).

2.2.4 Versagen weiterer Organsysteme als Folge der Leberinsuffizienz

Wie bereits beschrieben werden durch einige Erkrankungen wie beispielsweise bei einer Sepsis immunologische Mediatorkaskaden ausgelöst, die die Funktion verschiedener Organe beeinträchtigen können (2).

So wird ein Leberversagen häufig auch von einem Versagen weiterer Organe wie der Niere begleitet. Zwar können die Aufgaben der Niere bei einer Insuffizienz dieses Organs teilweise durch ein Nierenersatzverfahren übernommen werden, allerdings verbleiben an Serumproteine gebundene Stoffe im Körper und können durch diese Therapie nicht eliminiert werden (39-41). Zudem bedeutet das Auftreten eines Nierenversagens eine schlechte Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf des Leberversagens (42). Zu einem Ausfall der Funktion von Leber und Niere kann es allerdings auch ohne bisherige Vorschädigung beispielsweise durch einen septischen oder kardiogenen Schock kommen. Konsekutiv kann ein Versagen dieser beiden Organe zusätzlich zur Beeinträchtigung weiterer Organsysteme wie z.B. der Lunge mit einer respiratorischen Insuffizienz und respiratorischer Azidose aufgrund der Akkumulation von Toxinen führen (43, 44). Eine respiratorische Insuffizienz kann auch im Zuge eines sogenannten hepatopulmonalen Syndroms auftreten, das unter anderem durch intrapulmonale Vasodilatation bei chronischen Lebererkrankungen charakterisiert ist (45). Sollte eine suffiziente Behandlung der respiratorischen Insuffizienz und Azidose durch eine maschinelle Beatmung zum Beispiel bei einer schweren Lungenschädigung nicht möglich sein, verbleibt die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) als

Therapieoption. Dieses maximal invasive Verfahren ist allerdings nur im Bereich einer Intensivstation mit entsprechender Erfahrung umsetzbar (46). Allein die Behandlung der Insuffizienz dieser drei Organsysteme ist dementsprechend auch technisch komplex und muss aufeinander abgestimmt werden. Das ADVanced Organ Support System setzt als ein Verfahren, das sich nur auf ein Gerät stützt, bei der Insuffizienz dieser drei Organsysteme an. Auf diese Weise würde die Behandlung komplexer Multiorganfunktionsstörungen vereinfacht werden, die mit einem solchen Verfahren auch außerhalb einer Intensivstation durchgeführt werden kann.

2.3 Leberunterstützungsverfahren

Ein effektives extrakorporales Leberunterstützungsverfahren (extracorporeal liver support technique, ECLS) sollte idealerweise die wichtigsten Aufgaben dieses Organs - Entgiftung, Regulation und Synthese - unterstützen oder gar ersetzen und dabei einen Überlebensvorteil bieten. Da viele dieser Verfahren Ähnlichkeiten mit einer Hämodialyse haben, werden diese teilweise auch als „Leberdialyse“ bezeichnet.

Inzwischen gibt es ein breites Spektrum an Systemen zur Unterstützung der Leberfunktion. Es muss dabei zwischen den zellfreien artifiziellen und den zellbasierten bioartifiziellen Verfahren sowie Hybridsystemen unterschieden werden. Die Leberunterstützungsfunktion zellbasierter Techniken wird insbesondere durch den Einsatz von humanen oder tierischen Hepatozyten oder auch hepatozytenartiger Zellen erreicht (14).

Die Anwendung extrakorporaler Systeme zur Unterstützung der Leberfunktion bei akutem oder akut-auf-chronischem Leberversagen ist bislang strittig. Einige Fachgesellschaften empfehlen einen Einsatz nur zur Überbrückung bis zu einer Transplantation bei Leberversagen mit akutem Nierenversagen (14, 47). Stattdessen empfiehlt die EASL die Anwendung extrakorporaler Verfahren, ohne dabei Indikationskriterien genauer zu erläutern (14, 48).

Eine Übersicht der Leberunterstützungsverfahren findet sich in Tabelle 2.3.

Artifizielle Systeme	Hybridsysteme	Bioartifizielle Systeme
Molecular Adsorbent Recirculation System MARS Fractionated Plasma Separation and Adsorption System Prometheus FPSA Single-Pass-Albumin-Dialyse SPAD Advanced Organ Support System ADVOS Dialive Open Albumin Dialysis OPAL Selective Plasma Filtration Therapy SEPET	Hepat-Assist Modular Extracorporeal Liver Support MELS TECA-Hybrid Artificial Liver Support System TECLA-HALSS	Extracorporeal liver assist device ELAD Academic Medical Center- Bioartificial Liver AMC-BAL Bioartificial Liver Support BLSS Radial Flow Bioreactor RFB

Tabelle 2.3: Übersicht der Leberunterstützungsverfahren

Im Folgenden werden die artifiziellen Verfahren vorgestellt.

2.3.1 Plasmapherese

Die Anfänge der Therapie mit Blutplasma bei akutem Leberversagen liegen Ende der sechziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts. Für die damals bei diesen Patienten noch durchgeführten Bluttransfusionen standen häufig Blutkonserven nicht in ausreichender Menge zur Verfügung, sodass alternativ ein Plasmaaustausch, auch als Plasmapherese oder Plasmaseparation bezeichnet, vorgenommen wurde (49). Diese Plasmaseparation kann einerseits durch eine Zentrifugation und andererseits durch eine Membranseparation des Bluts, die auch mit den meisten gängigen Maschinen zur Nierenersatztherapie durchführbar ist, erfolgen. Durch die Membranseparation lassen

sich effektiv Moleküle bis zu 2.000.000 Dalton entfernen. Allerdings wird diese Effektivität durch das Entstehen von Sekundärmembranen auf der Filtermembran vermindert. Die Therapie kann weiter in Plasmapherese, bei der eine mit 5% Albumin angereicherte Substitutionslösung verwendet wird, und in Plasmaaustausch mit Fresh Frozen Plasma (FFP, gefrorenes Frischplasma) unterschieden werden (50). Zwar wird pro Behandlung üblicherweise ein Volumen von zwei bis fünf Litern benötigt, allerdings kann dieses auf bis zu zehn Liter Plasma gesteigert werden. Dafür werden initial etwa 40 Blutspenden gebraucht, was einen großen Aufwand und hohe Kosten bedeutet (51, 52). Zusätzliche Nachteile des Plasmaaustausches sind Herzrhythmusstörungen, Hypo- oder Hypertonie, Blutungen, Elektrolytstörungen, allergische Reaktionen oder die potentielle Übertragung viraler Infektionen wie HIV oder Hepatitis B und C (50). Weitere unerwünschte Wirkungen wie eine metabolische Alkalose, ein Absenken des kolloidosmotischen Drucks oder eine Hybernatriämie könnten durch eine Kombination des Plasmaaustauschs mit einer Hämodiafiltration und einer damit verbundenen höheren Effektivität gemindert werden (53). Der Plasmaaustausch bietet die Möglichkeit ohne Volumenüberladung eine Stabilisierung der Gerinnung zu erreichen, wobei allerdings auch notwendige Substanzen wie Hormone, Vitamine oder Immunglobuline unselektiv eliminiert werden (50, 54-56). Auch eine Reduktion von Ammoniak, Gallensäuren und Bilirubin sowie eine schnellere Leberregeneration mit längerer Überlebenszeit konnten bislang nachgewiesen werden (52, 57-59).

Rozga et al. (60) konnten einige Nachteile vorheriger Verfahren durch die Entwicklung einer hochdurchlässigen Membran (Selective Plasma Filtration Therapy, SEPET) aus Polysulfon abmildern. Insbesondere Plasmabestandteile bis zu einer Größe von 100 kDa lassen sich damit filtrieren, sodass neben kleineren auch größere Moleküle wie einige Zytokine oder Albumin und daran gebundene Toxine entfernt werden können. Die Elimination einiger Immunglobuline, Gerinnungsfaktoren und des hepatocyte growth factors (HGF) konnten ebenso wie das weitere Anschwellen des Gehirns bei Versuchstieren mit fulminantem Leberversagen verhindert werden. Zudem war die Therapie mit einer verlängerten Überlebenszeit verbunden.

Die American Society for Apheresis (ASFA) gibt eine schwache Empfehlung zum therapeutischen Plasmaaustausch bei Patienten mit akutem Leberversagen. Als

Substitutionslösung soll reines oder mit Humanalbumin angereichertes Plasma verwendet werden (61). Eine Empfehlung zur Behandlung bei chronischem Leberversagen besteht dagegen nicht.

Im Standard der therapeutischen Apherese von 2019 verzichtet die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) auf eine Bewertung der individuellen Indikationsstellung (62).

2.3.2 Single-Pass-Albumin-Dialyse (SPAD)

Die Single-Pass-Albumin-Dialyse wurde zuerst durch Seige et al. (63) 1999 beschrieben. Für die Durchführung wird eine marktübliche Maschine zur kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration (CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration) benötigt. Der Bicarbonat-gepufferten Dialysatlösung wird Albumin zugesetzt und das Dialysat wird nach dem Gebrauch verworfen. Wie bei einem herkömmlichen Nierenersatzverfahren können auch bei der SPAD im Wasser gelöste Toxine entfernt und ein physiologisches Gleichgewicht des Säure-Base-, Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalts erreicht werden (63). Bei einer normalen Hämodialyse, Hämofiltration oder der Hämodiafiltration verbleiben aber an Proteine gebundene Abbau- und Giftstoffe im Patientenserum. So gehören unter anderem Bilirubin, Ammoniak, Gallensäuren sowie manche Aminosäuren wie Tryptophan zu diesen eiweißgebundenen Stoffen, welche insbesondere bei einem Versagen der Leberfunktion akkumulieren (50). Durch die Zugabe des Humanalbumins zum Dialysat ist es bei der SPAD möglich auch diese Toxine zu entfernen, da sie über die High-Flux-Hohlfasermembran in die Dialysatlösung diffundieren können. Dort binden sie sich an die freien Bindungsstellen des Albumins (Abbildung 2.3.2). Diese Teilchenbewegung wird durch die freien Bindungsstellen des Albumins im Dialysat angetrieben, sodass sich die eiweißgebundenen Substanzen vom Albumin im Blut ablösen und auf diese Weise entfernt werden.

Substanzen mit einer hohen Eiweißbindung liegen teilweise dennoch ungebunden im Blut vor. Auch dieser Teil der eiweißgebundenen Substanzen diffundiert über den Filter

in die Dialysatlösung und bindet dort an Albumin, sodass eine Entfernung aus dem Blut erfolgt.

Blut und Dialysatflüssigkeit werden bei der SPAD im Gegenstromprinzip aneinander vorbeigeleitet. Abhängig von den eingestellten Perfusionsdrücken wird eine Hämodiafiltration (Diffusion und Konvektion) oder eine Hämodialyse (Diffusion) durchgeführt. Ein großer Vorteil ist die einfache Durchführbarkeit auf jeder mit extrakorporalen Verfahren vertrauten Intensivstation. Allerdings sind die Tagestherapiekosten von 1000 bis 5300 Euro aufgrund des sehr hohen Humanalbumin-Verbrauchs hoch, sodass das Verfahren keine breite Anwendung finden kann (50, 64).

Im ursprünglichen Protokoll von Seige et al. (63) wurde bei einem Dialysatfluss von 1 - 2 l/Stunde eine 4,4%ige Albuminlösung verwendet. Bei der SPAD handelt es sich aber um kein standardisiertes Verfahren; so gibt es auch Publikationen, die von diesem Ursprungsprotokoll abweichen (65). Schmuck et al. (66) erhielten in ihren In-vitro-Versuchen die besten Ergebnisse bei einer Albumin-Konzentration von 3% und einem Dialysatfluss von 1l/h. Churchwell et al. (67) nutzten stattdessen zur Entfernung von Carbamezepin und Valproinsäure eine Albumin-Konzentration von 5% und empfahlen einen Polysulfon-Dialysator mit einer Oberfläche von 1,5m².

Bislang existieren allerdings fast ausschließlich retrospektive und nicht-randomisierte Studien oder Fallberichte zur Single-Pass-Albumin-Dialyse.

Die bislang einzige prospektive und randomisierte Cross-over-Studie von Sponholz et al. (65) mit dem SPAD- und dem MARS-Verfahren zeigte zwar eine signifikante Verminderung für Bilirubin unter der SPAD-Anwendung, allerdings nicht für Gallensäuren, Harnstoff, Kreatinin oder die Zytokine IL-6 und IL-8. Zudem wurden ein Anstieg von Laktat, Natrium und der Osmolalität festgestellt. Der beobachtete Abfall des ionisierten Kalziums war am ehesten durch die Citratantikoagulation unter der Behandlung bedingt. Als Ursache sowohl der nicht-signifikanten Ergebnisse als auch der metabolischen und Elektrolytstörungen sehen Piechota et al. (68) die niedrige in der Studie verwendete Dialysatflussrate von 700ml/Minute, die zu ineffektiv sei.

Eine weitere randomisierte Studie wird aktuell am Hospices Civils de Lyon (clinicaltrials.gov: NCT02310542) durchgeführt; sie ist aber momentan noch nicht veröffentlicht.

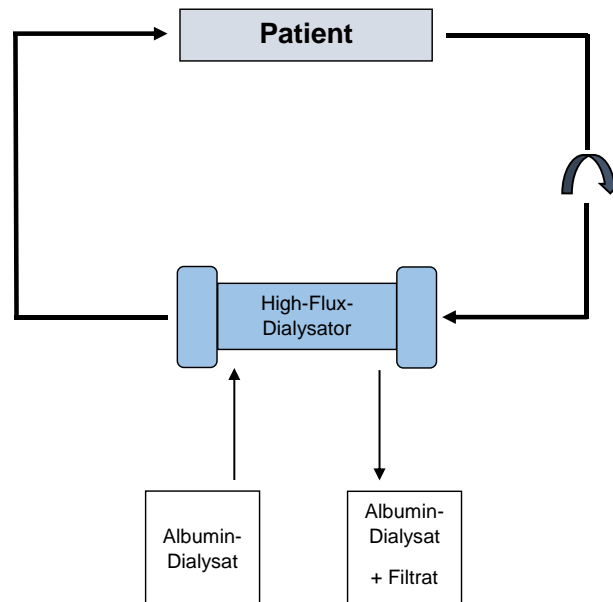


Abbildung 2.3.2: Schematische Darstellung der Single-Pass-Albumin-Dialyse

2.3.3 Molecular Adsorbent Recirculation System (MARS)

Das MARS-Verfahren wurde als Zusatzmaschine für Hämodialysegeräte 1993 von Stange et al. entwickelt (69, 70). Das Patientenblut wird dabei durch einen von beiden Seiten mit Albumin imprägnierten High-Flux-Dialysator aus Polysulfon durchgeleitet (Abbildung 2.3.3). Das verwendete Dialysat besteht aus einer 20-prozentigen Albuminlösung und wird selbst durch eine weitere Hämodialyse oder Hämofiltration von wasserlöslichen Toxinen befreit. Die verbliebene Albumin-Dialysatflüssigkeit wird im Anschluss durch zwei Adsorber weiteraufbereitet: der Aktivkohleadsorber (diaMARS AC250) eliminiert lipophile Substanzen, während der Anionenaustauscher aus Harz (diaMARS IE250) beispielsweise Bilirubin entfernt. Die so wiederaufbereitete Albumin-Dialysatlösung steht daraufhin wieder zur Aufnahme von eiweißgebundenen Substanzen zur Verfügung (50, 69).

Die Entfernung von an Serumproteinen gebundenen Substanzen und Toxinen wird einerseits durch deren Proteinbindungsaffinität beeinflusst. Andererseits wird deren Elimination auch durch Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten an der High Flux-Membran wie bei einer Dialyse erreicht (71). Bereits Stange et al. (69, 70) konnten zeigen, dass durch die MARS-Anwendung unkonjugiertes Bilirubin sowie Bromsulphophthalein und Theophyllin erfolgreich eliminiert werden. Es handelt sich dabei um Stoffe mit hoher Proteinbindungsaffinität. Nach bereits etwa einer Stunde der Behandlung mit MARS führt jedoch eine zunehmende Sättigung des Anionenaustauschers und Aktivkohleadsorbers zu einer abnehmenden Effektivität des Verfahrens (50, 72, 73).

Seit 1998 befindet sich das System in der klinischen Anwendung und ist deshalb das Leberunterstützungsverfahren, zu dem die meisten Untersuchungen und Publikationen existieren (71). So kann bei Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine Verbesserung des portalen Drucks und der kardiovaskulären Funktion mit einer MARS-Behandlung erreicht werden (74-76).

Die randomisiert-kontrollierte RELIEF-Studie von Bañares et al. (77) wurde über 6 Jahre lang an 19 europäischen Standorten mit insgesamt 189 Patienten durchgeführt. Hier zeigte sich nur ein nicht-signifikanter Trend zur Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie bei Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen; ein Überlebensvorteil bei einer Behandlung mit dem MARS-Verfahren konnte allerdings weder für die Gesamtheit aller behandelten Patienten mit akutem oder akut-auf-chronischem Leberversagen noch für einzelne Untergruppen festgestellt werden. Dies hängt einerseits mit der für diese Fragestellung zu geringen Patientenzahl der Studie aber auch der Heterogenität des Patientenkollektivs zusammen.

Die Untersuchung von Gerth et. al. (78) dagegen befasst sich unter anderem auch mit den Ergebnissen der RELIEF-Studie und teilt deren Patienten nach den neuen Chronic Liver Failure Consortium-Kriterien (CLIF-C) ein, sodass Patienten mit dem Versagen von mindestens zwei Organen (ACLF-Grad ≥ 2) von einer Behandlung mit MARS profitieren könnten (allerdings ohne Signifikanz). Bei der Analyse des eigenen Patientenkollektivs zeigt sich bei Gerth et. al. (78) ein signifikanter Überlebensvorteil nach 7 und 14 Tagen der MARS-Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie. Bei

der 21-Tage-Mortalität ist dies aber nicht mehr festzustellen. Dies könnte damit zusammenhängen, dass im Median drei Behandlungen pro Patienten durchgeführt wurden und diese am 21. Tag dementsprechend schon länger zurücklagen (71). Auch in dieser retrospektiven, kontrollierten und nicht-randomisierten Studie wurden die Patienten mit akut-auf-chronisches Leberversagen anhand der neuen CLIF-C-Kriterien eingeteilt (78).

Das Review von Tsipotis et al. (79) und die Metaanalyse von Vaid et al. (80) wiederum konnten zwar keinen Überlebensvorteil bei einer Behandlung mit dem MARS-Verfahren zeigen, aber eine signifikante Verbesserung der hepatischen Enzephalopathie (Tsipotis Odds Ratio = 3,0 bei $p < 0,01$ und Vaid relatives Risiko = 1,5 bei $p < 0,01$).

He et al. (81) kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis einer signifikant verbesserten Mortalität bei Patienten mit akutem Leberversagen (relatives Risiko = 0,61; $p = 0,04$), aber nicht bei akut-auf-chronischem Leberversagen. Die Daten der Analyse stammen aus vier randomisiert-kontrollierten Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und geringer Patientenzahl.

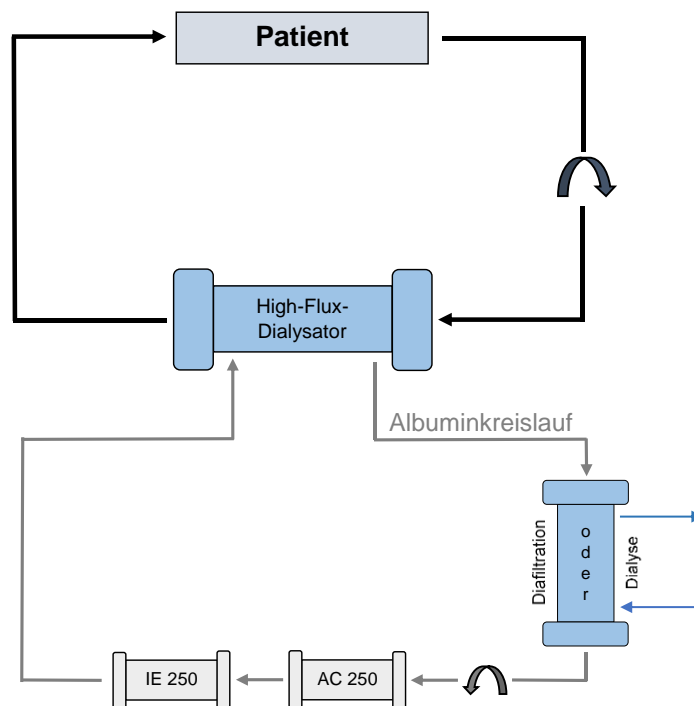


Abbildung 2.3.3: Schematische Darstellung des Molecular Adsorbents Recirculation Systems (AC 250: Aktivkohlefilter; IE 250: Anionenaustauscher)

2.3.4 OPen ALbumin Dialysis (OPAL)

Bei dem Leberunterstützungsverfahren der Firma Albutec mit dem Namen OPen ALbumin Dialysis (OPAL) handelt es sich um eine Weiterentwicklung des Prinzips des MARS-Verfahrens. Anstelle der beiden Adsorber diaMARS AC250 und diaMARS IE250 wird der Aktivkohle-Filter Hepalbin verwendet, sodass die adsorbierte Menge von direktem und indirektem Bilirubin sowie von Gallensäuren erhöht und auch die Albumin-Bindungskapazität gesteigert werden kann (82).

Im Fallbericht von Soo et al. (83) klagte der Patient mit akut-auf-chronischem Leberversagen über weniger cholestatisch bedingten Pruritus bei einer OPAL-Therapie im Vergleich zu einer Behandlung mit MARS. Laborchemisch zeigte sich eine verstärkte Elimination von Gallensäuren, während die Entfernung von Ammoniak sowie direktem und Gesamt-Bilirubin bei beiden Systemen vergleichbar war. Da es sich hierbei lediglich um einen Fallbericht eines einzelnen Patienten handelt, ist seine Aussage limitiert.

Weitere Erfahrungen mit der OPAL-Technik werden aktuell im Rahmen der Opalesce-Studie zur klinischen Evaluation dieses Verfahrens gesammelt und sind bislang nicht publiziert.

2.3.5 Fractionated Plasma Separation and Adsorption System: Prometheus

Das Prometheus-System wurde 1999 von Falkenhagen et al. (84) entworfen. Bei der Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA) handelt es sich, worauf der Name bereits hindeutet, um eine Kombination aus Plasmaseparation, Adsorption und Hämodialyse (Abbildung 2.3.5). Das Patientenblut wird zu einem Albumin-permeablen Filter, dem AlbuFlow-Filter aus Polysulfon, geleitet. Dieser ermöglicht eine selektive Filtration der Albumin-Fraktion in einen Sekundärkreislauf bis zu einer Größe von 250 kDa. Anschließend wird das Filtrat mit Hilfe zweier Adsorber (Prometh 01 und 02) aufbereitet. Prometh 01 ist ein Neutralharzadsorber, der in der Lage ist Albumin-gebundene Toxine direkt zu adsorbieren. Prometh 02 hingegen kann als Anionenaustauscher mit Chlorid als Gegenion negativ-geladene Substanzen wie Bilirubin eliminieren. Im Anschluss wird das aufgereinigte Plasma wieder dem Primärkreislauf zugeführt. Letztendlich erfolgt zusätzlich eine High-Flux-Dialyse zur Entfernung wasserlöslicher Toxine durch Diffusion mit einer Maschine der Firma Fresenius Medical Care. Das so gereinigte Blut wird danach dem Patienten zurückgeführt (85). Zusammenfassend wird also im Gegensatz zu Albumindialyse-Verfahren kein externes Albumin benötigt.

Schon Falkenhagen et al. (84) konnten nachweisen, dass mit ihrer neuen Methode die Entfernung von Stoffen mit hoher Proteinbindungskapazität wie Tryptophan, Phenol und Bilirubin effizient erfolgt. Bei Patienten mit starkem, therapie-refraktärem und durch Cholestase bedingten Pruritus kann eine Behandlung mit dem FPSA-System zu einer deutlichen Linderung dieser Beschwerden führen (86).

Zwar kann es durch den Einsatz des Anionenaustauschers zu einer Entfernung von Gerinnungsfaktoren wie Protein C oder die Faktoren II und X kommen (87), aber bei

Patienten mit Versagen der Leberfunktion hat dies nur eine geringe klinische Relevanz (88).

Bei einigen Patienten zeigte sich eine kurzzeitige und geringe Absenkung des mittleren arteriellen Drucks (76). Sonst erwies sich die bisherige klinische Anwendung des Prometheus-Systems als sicher, so auch in der randomisiert-kontrollierten HELIOS-Studie. Sie wurde von 2005 bis 2008 an zehn europäischen Unikliniken mit 145 Patienten durchgeführt. Patienten mit einem Child-Pugh-Score von mindestens 10 und einem Gesamt-Bilirubin von ≥ 5 mg/dl wurden hierfür eingeschlossen. Insgesamt erfolgten bei 72 Patienten 585 Prometheus-Behandlungen. Durchschnittlich erhielt ein Patient 8,1 Behandlungen mit einer Dauer von $5,7 \pm 1,3$ Stunden. Es zeigte sich ein Trend zum Überlebensvorteil nach 28 und nach 90 Tagen im Vergleich zur Standardtherapie, dieser war aber nicht signifikant. Lediglich in den Untergruppen der Patienten mit einem MELD-Score über 30 (28-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit: 57% in der Interventionsgruppe bzw. 42% in der Kontrollgruppe; 90-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit: 48% bzw. 9%) oder bei Patienten mit einem hepatorenalem Syndrom Typ 1 (28-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit: 62% bzw. 39%; 90-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit: 42% bzw. 6%) ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil. Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion des Bilirubins erreicht (12).

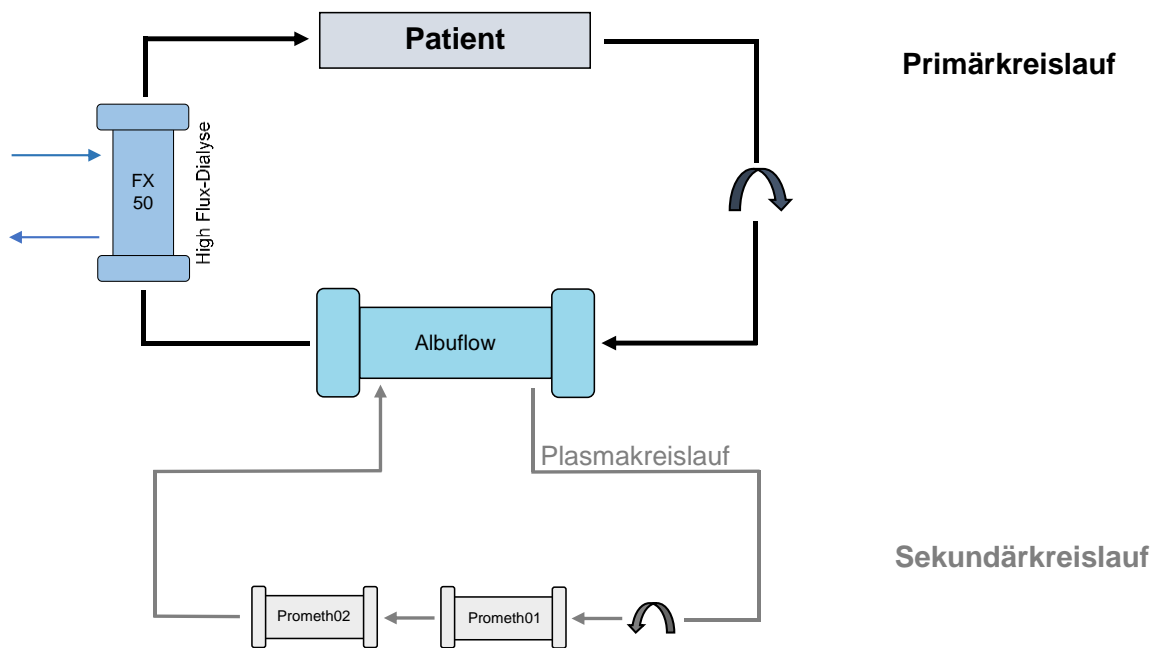


Abbildung 2.3.5: Schematische Darstellung des Prometheus-Systems

(Prometh01: Neutralharzabsorber; Prometh02: Anionenaustauscher)

2.3.6 Dialive

Ein weiteres neues Verfahren zur Unterstützung der Leberfunktion ist Dialive der Firma Yaqrit. Hierbei wird das Patientenblut mit einem herkömmlichen PRISMAFLEX-Dialysator gereinigt und zusätzlich durch zwei Filter aufbereitet. Mittels Hämofiltration wird durch den SepteX-Filter zunächst eine Entfernung von Albumin und daran gebundener Proteine erzielt. Im Anschluss erfolgt die Endotoxin-Elimination durch den OXiris-Filter durch Hämoperfusion (89). Da es bei einem akutem Leberversagen zu einer Aktivierung des angeborenen Immunsystems kommt (90, 91) und dies weitere Leberschäden zur Folge hat (92), soll der OXiris-Filter in diesen pathophysiologischen Prozess eingreifen.

In einer ersten Untersuchung an Schweinen mit durch Paracetamol-induziertem akutem Leberversagen zeigte sich bei der Behandlung mit Dialive im Vergleich zu einem marktüblichen kontinuierlichen Nierenersatzverfahren eine um 67% niedrigere Mortalität ($p = 0,0439$). Weiterhin wurde eine Verminderung von irreversibel oxidiertem Albumin und eine geringere Ausprägung der Endotoxinämie erzielt. Zudem konnte die

Entwicklung einer akuten Lungenschädigung (Acute Lung Injury) und einer Vasoplegie verzögert werden (89).

Aktuell wird eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Dialyse-Technik an Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen auf dem Boden einer äthyloxischen Zirrhose durchgeführt (clinicaltrials.gov: NCT03065699). Diese Untersuchung in 14 europäischen Zentren befasst sich mit der Sicherheit des Verfahrens in der Anwendung am Patienten und seiner Wirksamkeit im Vergleich zur Standardtherapie. Die Publikation der Ergebnisse steht noch aus.

2.3.7 ADVanced Organ Support System (ADVOS)

Das ADVanced Organ Support System soll nicht nur die Funktion der Leber unterstützen, sondern auch die von Niere, Lunge und des Säure-Base-Haushalts. Neben den Fähigkeiten einer herkömmlichen Dialyse zur Entfernung wasserlöslicher Toxine wird zusätzlich die Elimination proteingebundener Abbau- und Giftstoffe erreicht. Auch bei ADVOS handelt es sich um ein Albumin-Dialyseverfahren, jedoch ist der Albuminverbrauch und die damit zusammenhängenden Kosten geringer als bei den oben beschriebenen Unterstützungssystemen. So werden bei einer ADVOS-Anwendung nur 40g des kostenintensiven Albumins benötigt, während bei der MARS-Behandlung 120g und bei der SPAD-Therapie 260g Albumin verbraucht werden (50, 63, 93).

Weiterhin ist es durch ADVOS möglich bei der Behandlung von Patienten mit respiratorischer, metabolischer oder kombinierter Azidose die Gabe von Natriumbicarbonat (NaHCO_3) als Pufferlösung zu reduzieren oder darauf zu verzichten, da durch das ADVOS-Verfahren direkt Protonen entfernt werden können. Durch die extrakorporale fluidbasierte Elimination von Kohlenstoffdioxid (CO_2) wird somit bei respiratorischer Azidose das CO_2 indirekt entfernt (94). Filter, deren Effektivität während der Behandlung aufgrund von zunehmender Sättigung abnehmen, werden im Gegensatz zu einigen anderen Unterstützungssystemen nicht benötigt.

Das ADVOS-Verfahrens wird eingehend im Kapitel 3.4 beschrieben.

In vitro Versuche ergaben, dass einerseits eine metabolische Azidose mit dem ADVOS-Verfahren korrigiert werden kann ohne einen konsekutiven Anstieg des CO₂-Partialdrucks (pCO₂) zu verursachen. Andererseits kann eine respiratorische Azidose mit einem Prinzip, das den physiologischen Kompensationsmechanismen der Niere ähnelt, behandelt werden. So ist die Entfernung von CO₂ indirekt möglich (95). Ebenso wird bei einer Anwendung über 12 Stunden nicht nur eine suffiziente Laktat-Elimination, sondern auch die Entfernung einer Bilirubin-Menge, die etwa der durchschnittlichen Produktion von 3 bis 4 Tagen entspricht, erreicht (96).

Unter der ADVOS-Anwendung wird die Albuminbindungskapazität im Blut des Patienten nicht beeinträchtigt. Somit ergibt sich kein Hinweis, dass ADVOS zu einer Denaturierung des Albumins führt (97).

In einem Schweinmodell mit akutem Leberversagen wurden wasserlösliche Substanzen wie Kreatinin oder Protein-gebundene Stoffe wie Nitrate/Nitrite durch die Behandlung mit ADVOS im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert. Weiterhin wurde eine Verbesserung der Nierenfunktion, der hämodynamischen Stabilität und des Cardiac Index (Herzindex) durch die Anwendung erzielt. Auch eine Steigerung der kranialen Durchblutung und ein höherer mittlerer arterieller Druck wurden beobachtet. Insbesondere aber das Fehlen unerwünschter Ereignisse und die deutlich gebesserten Überlebensraten im Beobachtungszeitraum, wo alle Kontrolltiere aber nur ein Tier im Behandlungsarm der Studie verstarben ($p = 0,03$), sprachen für das ADVOS-Verfahren (93).

In einer weiteren Untersuchung an Schweinen, bei denen neben einem akuten Leberversagen zusätzlich eine Endotoxämie mittels Lipopolysaccharid (LPS) -Gaben zur Simulation eines septischen Krankheitsbildes im zeitlichen Verlauf induziert wurde, konnte eine Verbesserung renaler, kardiovaskulärer und respiratorischer Parameter gezeigt werden. Eine signifikante Reduktion von Kreatinin (1,1–1,7 mg/dl vs. 2,1–3,1 mg/dl; $p = 0,01$) und Bilirubin (2,3–3,0 vs. 4,6–5,6 mg/dl, $p = 0,001$) sowie einen signifikanten Anstieg des mittleren arteriellen Drucks, des diastolischen Blutdrucks und des Cardiac Index wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe unter ADVOS-Therapie erreicht. Zusätzlich waren die Konzentrationen des Laktats, Ammoniaks, Blut-Harnstoff-Stickstoffs (blood urea nitrogen, BUN), der alkalischen Phosphatase und der

Laktatdehydrogenase (LDH) unter der ADVOS-Anwendung niedriger. Die Tiere der Kontrollgruppe mussten mit einem höherem positiven endexpiratorischen Druck (positive end-expiratory pressure, PEEP), einer gesteigerten Atemfrequenz und einer angehobenen inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) beatmet werden. Obwohl diese Kontrolltiere nur etwa ein Drittel der geplanten Lipopolysaccharid-Dosis erhielten, verstarben sie alle in unter 8 Stunden nach der LPS-Gabe, während sämtliche mit ADVOS behandelten Schweine im Kontrollzeitraum überlebten ($p = 0,002$). Auch hier traten keine unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit der ADVOS-Anwendung auf (98).

Erste Ergebnisse der Untersuchung an 34 kritisch kranken Patienten von Fuhrmann et al. (99) in Hamburg zeigten einen signifikanten Abfall des Harnstoffs, Ammoniaks, Kreatinins und Bilirubins sowie eine signifikante Verbesserung des pH und $p\text{CO}_2$. Der Blutdruck stieg unter der Behandlung an und die Gabe von Katecholaminen konnte dabei reduziert werden. Durchschnittlich betrug die Behandlungsdauer pro Therapiesitzung etwa 16 Stunden. Insgesamt wurde die Anwendung des ADVOS-Verfahrens von den Patienten gut toleriert.

Eine weitere klinische Untersuchung von Huber et al. (100) erfolgte bei akut-auf-chronischem oder sekundärem Leberversagen sowie bei Multiorganversagen und/oder Sepsis. Der MELD-Score der behandelten Patienten betrug durchschnittlich 34 und der SOFA-Score etwa 15. Es konnte eine signifikante Reduktion des Blut-Harnstoff-Stickstoffs um 37% ($49,4 \pm 23,3$ mg/dl vs. $31,1 \pm 19,7$ mg/dl; $p = 0,003$), des Bilirubins um 32% ($26,0 \pm 15,4$ mg/dl vs. $17,7 \pm 10,5$ mg/dl; $p = 0,001$), und des Kreatinins um 27% ($2,2 \pm 0,8$ mg/dl vs. $1,6 \pm 0,7$ mg/dl; $p = 0,005$) bereits nach der ersten Behandlung erzielt werden. Die insgesamt 239 ADVOS-Therapiesitzungen mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 9,58 Stunden wurden von den 14 Patienten hämodynamisch gut toleriert und bei einem Patienten konnten sogar 101 Behandlungen durchgeführt werden. Die 28-Tage-Überlebensrate lag bei 36%. Untersuchungen zum Einfluss des ADVOS-Verfahrens auf die Mortalität müssen in der Zukunft folgen (100).

Zusammenfassend sollen mit dem ADVOS-Verfahren Patienten mit einem Multiorganversagen, insbesondere bei einer Kombination aus respiratorischer, hepatischer und renaler Insuffizienz, behandelt werden. Dadurch soll unter anderem in Hinblick auf das Leberversagen die Zeit bis zu einer Regeneration der eigenen Leber oder der Transplantation eines Spenderorgans überbrückt werden. Ziel unserer Untersuchung war es, Erfahrungen mit dem ADVOS-Verfahren in der klinischen Anwendung zu sammeln sowie seine Sicherheit und Effektivität bei der Behandlung von Patienten mit einem Multiorganversagen im Bereich der Intensivstation oder einer Dialysestation zu beurteilen.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Insgesamt wurden 28 Patienten im Zeitraum von Juli 2015 bis April 2017 in die Untersuchung aufgenommen. Diese wurden entweder auf der Dialysestation des Schwerpunkts Nephrologie der I. Medizinischen Klinik oder auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz behandelt.

Die 15 Patienten der Dialysestation erhielten die Therapie mit dem ADVOS-System bei Auftreten eines Multiorganversagens wie einem akuten Nierenversagen (nach den AKIN-Kriterien) in Verbindung mit einem Versagen der Leberfunktion (Anstieg des Bilirubins > 5 mg/dl). Bei den meisten dieser Patienten wurde ein chronisches Leberversagen auf dem Boden einer durch Alkohol bedingten Leberzirrhose und im Verlauf ein begleitendes Nierenversagen diagnostiziert.

Die anderen 13 in die Studie eingeschlossenen und intensivmedizinisch betreuten Patienten wurden bei einem Multiorganversagen behandelt. Dieses war durch ein Versagen der hepatischen, renalen und respiratorischen Funktion häufig im Rahmen einer Sepsis gekennzeichnet.

Eine Übersicht aller behandelten Patienten befindet sich im Kapitel 4.1.3.

Laktat-, Serumkreatinin- und Bilirubin-Werte wurden mit gängigen Labormethoden untersucht. Die pH- und pCO₂-Bestimmung erfolgte mit dem ABL800 BASIC-Blutgasanalysegerät (Radiometer, Krefeld, Deutschland).

Zusammenfassend wurden insgesamt 116 Behandlungen durchgeführt. Als Standard-Einstellungen einer ADVOS-Anwendung wurde ein Blutfluss von 150ml/min, ein Dialysatfluss von 350ml/min und ein Dialysat-pH von 7,4 am Ende des Dialysatkreislaufs gewählt. Die lokale Antikoagulation unter der Behandlung wurde mit Citrat durchgeführt. Bei Bedarf konnten diese Standard-Einstellungen auch verändert und angepasst werden.

3.2 Monitoring wichtiger Parameter

Eine Blutabnahme erfolgte bei den Patienten in der Regel am Morgen vor der Behandlung. Neben Blutbildkontrollen wurden auch beispielsweise die Konzentrationen der Elektrolyt- (Natrium, Kalium), Leber- (GOT, GPT, GGT, AP, INR) und Nierenparameter (Kreatinin, Harnstoff) im Serum vom Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz bestimmt.

Weiterhin wurden bei den Patienten auf der Dialysestation während der Behandlung mit dem ADVOS-Verfahren manuell durch das Pflegepersonal regelmäßige Blutdruckmessungen vorgenommen, während bei Patienten mit arteriellem Zugang auf Intensivstation die Blutdruckwerte kontinuierlich erfasst wurden.

Die Überwachung weiterer Herz-Kreislaufparameter wie des Herzrhythmus in der Ableitung II des Elektrokardiogramms und der Herzfrequenz oder bei beatmeten Patienten zusätzlich respiratorische Parameter wie die Sauerstoffsättigung, dem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) sowie die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) erfolgte bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten durchgehend.

Engmaschige Kontrollen venöser Blutgasanalysen von Patienten der Dialysestation und arterieller Blutgasanalysen bei Intensivpatienten während der Therapie mit dem ADVOS-System erlaubten zusätzlich ein Monitoring des Säure-Base- und Elektrolythaushalts.

3.3 Statistik

Zur Analyse der vorliegenden Daten wurde die Statistik-Software IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, USA) für Windows in den Versionen 24.0 und 25.0 verwendet.

Zur Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte der Shapiro-Wilk-Test. Die Ergebnisse wurden bei verbundenen Stichproben und vorliegender Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardfehler angegeben und zur Signifikanztestung wurde ein t-Test bei unabhängigen beziehungsweise gepaarten Stichproben durchgeführt. Korrelationen

wurden bei Normalverteilung mit dem Rangkorrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Bei nicht-normalverteilten Daten erfolgte stattdessen die Angabe der Ergebnisse als Median \pm Standardabweichung und zur Überprüfung der Signifikanz wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben angewandt. Ohne das Vorliegen einer Normalverteilung wurden die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman und Kendall berechnet. Bei nicht-normalverteilten Daten und unabhängigen Stichproben erfolgte eine Testung auf Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test. Ergebnisse wurden bei $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

3.4 Das Prinzip der ADVOS-Technik

Das Grundprinzip des ADVOS-Verfahrens entspricht der Albumin-Dialyse. Wie bei den in der Einführung beschriebenen Albumin-Dialyse-Verfahren wird dabei Albumin der Dialysatflüssigkeit zugesetzt um proteingebundene metabolische Abbauprodukte und Toxine aus dem Patientenserum zu entfernen. Dies ist bei einer herkömmlichen Dialyse nicht möglich. Im Vergleich zur SPAD kann aber bei ADVOS das Albumin-Dialysat recycelt und im Anschluss erneut verwendet werden. ADVOS besteht insgesamt aus drei Kreisläufen.

Im ersten Kreislauf wird das Blut des Patienten vergleichbar mit einem Dialyse-Kreislauf durch einen Filter mit einer High-Flux-Membran (Fx 80, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) gepumpt (siehe Abbildung 3.4.a). Im Wasser gelöste Toxine und Abbauprodukte werden dementsprechend wie bei einer herkömmlichen Hämodialyse entfernt.

Durch die spezielle, Albumin-haltige Dialysatflüssigkeit können aber auch proteingebundene Toxine aus dem Patientenserum entfernt und in den zweiten Kreislauf überführt werden. Dieser Kreislauf verläuft innerhalb des Filters im Gleichstrom und teilt sich anschließend auf: In einem der beiden Schenkel wird ein saurer pH-Wert von 1 durch die Zugabe von Salzsäure (HCl) und in dem anderen Schenkel mit Natronlauge (NaOH) ein basischer pH-Wert von 8 erzeugt. Dies führt zu einer Veränderung der Bindungskapazität und der Konfiguration des Proteins Albumin.

Dadurch ist eine Entfernung von Anionen aus dem nun sauren Dialysat und Kationen aus dem basischen Dialysat in eine Standard-Dialysatlösung bei der Passage durch je eine weitere High-Flux-Membran (Elisio 11 H, Nipro, Bridgewater, NJ, USA; siehe Abbildung 3.4.b) in den tertiären Kreislauf möglich. Das entsprechende Dialysat wird wie bei der Hämodialyse nach Passage durch den Filter verworfen (93, 98, 100).

Im Anschluss wird der pH-Wert der noch sauren beziehungsweise basischen Dialysatflüssigkeit je nach Bedarf titriert. Sollte ein sich vom physiologischen pH von 7,4 unterscheidender Wert erwünscht sein, lässt sich auch ein anderer pH-Wert erzeugen. Anders als bei den herkömmlichen Hämodialyse-Verfahren wird beim ADVOS-Verfahren der Dialysat-pH nicht durch die Zugabe von Natriumbicarbonat (NaHCO_3) verändert.

Durch das ADVOS-Verfahren lassen sich Protonen durch entsprechende Konzentrationsgradienten direkt entfernen, sodass Kohlenstoffdioxid indirekt entfernt werden kann. Auch die Zufuhr von Natriumbicarbonat bei einer metabolischen Azidose kann wie oben beschrieben so vermieden, sodass CO_2 nicht mehr zusätzlich gebildet wird und damit zusammenhängende respiratorische Probleme nicht auftreten. Das Prinzip bei der CO_2 -Verminderung im behandelten Patientenblut ähnelt dem der physiologischen Nierenfunktion beispielsweise bei respiratorischer Azidose: In den Tubuluszellen findet neben einer direkten Sekretion von Protonen in den Urin unter anderem auch eine Umwandlung von je einem Molekül Wasser (H_2O) und CO_2 in Bicarbonat (HCO_3^-) und in ein Proton (H^+) statt. Dieses Proton kann sich wiederum im Urin an Ammoniak (NH_3) binden und anschließend ausgeschieden werden. Das verbliebene Bicarbonat steht daraufhin im Blut erneut zur Pufferung saurer Valenzen zur Verfügung. Beim ADVOS-Verfahren diffundieren Protonen vom Patientenblut entlang ihres Konzentrationsgradienten zur Dialysatflüssigkeit, deren pH-Wert zuvor mit der ADVOS-Technik erhöht wurde. Das Albumin im Dialysat bindet diese überschüssigen Protonen und wirkt somit als Puffer (101). Sollte die Bicarbonat-Konzentration im Blut erniedrigt sein, kann ähnlich dem renalen Mechanismus auch bei ADVOS HCO_3^- vom Dialysat zum Patientenblut diffundieren (94, 102).

Auch die Temperatur des Dialysats lässt sich bei Bedarf anpassen, wodurch physikalisch die Bindungskapazität des Albumins weiter vermindert und/oder die Körpertemperatur des Patienten verändert werden kann (103).

Die recycelte Dialysatflüssigkeit mit nun eingestelltem pH-Wert wird im Anschluss zur High-Flux-Membran des zweiten Kreislaufes zurücktransportiert. Dort kann das darin gelöste nun wieder „freie“ Albumin wieder eiweißgebundene Substanzen über die Dialysatormembran aus dem Blut des Patienten aufnehmen (Abbildung 3.4.a). Insgesamt werden etwa 2 Liter der zirkulierenden Dialysatlösung, die sich bis auf den Albumin-Zusatz in einer Konzentration von 2-4% nicht von einer marktüblichen Dialysatzusammensetzung unterscheidet, benötigt. Eine Substitution von Flüssigkeit als Prä- oder Postdilution ist nicht notwendig (93, 98, 100).

Die ADVOS multi-Maschine (ADVITOS GmbH, München, Deutschland) ist seit Juli 2013 CE-zertifiziert und lizenziert. In Europa besteht eine Zulassung zur Therapie bei eingeschränkter Entgiftungsfunktion (104).

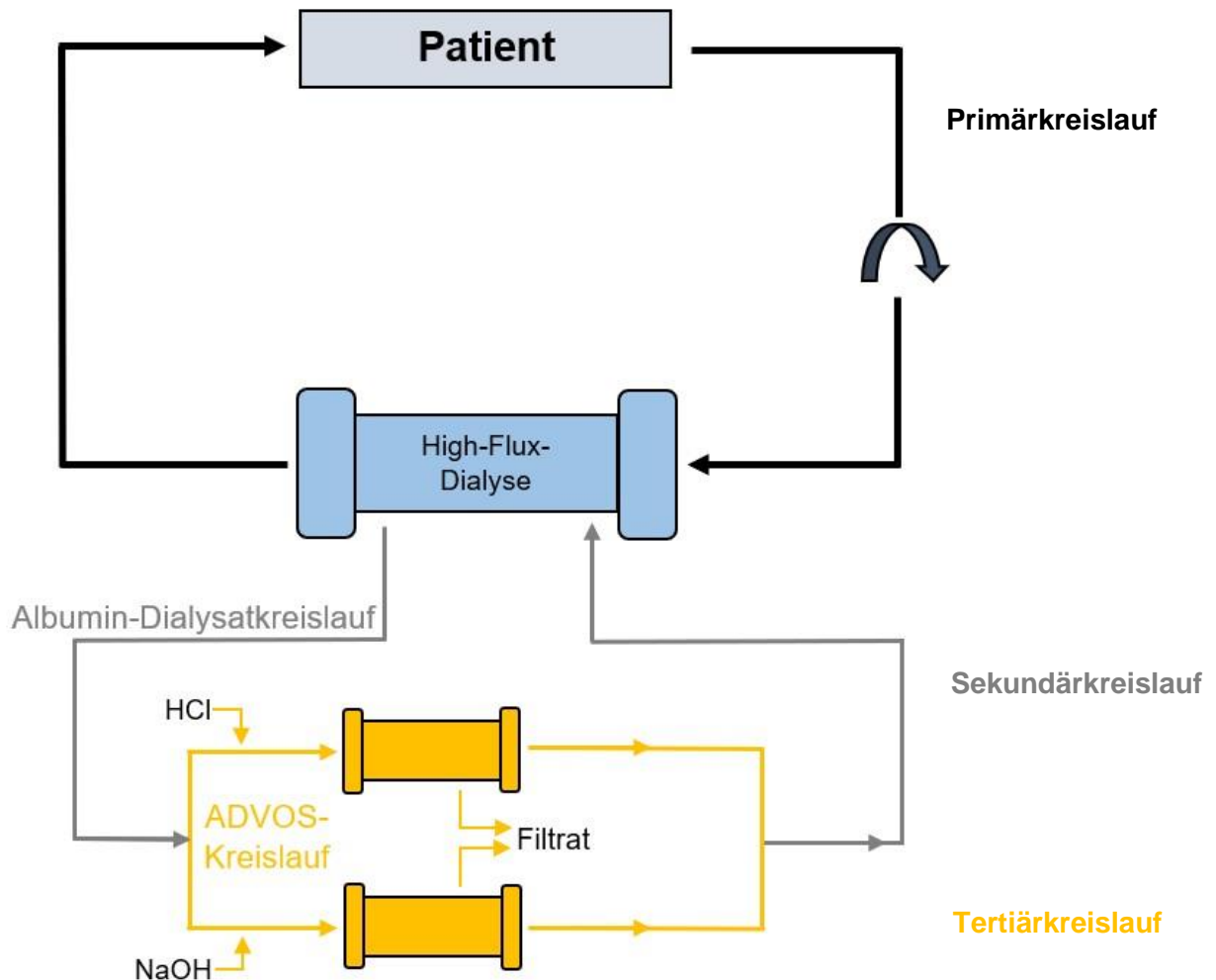


Abbildung 3.4.a: Schematische Darstellung der ADVOS-Technik

Das Blut des Patienten wird in einer High-Flux-Dialyse gereinigt. Durch die Zugabe von Albumin zur Dialysatflüssigkeit ist zusätzlich die Entfernung proteingebundener Substanzen aus dem Blut möglich. Das Dialysat wird anschließend aufgeteilt und mit HCl bzw. NaOH versetzt. Nach einer weiteren High-Flux-Dialyse werden beide Anteile wiedervereinigt und die Dialysatlösung steht zur Dialyse des Patientenbluts erneut zur Verfügung.

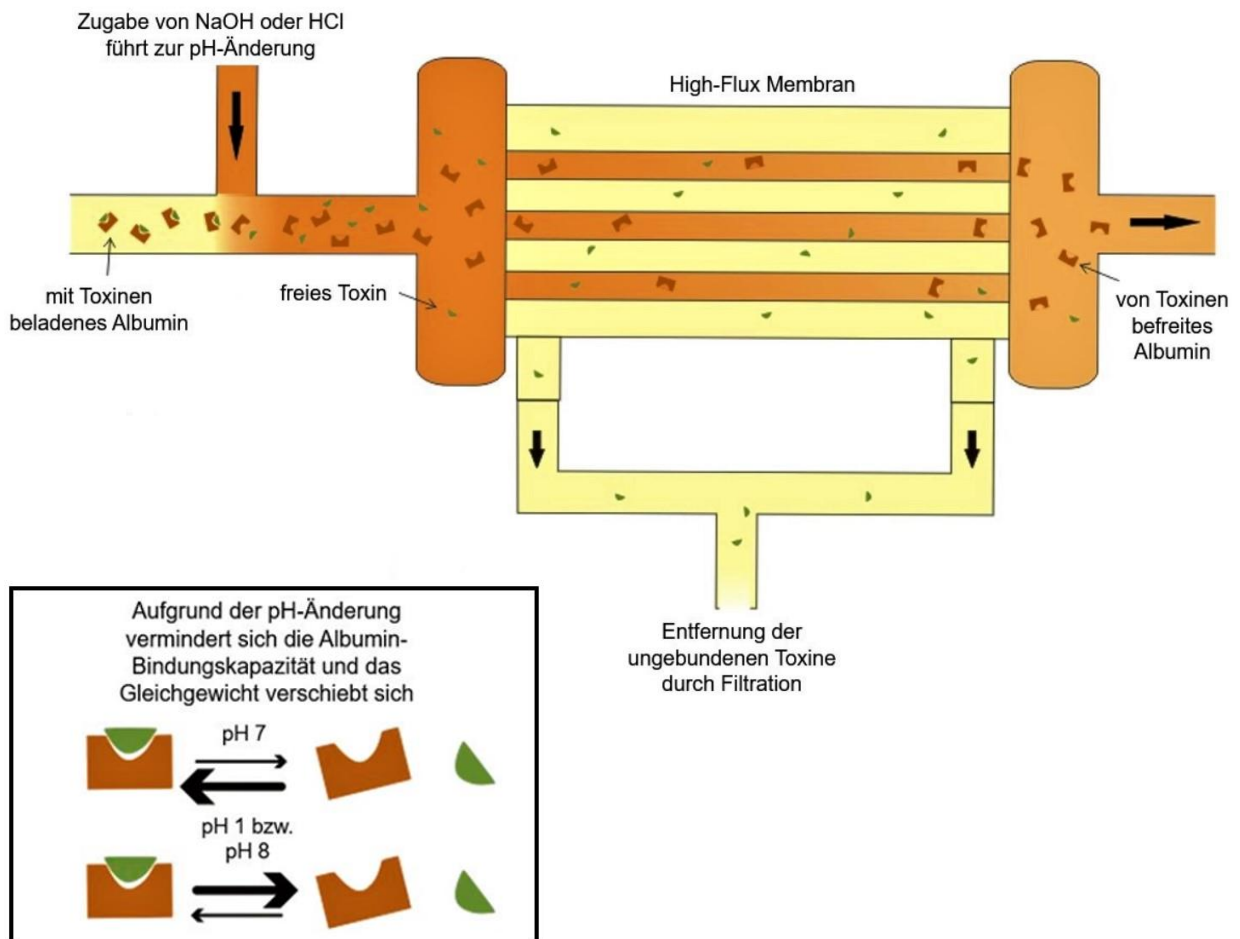


Abbildung 3.4.b: Ausschnitt des Albumin-Dialysatkreislaufs der ADVOS-Technik (104)

Durch die Änderung des pH-Wertes kommt es zu einer Konformationsänderung des Albumins. Toxine verlieren dadurch ihre Bindung zu Albumin, sodass diese anschließend eliminiert werden können.



Abbildung 3.4.c: ADVOS multi-Gerät (105)

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Es wurden im Zeitraum von Juli 2015 bis April 2017 insgesamt 28 Patienten im Rahmen dieser Studie behandelt. Davon waren 35,7% (n = 10) der Patienten weiblich und 64,3 % (n = 18) männlich. Ihr Durchschnittsalter betrug $60,12 \pm 2,616$ Jahre. Die Indikation zu einer Therapie mit ADVOS wurde auf der Dialysestation bei einem Versagen von Leber- und Nierenfunktion sowie auf der Intensivstation bei zusätzlichem respiratorischem Versagen gestellt.

Insgesamt wurden 116 Behandlungen durchgeführt. Da bei zwei Patienten der Dialysestation aus einem technischen Fehler im Laborinformationssystem (LAURIS Order Communication System, Roche, Basel, Schweiz) und keine Daten der Blutgasanalysen hinterlegt sind, flossen schlussendlich nur 110 Behandlungen in die Analyse mit ein (94,8%). Pro Patienten erfolgte eine Behandlungsanzahl von $3,0 \pm 2,843$ Sitzungen (1 – 11) und eine Behandlungsdauer je Sitzung von $360 \pm 122,678$ Minuten.

Keiner der Patienten erhielt im Behandlungszeitraum eine Lebertransplantation oder war für eine solche gelistet (Regularien von Eurotransplant).

Im Rahmen der ADVOS-Anwendung wurden sowohl auf der Dialyse- als auch auf der Intensivstation individuelle Anpassungen der Standard-Einstellungen vorgenommen. Bei vier Patienten wurde der Blutfluss zwischenzeitlich bis 450 ml/min erhöht, während bei zwei Patienten der maximale Blutfluss nur 100 ml/min betrug. Der Dialysatfluss wurde bei den Behandlungen zwischen 50 - 670 ml/min und der Dialysat-pH bei 14 Patienten und insgesamt 40 Behandlungen im Bereich 7,4 - 9 adjustiert. Die Temperatur des Dialysats wurde zwischen 36-43°C eingestellt.

Zur Antikoagulation wurde bei allen Patienten Citrat eingesetzt. Bei fünf Patienten wurde zusätzlich eine Antikoagulation mit Heparin durchgeführt.

Insgesamt verstarben 19 der 26 in die Analyse einbezogenen Patienten während der Behandlung, was einer Mortalität von 73,07% entspricht. Der MELD-Score vor Behandlungsbeginn betrug durchschnittlich $31,50 \pm 8,152$.

Eine Übersicht aller behandelten Patienten ist unter Punkt 4.1.3 zu finden.

Bei zwölf Behandlungen erfolgte keine routinemäßige morgendliche Blutabnahme und bei sechs Behandlungen wurde diese erst nach Beginn und damit während der ADVOS-Sitzung durchgeführt. In neun Fällen erfolgte unter anderem wegen des Versterbens des Patienten keine Blutabnahme nach der letzten Behandlung.

4.1.1 Patienten der Dialysestation der I. Medizinischen Klinik

Es befanden sich insgesamt 15 der mit ADVOS behandelten Patienten auf der Dialysestation der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Ihr Durchschnittsalter betrug $59,38 \pm 3,285$ Jahre. Bei den 6 weiblichen (40%) und 9 männlichen (60%) Patienten wurden 73 Behandlungen durchgeführt. Wie bereits erwähnt konnten aufgrund eines technischen Fehlers im Laborinformationssystem nur 67 dieser Behandlungen in die Analyse einfließen (91,8%). So erfolgten $3,0 \pm 2,840$ Sitzungen mit je $360 \pm 122,501$ Behandlungsminuten pro Patienten. Bei einem durchschnittlichen MELD-Score von $37,00 \pm 7,552$ vor Beginn einer Therapie mit dem ADVOS-Verfahren verstarben insgesamt 7 der 13 ausgewerteten Patienten (53,85%).

Eine Veränderung des Dialysat-pH-Wertes wurde bei 9 Behandlungen von 2 Patienten (15,38%) im Bereich von 7,2 - 8,8 durchgeführt. Die regionale Antikoagulation mit Citrat wurde bei 3 Patienten durch die Gabe von Heparin ergänzt.

4.1.2 Patienten der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie

Von den 28 behandelten und in dieser Studie untersuchten Patienten erhielten 13 die Therapie mit dem ADVOS-Verfahren auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie. Das Durchschnittsalter der 4 weiblichen (30,8%) und 9 männlichen (69,2%) Patienten lag bei $60,85 \pm 4,2$ Jahren. Die Gesamtanzahl dieser Behandlungen auf der Intensivstation entspricht 43. Durchschnittlich erfolgten dort pro Patienten $2,0 \pm$

2,780 Sitzungen mit jeweils einer Dauer von je $360 \pm 116,894$ Minuten. Der SOFA-Score betrug jeweils $19,0 \pm 2,770$ und bei Behandlungsbeginn lag der MELD-Score bei $29 \pm 7,805$. Es verstarben 12 Patienten der Intensivstation (92,31%).

Insgesamt wurde bei 11 Patienten (84,62%) in 31 Behandlungen eine Anhebung des pH-Wertes der Dialysatflüssigkeit auf bis zu 9 vor der Wiederverwendung vorgenommen. Bei zwei Patienten erfolgte die Antikoagulation neben Citrat noch zusätzlich mit Heparin.

4.1.3 Vergleich der Patientengruppen auf Dialyse- und Intensivstation

Die Patienten der Intensivstation unterschieden sich vor Behandlungsbeginn signifikant in den Parametern Serum-Kreatinin, Harnstoff, Gesamt-Bilirubin, pH-Wert und Standard-Bicarbonat von den Patienten der Dialysestation. Die Unterschiede der beiden Gruppen im MELD-Score sowie bei der Leukozyten- und Thrombozytenanzahl waren nicht signifikant. Die Tabelle 4.1.3 bietet einen Überblick zum Vergleich beider Patientenkollektive vor Behandlungsbeginn.

	Dialysestation	Intensivstation	p-Wert
Alter (Jahre)	$59,38 \pm 3,285$	$60,85 \pm 4,2$	0,393
Serum-Kreatinin (mg/dl)	$3,050 \pm 2,241$	$1,330 \pm 1,024$	0,014 *
Harnstoff (mg/dl)	$53,833 \pm 8,083$	$19,0 \pm 20,057$	0,007 *
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	$31,850 \pm 12,682$	$8,710 \pm 5,70$	< 0,001 **
MELD-Score	$37,00 \pm 7,552$	$29 \pm 7,805$	0,057
pH (mmHg)	$7,392 \pm 0,045$	$7,248 \pm 0,113$	< 0,001 **
pCO₂ (mmHg)	$40,0 \pm 5,731$	$42,253 \pm 3,326$	0,207
Standard-Bicarbonat (mmol/l)	$23,323 \pm 0,744$	$16,192 \pm 1,435$	< 0,001 **
Hämoglobin (g/dl)	$9,60 \pm 1,174$	$9,350 \pm 1,10$	0,979
Leukozyten (/nl)	$11,990 \pm 5,490$	$19,850 \pm 18,904$	0,052
Thrombozyten (/nl)	$89,50 \pm 93,542$	$44,5 \pm 35,181$	0,087

systolischer Blutdruck (mmHg)	105,833 ± 24,427	114,667 ± 10,284	0,137
diastolischer Blutdruck (mmHg)	55,736 ± 10,763	52,750 ± 12,701	0,32

Tabelle 4.1.3: Vergleich der Patientengruppen der Dialyse- und Intensivstation vor Behandlungsbeginn

4.1.4 Übersicht der behandelten Patienten

Tabelle 4.1.4 zeigt eine Übersicht der Eigenschaften der behandelten Patienten. Die beiden Patienten der Dialysestation, die aufgrund des bereits erwähnten Systemfehlers nicht in die Analysen einbezogen werden konnten, sind nicht in der Tabelle aufgeführt.

ID	Alter und Geschlecht	Diagnosen	Intensivstation	Anzahl der durchgeführten Behandlungen	Behandlungsdauer in Minuten	Antikoagulation	Serumkreatinin vor bzw. nach der Behandlung (mg/dl)	Gesamt-Bilirubin vor bzw. nach der Behandlung (mg/dl)	max. Blutfluss (ml/min)	max. Dialysatfluss (ml/min)	höchster pH-Wert des Dialysats	verstorben
P1	60 J., w.	Zirrhose, AoCLF, AKI	-	2	980	Citrat	3,1/1,2	27,4/21,5	150	320	7,4	+
P2	62 J., w.	HCC, Lebereitelsektion, aLF	-	8	3061	Citrat	0,4/0,7	10,5/8,4	150	320	7,4	+
P3	77 J., m.	cholestatiche Hepatopathie; aLF	-	3	721	Citrat	2,7/2,0	8,3/4,4	170	350	7,4	-
P4	44 J., w.	Zirrhose, AoCLF, AKI	-	8	2195	Citrat	1,0/0,9	35,3/15,8	150	320	7,4	-
P6	80 J., w.	HCV, Zirrhose, aocLF, TIPS	-	2	200	Citrat	3,5/3,9	39,9/36,5	150	160	7,4	+
P7	69 J., m.	toxische Hepatopathie, aLF, AKI	-	7	2120	Citrat, Heparin	9,0/3,5	11,1/8,8	150	320	7,6	-
P8	51 J., m.	Zirrhose, AoCLF, AKI	-	3	1160	Citrat	2,0/1,5	34,6/26,9	150	350	7,4	+

P9	38 J., m.	aLF aufgrund einer Verletzung. Hemihepatektomie, AKI	+	4	1650	Citrat	2,1/0,8	5,0/6,0	150	240	8,4	+
P10	28 J., m.	aLF, AKI	+	3	1760	Citrat	4,1/3,0	5,3/5,8	150	350	8,2	-
P11	72 J., m.	AoCLF, AKI	+	1	360	Citrat	0,8/0,7	18,0/9,0	160	380	7,8	+
P12	77 J., w.	AoCLF, AKI	+	6	2570	Citrat	1,1/0,7	8,7/7,1	150	450	7,4	+
P13	64 J., m.	Sepsis nach Stammzelltransplantation, AKI, aLF	+	1	480	Citrat	1,8/1,9	9,2/7,6	150	200	8,8	+
P14	66 J., m.	AoCLF, AKI	+	9	3825	Citrat, Heparin	1,6/0,7	20,5/18,2	180	670	8,0	+
P15	59 J., m.	AoCLF, AKI	-	3	1266	Citrat	2,0/1,6	24,9/15,1	150	350	7,4	+
P16	57 J., m.	AoCLF, AKI	+	8	3931	Citrat	1,4/0,4	4,2/4,1	100	530	8,8	+
P17	58 J., m.	Sepsis, AKI, aLF	+	2	660	Citrat	1,3/1,2	9,1/7,9	150	200	8,4	+
P19	75 J., w.	Zirrhose, AoCLF, AKI	+	2	670	Citrat	0,6/0,3	4,6/4,5	150	100	8,0	+
P20	66 J., m.	Sepsis, AKI, aLF	-	9	1770	Citrat, Heparin	1,6/1,5	31,9/20,9	150	500	7,4	+

P22	50 J., w.	Sepsis, respiratorische Azidose, AKI, aLF	+	4	1620	Citrat	0,7/0,4	4,7/5,1	150	600	9,0	+
P23	74 J., m.	Sepsis, AKI, aLF	+	1	180	Citrat, Heparin	1,6/-	2,5/-	100	150	7,8	+
P24	75 J., m.	Sepsis, aLF, Oligurie	+	1	360	Citrat	0,7/0,8	10,1/11,5	150	250	7,4	+
P25	39 J., m.	Sepsis, aLF, AKI	-	3	790	Citrat	4,9/4,5	33,8/28,2	150	450	7,4	+
P26	57 J., w.	Zirrhose, AoCLF, AKI	-	2	500	Citrat	3,9/3,2	29,9/23,0	150	230	8,8	+
P27	57 J., w.	Zirrhose, AoCLF, AKI	-	11	3685	Citrat	5,6/2,8	33,1/14,1	150	110	8,0	+
P28	57 J., m.	Sepsis, AoCLF, AKI	+	1	370	Citrat	2,4/2,0	13,6/11,5	450	80	8,4	+

Tabelle 4.1.4: Eigenschaften der behandelten Patienten

4.2 Kreatinin-, Gesamt-Bilirubin-, Harnstoff- und Laktat-Konzentrationen im Serum, MELD-Score

Durch die Anwendung von ADVOS konnte die Kreatinin-Konzentration bei allen Patienten signifikant von $1,980 \pm 1,937$ mg/dl auf $1,50 \pm 1,597$ mg/dl gesenkt werden (-24,2%; $p = 0,037$). Bei Patienten der Dialysestation erfolgte eine Reduktion des Kreatinins von $3,050 \pm 2,241$ mg/dl auf $2,060 \pm 1,632$ mg/dl (-32,5%; $p = 0,124$). Im Kollektiv der intensivmedizinisch betreuten Patienten ließ sich eine signifikante Verminderung von $1,330 \pm 1,024$ mg/dl auf $0,705 \pm 1,094$ mg/dl (-47,0%; $p = 0,015$) erzielen (Abbildung 4.2.a). Die Reduktion des Serum-Kreatinins, also die Differenz der Konzentration vor Behandlungsbeginn und nach -abschluss, tendierte mit der Gesamtbehandlungsdauer zusammenzuhängen ($\tau = 0,214$ mit $p = 0,067$; $r = 0,295$ mit $p = 0,075$). Dieser Trend zeigte sich auch bei Patienten der Dialysestation ($r = 0,295$; $p = 0,164$; Abbildung 4.2.b.3) und war bei Patienten der Intensivstation signifikant ($\tau = 0,412$ mit $p = 0,032$; $r = 0,522$ mit $p = 0,041$; Abbildung 4.2.b.4). Bei längerer Behandlungsdauer war also eine größere Absenkung des Kreatinins möglich.

Unter den Patienten der Dialysestation konnte eine signifikante Reduktion des Gesamt-Bilirubins im Serum von $31,850 \pm 12,682$ mg/dl auf $21,530 \pm 11,032$ mg/dl (-32,4%; $p = 0,029$; Abbildung 4.2.c) erreicht werden; stattdessen zeigte sich unter den Patienten der Intensivstation keine signifikante Veränderung ($8,710 \pm 5,70$ mg/dl bzw. $10,850 \pm 6,761$ mg/dl; +19,7% $p = 0,286$) und unter allen Patienten nur eine leichte Bilirubin-Absenkung ($15,805 \pm 13,951$ mg/dl bzw. $15,360 \pm 10,720$ mg/dl; -3% $p = 0,383$; Abbildung 4.2.c). Bei einer längeren Gesamtbehandlungsdauer bei Patienten der Dialysestation tendierte die Reduktion des Bilirubins größer zu sein ($r = 0,432$; $p = 0,070$; Abbildung 4.2.d.3) und die Serumkonzentration nach Behandlungsabschluss war signifikant niedriger ($r = -0,506$; $p = 0,039$). Bei bereits niedrigeren initialen Bilirubin-Werten lag bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten hingegen keine signifikante Bilirubin-Reduktion vor (Abbildung 4.2.d.4).

Die aus dem Serum-Kreatinin, Gesamt-Bilirubin und INR errechnete Punktzahl des MELD-Scores verminderte sich leicht unter der Therapie von $31,50 \pm 8,152$ auf $29,0 \pm 7,759$ (-8%; $p = 0,211$; Abbildung 4.2.e).

Unter der ADVOS-Therapie reduzierte sich Harnstoff signifikant von $38,0 \pm 27,503$ mg/dl auf $24,0 \pm 20,693$ mg/dl (bzw. BUN von $17,746 \pm 12,844$ mg/dl auf $11,208 \pm 9,664$ mg/dl; -36,8%; $p = 0,003$). Dies zeigte sich auch bei Patienten der Dialysestation, wo eine signifikante Verminderung von $53,833 \pm 8,083$ mg/dl auf $40,167 \pm 6,447$ mg/dl (BUN von $25,140 \pm 3,775$ mg/dl auf $18,758 \pm 3,011$ mg/dl; $p = 0,006$) erreicht wurde, und bei Patienten der Intensivstation (Harnstoff von $19,0 \pm 20,057$ mg/dl auf $16,0 \pm 12,315$; BUN von $8,873 \pm 9,367$ mg/dl auf $7,472 \pm 5,751$ mg/dl; $p = 0,155$; Abbildung 4.2.f).

Bei den Patienten der Intensivstation wurde eine signifikante Reduktion der Laktat-Konzentration von $12,50 \pm 7,264$ mg/dl auf $8,50 \pm 6,710$ mg/dl erzielt (-32%; $p = 0,005$; Abbildung 4.2.g).

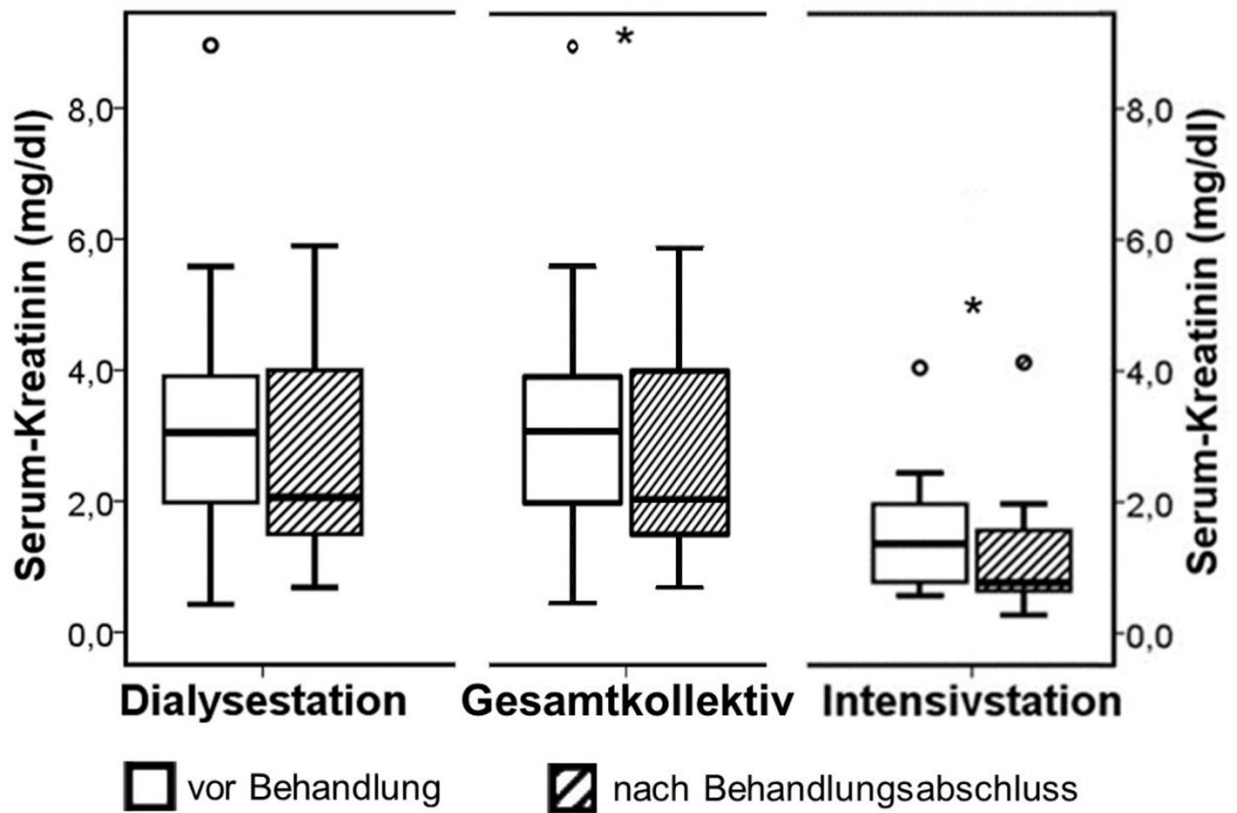


Abbildung 4.2.a: Kreatinin vor und nach der ADVOS-Behandlung

Serum-Kreatinin (mg/dl) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Dialysestation ($p = 0,124$; t-Test bei gepaarten Stichproben), der Intensivstation ($*p=0,015$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben) und im Gesamtkollektiv ($*p = 0,037$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben).

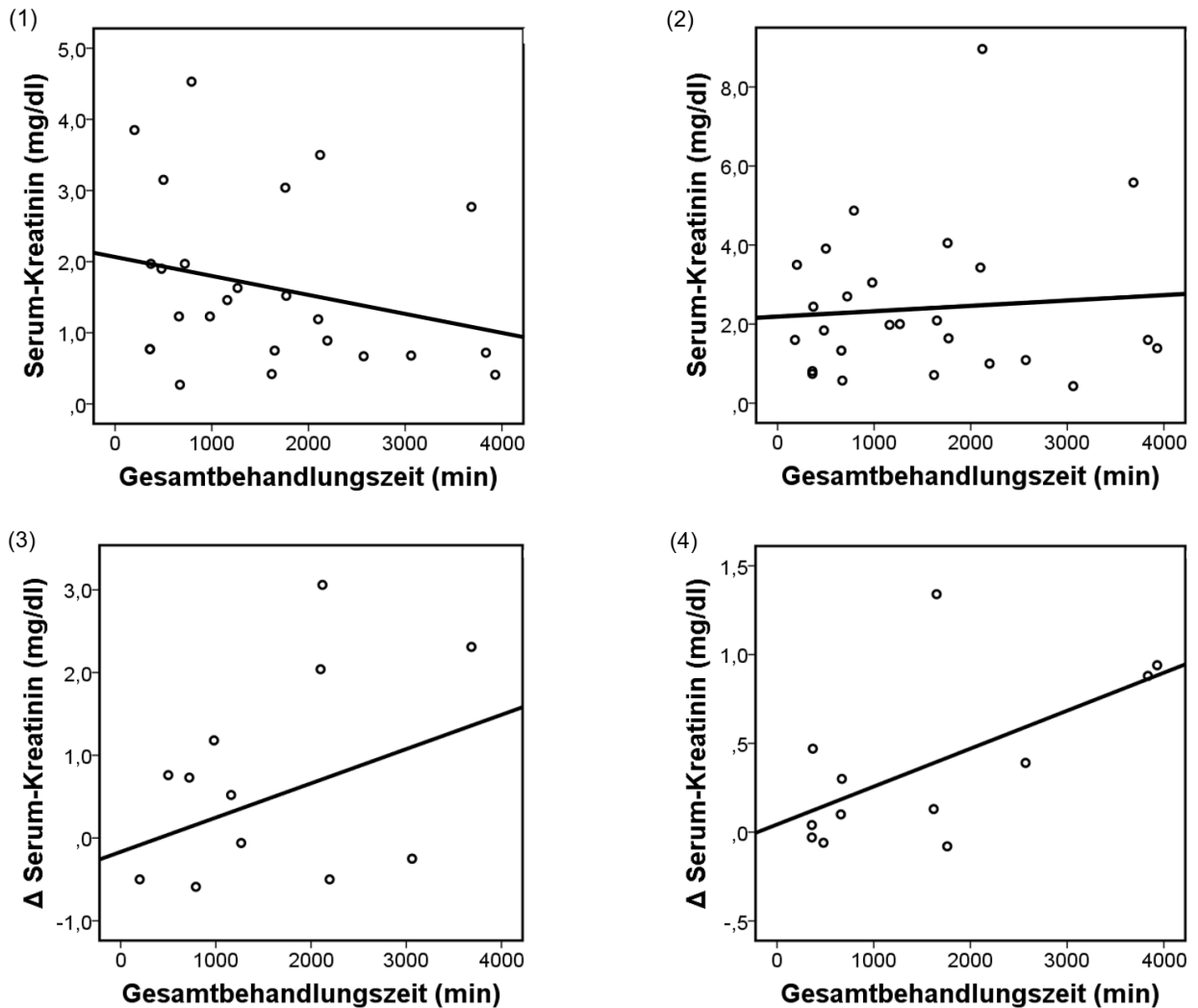


Abbildung 4.2.b: Kreatinin und Δ Kreatinin in Relation zur Gesamtbehandlungszeit

- (1) Niedrigste Kreatinin-Konzentration (mg/dl) im Serum unter der ADVOS-Therapie in Relation zur Gesamtbehandlungszeit ($\tau = -0,232$ mit $p = 0,053$; $r = -0,324$ mit $p = 0,057$).
- (2) Kreatinin-Konzentration (mg/dl) im Serum vor Beginn der ADVOS-Therapie in Relation zur Gesamtbehandlungszeit ($\tau = 0,015$ mit $p = 0,456$; $r = 0,011$ mit $p = 0,479$).
- (3) Δ Serum-Kreatinin (mg/dl) in Relation zur Gesamtbehandlungszeit bei Patienten der Dialysestation ($r = 0,295$; $p = 0,164$).
- (4) Δ Serum-Kreatinin (mg/dl) in Relation zur Gesamtbehandlungszeit bei Patienten der Intensivstation ($\tau = 0,412$ mit $*p = 0,032$; $r = 0,522$ mit $*p = 0,041$).

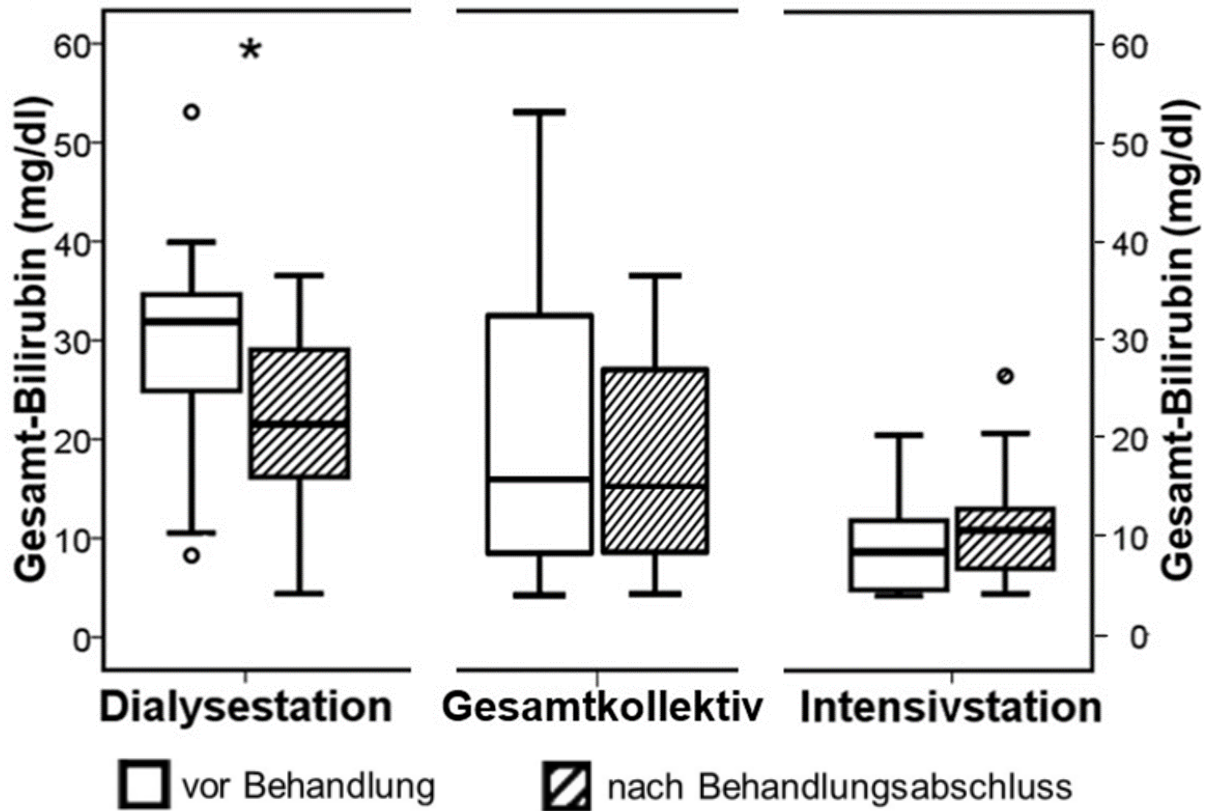


Abbildung 4.2.c: Bilirubin vor und nach der ADVOS-Behandlung

Gesamt-Bilirubin (mg/dl) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Dialysestation (* $p=0,029$; t-Test bei gepaarten Stichproben), der Intensivstation ($p = 0,286$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben) und im Gesamtkollektiv ($p = 0,383$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben).

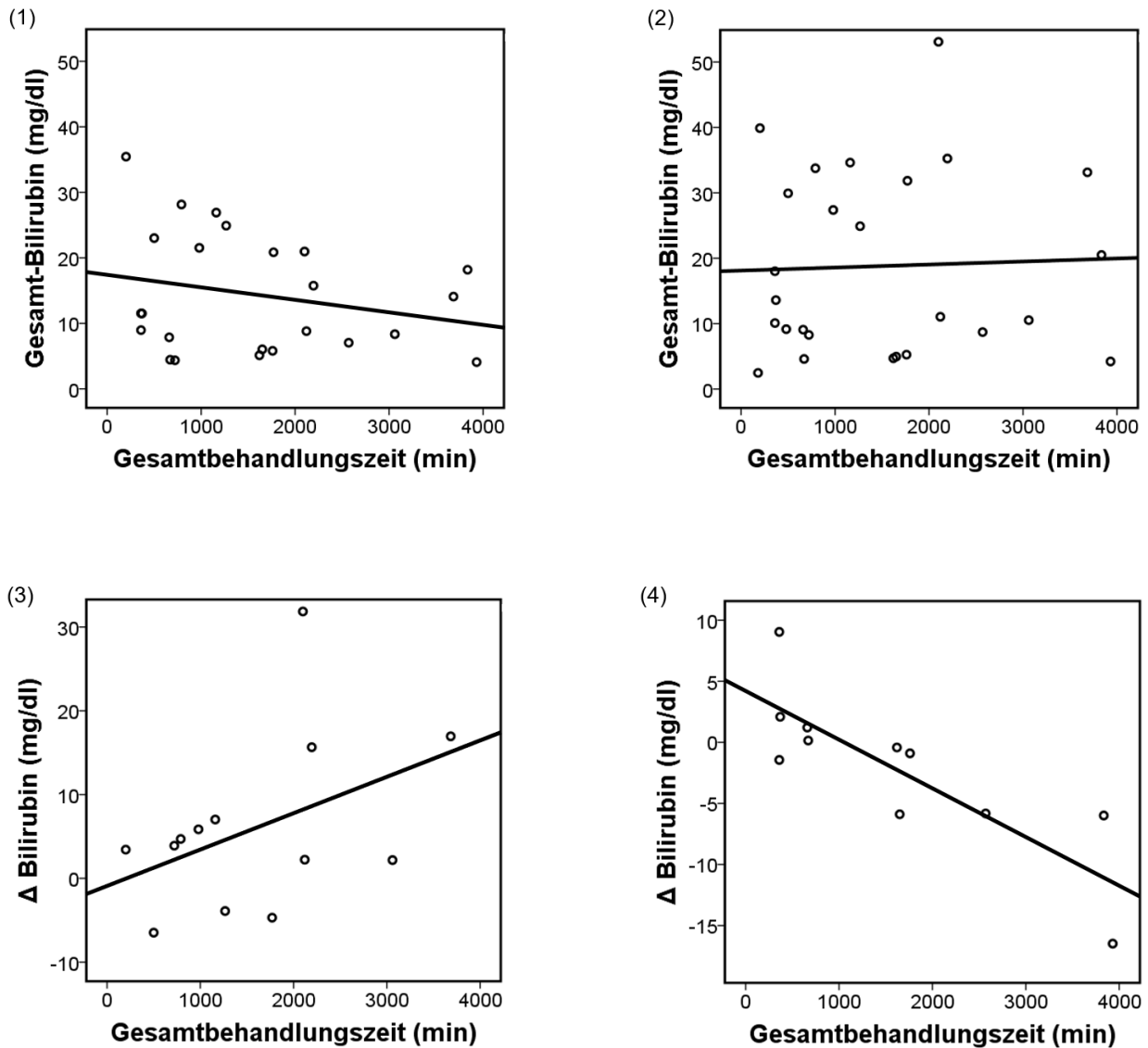


Abbildung 4.2.d: Bilirubin und Δ Bilirubin in Relation zur Gesamtbehandlungszeit

- (1) Niedrigste Bilirubin-Konzentration (mg/dl) im Serum unter der ADVOS-Therapie in Relation zur Gesamtbehandlungszeit ($\tau = -0,171$ mit $p = 0,122$; $r = -0,225$ mit $p = 0,145$).
- (2) Bilirubin-Konzentration (mg/dl) im Serum vor Beginn der ADVOS-Therapie in Relation zur Gesamtbehandlungszeit ($\tau = 0,037$ mit $p = 0,395$; $r = 0,067$ mit $p = 0,372$).
- (3) Δ Serum-Bilirubin (mg/dl) in Relation zur Gesamtbehandlungszeit bei Patienten der Dialysestation ($r = 0,432$; $p = 0,070$).
- (4) Δ Serum-Bilirubin (mg/dl) in Relation zur Gesamtbehandlungszeit bei Patienten der Intensivstation ($\tau = -0,098$ mit $p = 0,503$; $r = -0,133$ mit $p = 0,537$).

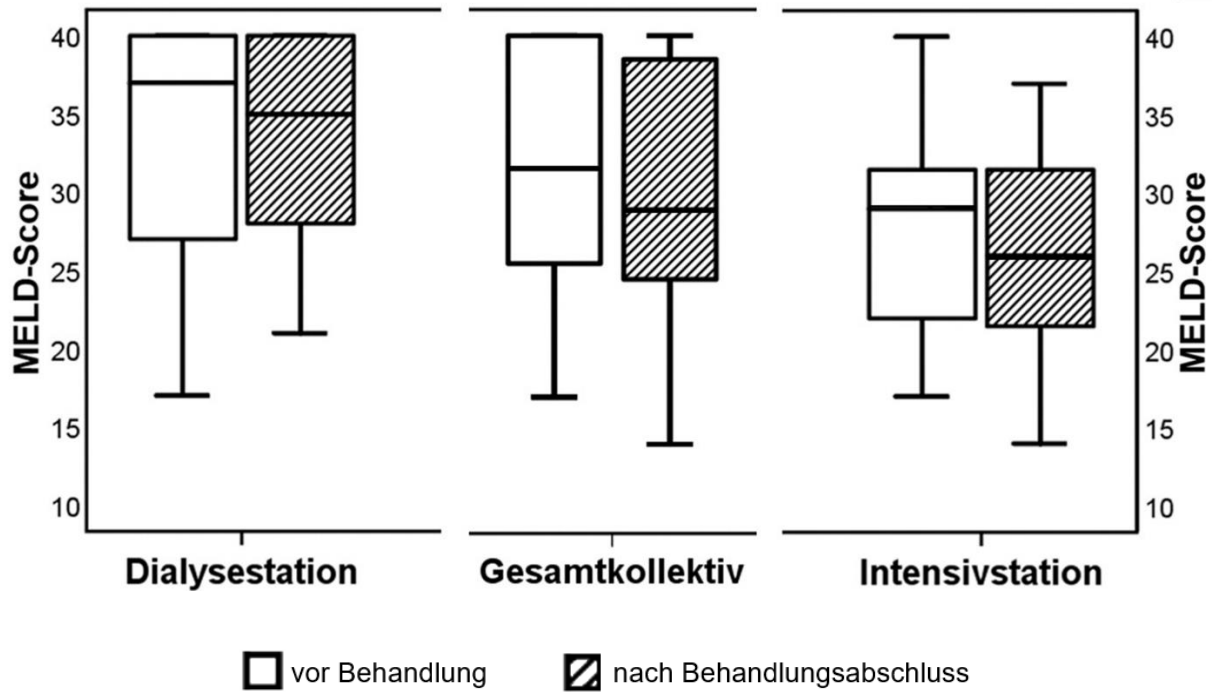


Abbildung 4.2.e: MELD-Score vor und nach der ADVOS-Behandlung

MELD-Score vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Dialysestation ($p = 0,674$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei gepaarten Stichproben), der Intensivstation ($p = 0,326$; t-Test bei gepaarten Stichproben) und im Gesamtkollektiv ($p = 0,211$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei gepaarten Stichproben).

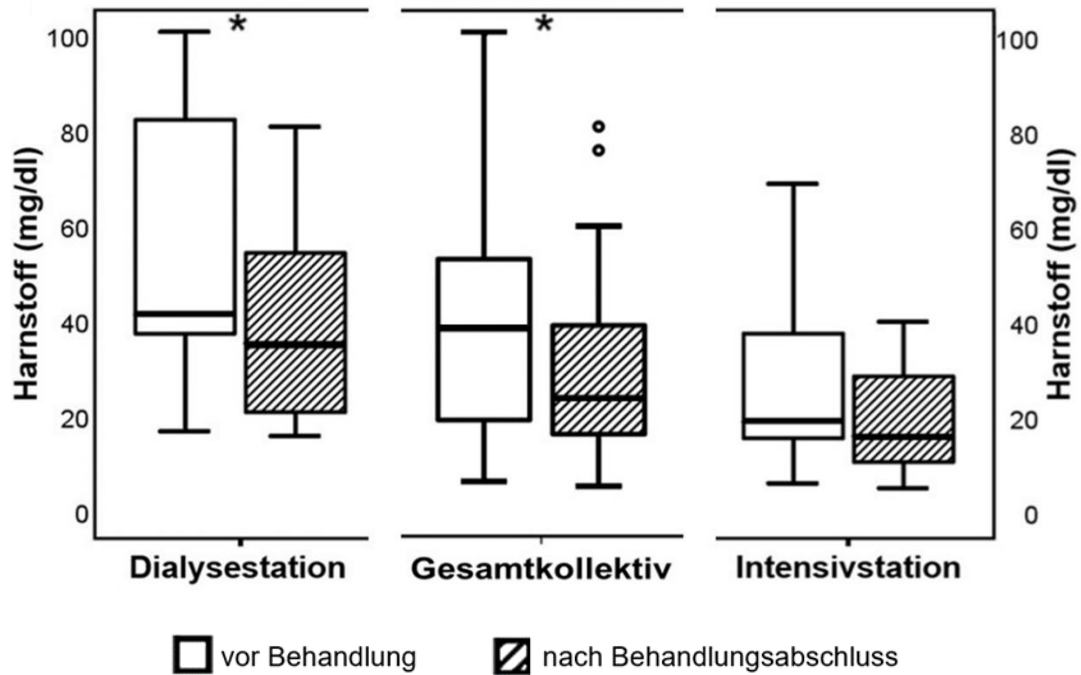


Abbildung 4.2.f: Harnstoff vor und nach der ADVOS-Behandlung

Harnstoff-Konzentration (mg/dl) im Serum vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Dialysestation (* $p = 0,006$; t-Test bei gepaarten Stichproben), der Intensivstation ($p = 0,155$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben) und im Gesamtkollektiv (* $p = 0,003$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben).

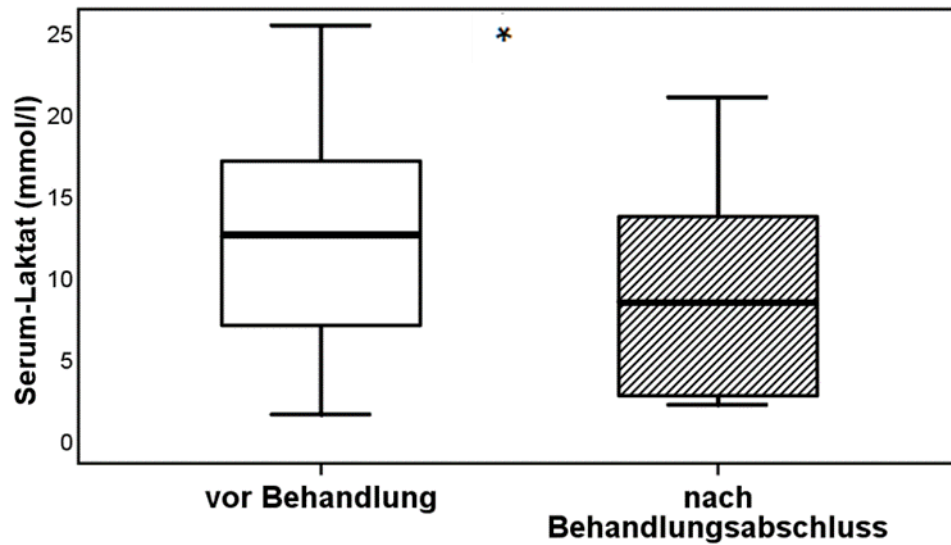


Abbildung 4.2.g: Laktat vor und nach der ADVOS-Behandlung

Laktat-Konzentration (mmol/l) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Intensivstation (* $p = 0,005$; t-Test bei gepaarten Stichproben).

4.3 Blutdruck und Noradrenalin-Dosis

Bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten wurde ein Anstieg sowohl des systolischen (von $113,157 \pm 3,428$ auf $125,201 \pm 7,027$; +10%; $p = 0,146$) als auch des diastolischen (von $52,469 \pm 4,234$ auf $61,140 \pm 4,149$; +14,2%; $p = 0,02$) Blutdrucks am Ende einer Behandlung im Vergleich zum Behandlungsbeginn erzielt (Abbildung 4.3.a.2). Gleichzeitig zeigte sich ein Trend zu einer niedrigeren Noradrenalin-Dosis, die benötigt wurde, von $3,0 \pm 1,336$ mg/h bei Therapiebeginn mit ADVOS auf $0,80 \pm 2,065$ mg/h nach Ende der Therapie (-73,3%; $p = 0,286$; Abbildung 4.3.a.3).

Bei Patienten der Dialysestation ergab sich dagegen keine signifikante Veränderung des systolischen ($106,2548 \pm 7,051$ bzw. $100,804 \pm 5,645$; -5,1%; $p = 0,106$) oder des diastolischen ($55,363 \pm 3,107$ bzw. $54,451 \pm 3,512$; -1,6%; $p = 0,328$; Abbildung 4.3.a.1) Blutdrucks.

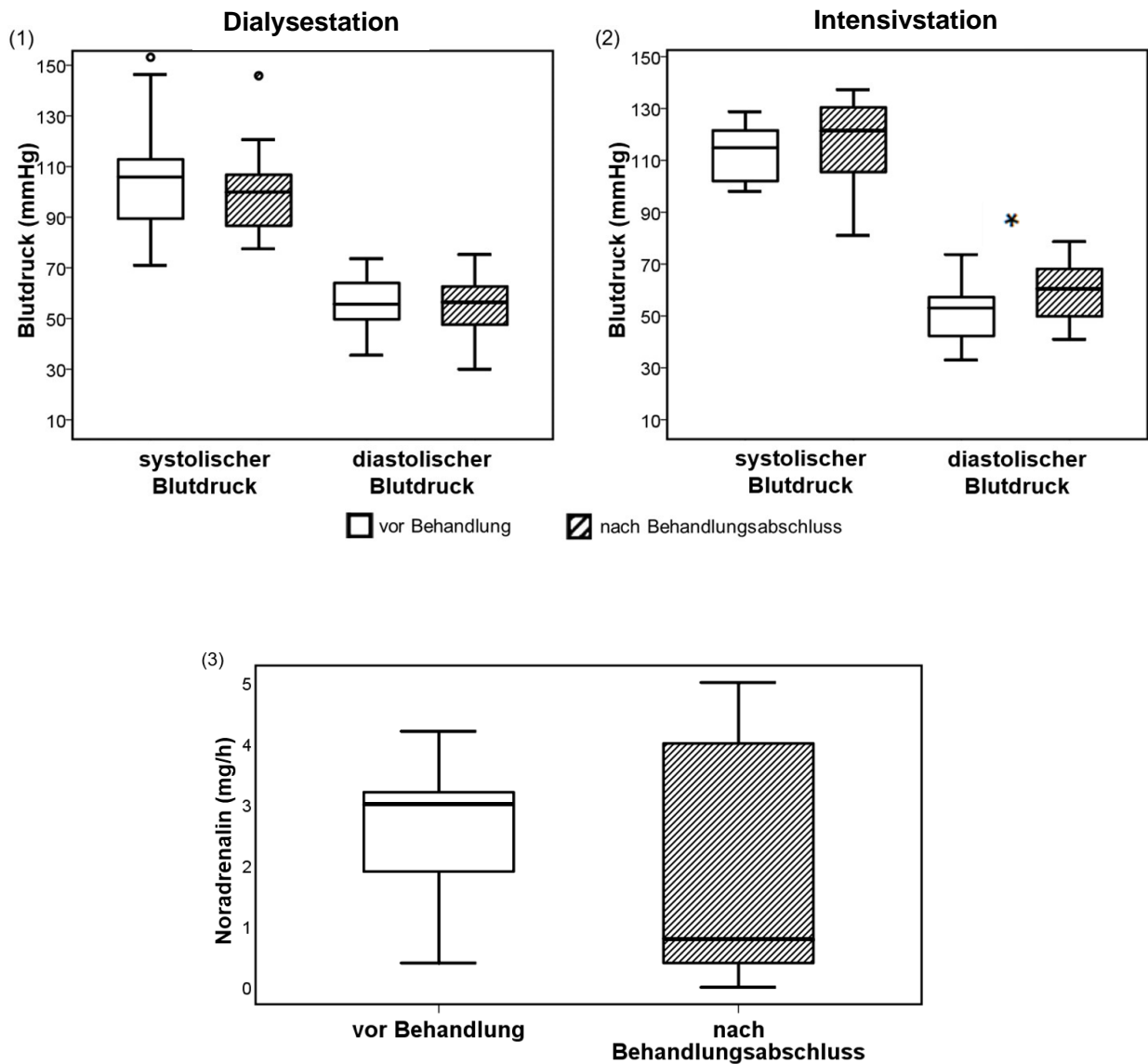


Abbildung 4.3.a: Blutdruck sowie Noradrenalin-Dosis vor und nach der ADVOS-Behandlung

(1) Systolischer ($p = 0,106$) und diastolischer ($p = 0,328$) Blutdruck (mmHg) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Dialysestation.

(2) Systolischer ($p = 0,146$) und diastolischer (* $p = 0,02$) Blutdruck (mmHg) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Intensivstation.

Es erfolgte jeweils ein t-Test bei gepaarten Stichproben.

(3) Noradrenalin-Dosis (mg/h) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten der Intensivstation ($p = 0,286$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest).

4.4 pCO₂ und pH

Bei einer metabolischen, einer respiratorischen oder einer kombinierten Azidose erfolgte eine Anpassung des Dialysat-pHs vor der Wiederverwendung zur Dialyse des Patientenbluts.

Bei Patienten, bei denen keine Adjustierung des pH-Wertes des Dialysats vorgenommen wurde, zeigten einen Trend zur Verminderung des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (pCO₂) von 42,0 ± 6,288 mmHg vor Beginn der ADVOS-Behandlung auf 38,0 ± 4,836 mmHg nach Ende der letzten Behandlung (p = 0,117; Abbildung 4.4.a.1) ebenso wie Patienten der Dialysestation (40,0 ± 5,731 mmHg bzw. 38,0 ± 10,035 mmHg; p = 0,373). Bei Patienten mit Anpassung (42,164 ± 2,258 mmHg bzw. 42,799 ± 3,520 mmHg; p = 0,426) und bei Patienten der Intensivstation (43,255 ± 2,256 mmHg bzw. 42,253 ± 3,326 mmHg; p = 0,369) dagegen war keine signifikante Änderung zu verzeichnen. Die Differenz des pCO₂ vor der Behandlung und nach Ende der ADVOS-Therapie tendierte bei Patienten mit Adjustierung des Dialysat-pH-Wertes höher zu sein als in der Gruppe ohne Anpassung, wenn mehr als eine Behandlung durchgeführt wurde (6,971 ± 3,972 mmHg bzw. 5,258 ± 0,801 mmHg; p = 0,297).

Durch die Therapie mit dem ADVOS-Verfahren konnte eine signifikante Anhebung des pH-Wertes bei Patienten der Intensivstation von 7,248 ± 0,113 auf 7,280 ± 0,088 (p = 0,022) erzielt werden. Auch bei Patienten, bei denen eine Anpassung des Dialysat-pHs durchgeführt wurde, war eine Anhebung von 7,250 ± 0,116 auf 7,260 ± 0,098 (p = 0,147; Abbildung 4.4.a.3) möglich. Bei Patienten der Dialysestation oder Patienten ohne eine Adjustierung des Dialysat-pH-Wertes waren dagegen keine signifikanten Veränderungen feststellbar (von 7,392 ± 0,045 zu 7,375 ± 0,070 mit p = 0,116 bzw. von 7,392 ± 0,060 zu 7,380 ± 0,062 mit p = 0,185). Die Differenz des pH-Wertes aus dem Wert vor der Therapie mit dem Wert nach Behandlungsabschluss war in der Gruppe der Patienten mit einer Anpassung des Dialysat-pHs (Δ pH = 0,033 ± 0,049) höher als bei Patienten ohne eine solche Anpassung (Δ pH = -0,024 ± 0,017; p = 0,07; Abbildung 4.4.a.4).

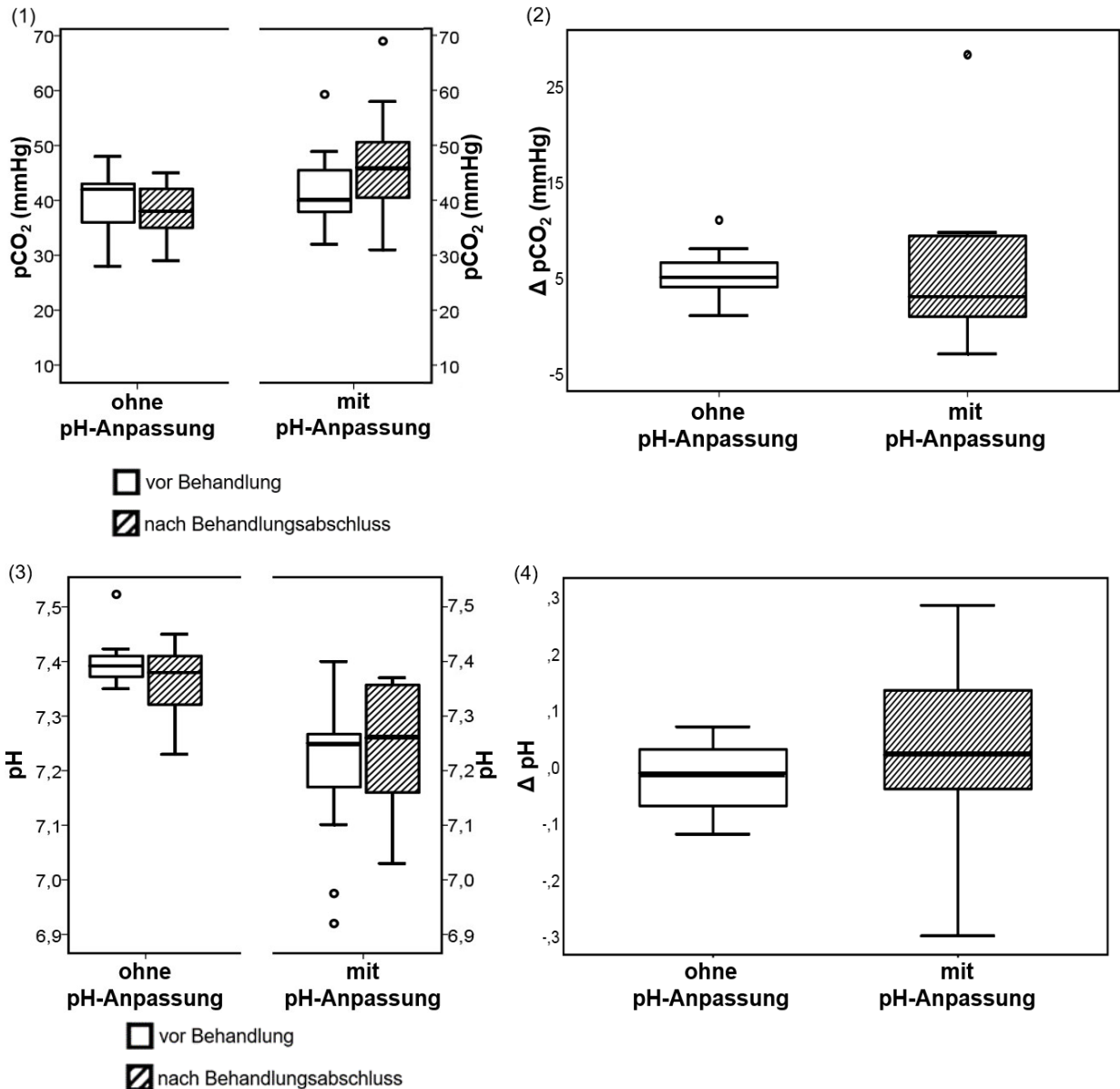


Abbildung 4.4.a: pCO₂ und pH vor und nach der ADVOS-Behandlung sowie Δ pCO₂ und Δ pH

- (1) pCO₂ vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten mit (p = 0,426; t-Test bei gepaarten Stichproben) sowie ohne (p = 0,117; t-Test bei gepaarten Stichproben) Adjustierung des Dialysat-pH-Wertes.
- (2) Δ pCO₂ bei Patienten mit sowie ohne Adjustierung des Dialysat-pH-Wertes (und mehr als einer Behandlung; p = 0,297; t-Test bei unabhängigen Stichproben).
- (3) pH-Wert vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung bei Patienten mit (p = 0,147; t-Test bei gepaarten Stichproben) sowie ohne (p = 0,185; t-Test bei gepaarten Stichproben) Adjustierung des Dialysat-pH-Wertes.
- (4) Δ pH bei Patienten mit sowie ohne Adjustierung des Dialysat-pH-Wertes (p = 0,07; t-Test bei unabhängigen Stichproben).

4.5 Blutbild

Die Konzentration an Thrombozyten und an Leukozyten im Blut zeigten nach Behandlungsabschluss keine signifikanten Veränderungen verglichen mit dem Ausgangswert (Thrombozyten von $75,0 \pm 78,272$ /nl auf $73,0 \pm 57,764$ /nl mit $p = 0,673$; Leukozyten von $15,750 \pm 14,830$ /nl auf $14,350 \pm 14,425$ /nl mit $p = 0,733$; Abbildung 4.5.a.1 bzw. 4.5.a.2).

Die Hämoglobin-Konzentration dagegen zeigte eine leichte, nicht signifikante Verminderung nach Ende der ADVOS-Therapie im Vergleich zum Beginn von $9,40 \pm 1,092$ g/dl auf $9,0 \pm 1,397$ g/dl ($p = 0,051$; Abbildung 4.5.a.3).

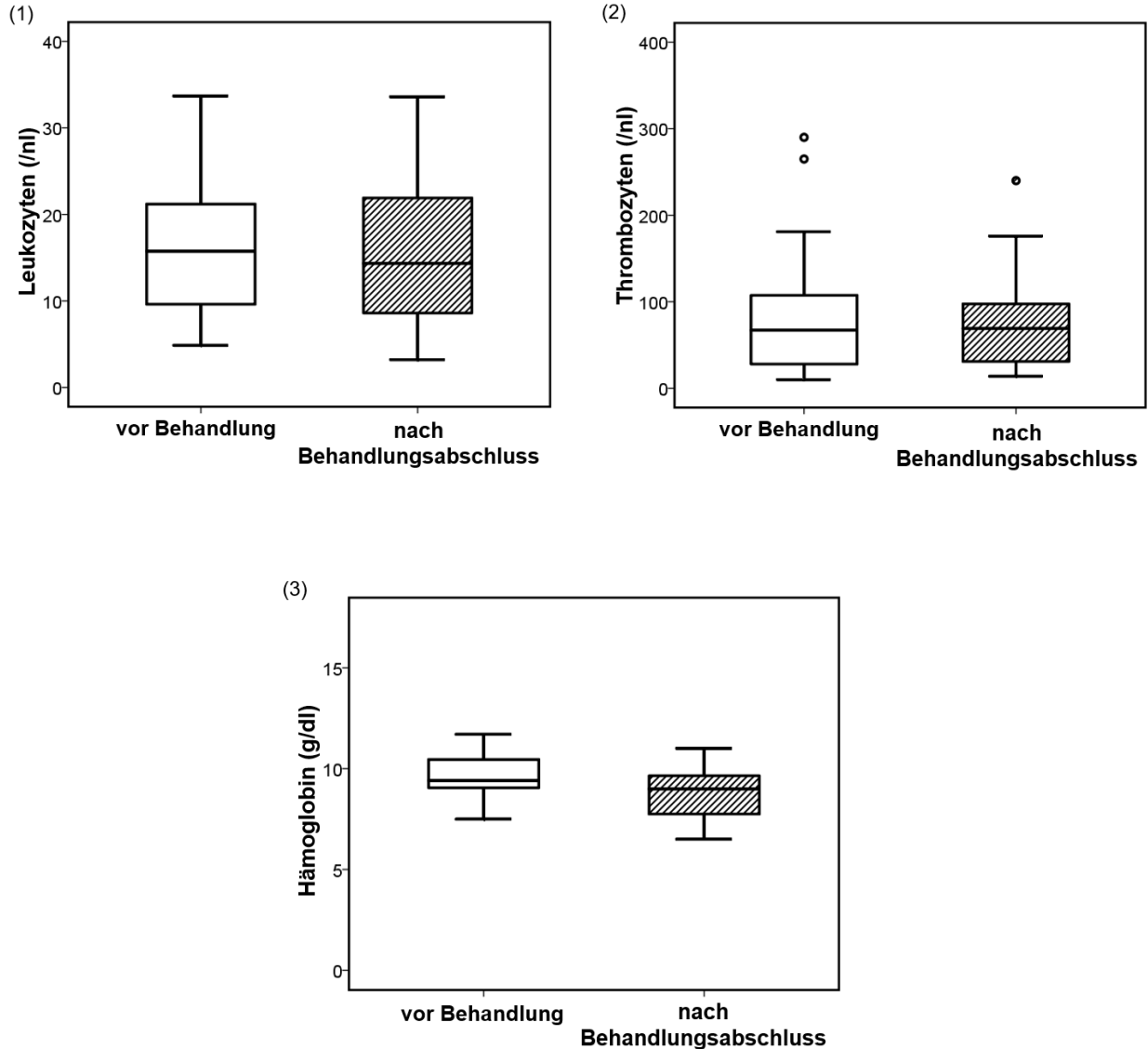


Abbildung 4.5.a: Hämoglobin, Leukozyten sowie Thrombozyten vor und nach der ADVOS Behandlung

- (1) Leukozyten (/nl) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung ($p = 0,733$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest).
- (2) Thrombozyten (/nl) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung ($p = 0,673$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest).
- (3) Hämoglobin-Konzentration (g/dl) vor Beginn der ADVOS-Therapie und nach der letzten Behandlung ($p = 0,051$; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest).

5 Diskussion

Bei ADVOS handelt es sich um eine neue Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit Multiorganversagen. Es erlaubt die Unterstützung der Nieren-, Leber- und respiratorischen Funktion der Lunge.

Um die Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Systems zu überprüfen, wurden in dieser Untersuchung die Effekte der Behandlung von Patienten mit Multiorganversagen an der Universitätsmedizin Mainz analysiert.

Tabelle 5 zeigt eine Gegenüberstellung der Resultate ausgewählter klinischer Untersuchungen zu den im Kapitel 2.3 vorgestellten Organunterstützungsverfahren. Die bisherigen klinischen Erfahrungen zu diesen Systemen werden im Folgenden den Ergebnissen der ADVOS-Anwendung an der Universitätsmedizin Mainz gegenübergestellt.

Verfahren	Bañares (77) RELIEF	Sponholz (65)		Kribben (12) HELIOS	Huber (100)	UM Mainz
	MARS	MARS	SPAD	Prometheus	ADVOS	ADVOS

Stationen	19 Intensivstationen	anästhesiologische Intensivstation	10 Intensivstationen	internistische Intensivstation	Dialyse- & anästhesiologische Intensivstation
Studiendesign	randomisiert- kontrolliert	Prospektive und randomisierte Cross-over-Studie	randomisiert- kontrolliert	retrospektive Datenanalyse	retrospektive Datenanalyse
Fallzahl	Standard- therapie n = 94; MARS n = 95	n = 32	Standard- therapie n = 68; Prometheus n = 72	n = 14	n = 26
(CLIF-) SOFA	8 ± 3	13 ± 4	10 ± 3	15 ± 3	19 ± 3 (Intensivstation)
MELD	26 ± 8	/	28 ± 10	34 ± 7	31 ± 8
Child-Pugh	11 ± 2	/	12 ± 1	12 ± 1	/
Ursache des Leberversagens					
<i>aLF</i>	/	28%	/	/	46%
<i>AoCLF</i>	100%	56%	100%	64%	54%
<i>„sekundäres“ Leberversagen</i>	/	/	/	36%	/
<i>Versagen des Spenderorgans</i>	/	16%	/	/	/

Verfahren	Bañares (77) RELIEF	Sponholz (65)		Kribben (12) HELIOS	Huber (100)	UM Mainz
	MARS	MARS	SPAD	Prometheus	ADVOS	ADVOS

Wirksamkeitsanalyse

Anzahl der Behandlungen für die Wirksamkeitsanalyse	4	2,2 (MW)	2,2 (MW)	8 (MW)	1	3 (Median)
Dauer einer Behandlungssitzung (min)	408	486	435	342	575	360
Δ Kreatinin (absolut, mg/dl)	- 0,3 (Tag 4)	- 0,4	+ 0,1	- 0,2 (Tag 28)	- 0,6	- 0,5
Δ Kreatinin (relativ)	- 20% (Tag 4)	- 18%	+ 5%	- 13%	- 27%	- 24%
Δ Bilirubin (absolut, mg/dl)	- 8,7 (Tag 4)	- 4,3	- 4,2	- 6 (Tag 28)	- 8,3	- 2,3
Δ Bilirubin (relativ)	- 26% (Tag 4)	- 23%	- 23%	- 23% (Tag 28)	- 32%	- 11%
Δ BUN (absolut, mg/dl)	/	- 12	+ 8	/	- 18	- 7
Δ BUN (relativ)	/	- 9%	+ 5%	/	- 37%	- 37%
Δ Laktat (absolut, mg/dl)	/	+ 1,8	+ 6,3	/	/	- 3,5 (Intensivstation)
Δ Laktat (relativ)	/	+ 11%	+ 39%	/	/	- 28% (Intensivstation)
maximale Anzahl an durchgeführten Behandlungen	10	4	4	11	101	11

Tabelle 5: Vergleich der Untersuchungen verschiedener Leberunterstützungsverfahren (100)

Entfernung von wasserlöslichen Molekülen mit dem ADVOS-Verfahren

Mit der ADVOS-Therapie konnte eine signifikante Verminderung des wasserlöslichen Serum-Kreatinins im Gesamtkollektiv unserer Patienten nachgewiesen werden. Dies deckt sich mit den klinischen Erfahrungen, die in Hamburg mit ADVOS gesammelt wurden (99). Die relative Reduktion von 24% war auf einem vergleichbaren Niveau wie bei der ADVOS-Anwendung von Huber et al. (100) und lag sogar höher als in den Untersuchungen von Bañares et al. (77) zu MARS, Sponholz et al. (65) zu MARS und zur SPAD sowie Kribben et al. (12) zu Prometheus. In der letztgenannten HELIOS-Studie war die beobachtete Kreatinin-Absenkung anders als beim Gesamtkollektiv in Mainz nicht signifikant. Zwar war die Minderung des Serum-Kreatinins um 32,5% bei unseren Patienten der Dialysestation nicht signifikant, dies lässt sich aber mit der geringen Fallzahl erklären.

Daten, bei der die Effektivität der Kreatinin-Entfernung unter ADVOS direkt mit einer herkömmlichen Hämodialyse verglichen werden, fehlen allerdings bislang. Hierzu werden also noch weitere klinische Untersuchungen benötigt.

Auch die Harnstoff-Elimination gilt als Indikator für die Effektivität einer Dialyse-Behandlung bei einer Urämie, der Anreicherung des Blutes mit harnpflichtigen Substanzen (106, 107).

Bei den Patienten der Universitätsmedizin Mainz konnte mit Hilfe des ADVOS-Verfahrens ähnlich wie bei den von Fuhrmann et al. (99) in Hamburg behandelten Patienten eine signifikante Absenkung des Harnstoffs im Blut erzielt werden. Die relative Reduktion zeigte sich mit 37% in unserer Untersuchung genauso hoch wie bei den von Huber et al. (100) mit ADVOS behandelten Patienten, aber war deutlich höher als bei der Therapie mit MARS beziehungsweise SPAD durch Sponholz et al. (65). Dort wurde bei der SPAD-Therapie gar eine Anhebung des Harnstoffs beobachtet.

Zu beachten gilt aber, dass die Harnstoffproduktion von Hepatozyten durchgeführt wird und damit von der Leberfunktion abhängt (108). So zeigten sich die Serumwerte bei den Dialysepatienten in Mainz vor Behandlungsbeginn nur leicht erhöht, während sie bei den Intensivpatienten gar normwertig waren und dort dementsprechend eine geringere

Reduktion erzielt werden konnte. Diese normwertigen beziehungsweise nur wenig erhöhten Harnstoff-Werte trotz bestehender Niereninsuffizienz sprechen für eine deutliche Beeinträchtigung der Leberfunktion bei den Mainzer Patienten.

In einem direkten Vergleich zwischen einer herkömmlichen Hämodialyse und der ADVOS-Therapie in einem Ex vivo-Modell mit Schweineblut wurde mit beiden Verfahren eine suffiziente Harnstoff-Elimination nachgewiesen (109). Dies deutet daraufhin, dass die Resultate von ADVOS und von gängigen Hämodialyse-Systemen in Bezug auf die Entfernung allgemein wasserlöslicher Substanzen vergleichbar sein könnte.

Zwar wurde in unserer Untersuchung die Entfernung von Ammoniak nicht bestimmt, es besteht aber eine Korrelation zwischen der Elimination von Harnstoff und der Elimination von Ammoniak bei einer Nierenersatztherapie (110). So könnte ADVOS auch zur Entfernung von Ammoniak aus dem Körper genutzt und zur Behandlung der hepatischen Enzephalopathie eingesetzt werden. Diese Therapieoption sollte in anschließenden Untersuchungen zum ADVOS-Verfahren evaluiert werden. Beispielsweise konnten Fuhrmann et al. (99) unter der Therapie bereits einen signifikanten Abfall von Ammoniak nachweisen.

Bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten wurde im Rahmen der ADVOS-Anwendung zusätzlich Laktat bestimmt. Es zeigte sich hierbei eine signifikante Reduktion des wasserlöslichen Laktats unter der ADVOS-Anwendung. Dies konnte bei bislang keinem anderen Unterstützungsverfahren gezeigt werden. Sponholz et al. (65) berichteten stattdessen von einem signifikanten Anstieg des Laktats sowohl unter der MARS- als auch unter der SPAD-Therapie.

Auch konnte in einem Ex-vivo-Modell unter kontinuierlicher Laktat-Zufuhr bei einem direkten Vergleich mit einer konventionellen Dialyse unter ADVOS der pH-Wert im physiologischen Bereich stabilisiert werden. Unter der konventionellen Dialysebehandlung dagegen fiel der pH auf unter 6,9 (101, 111). Patienten mit einer Laktatazidose könnten also von der ADVOS-Behandlung profitieren und eine suffiziente Stabilisierung des pH-Wertes erreichen.

Die signifikante Reduktion des Serum-Kreatinins und Harnstoffs im Gesamtkollektiv der Patienten der Universitätsmedizin Mainz sowie die signifikante Absenkung des Laktats bei den Intensivpatienten lässt auf die Fähigkeit des ADVOS-Systems zur Entfernung wasserlöslicher Substanzen aus dem Körper schließen. Unsere Resultate lassen die Vermutung zu, dass unter ADVOS eine ähnlich gute Elimination solcher wasserlöslichen Stoffe wie bei etablierten Dialysemethoden möglich ist.

Entfernung von eiweißgebundenen Molekülen mit dem ADVOS-Verfahren

In vorangegangenen Untersuchungen wurde unter ADVOS-Anwendung eine Verminderung des Gesamt-Bilirubins bis etwa 7 mg/dl nachgewiesen (93, 98). Dies deckt sich mit den Erfahrungen anderer bislang klinisch angewandter artifizierlicher Verfahren zur Unterstützung der Leberfunktion wie MARS, SPAD und Prometheus (73, 76, 79, 80, 112).

Bei den Patienten der Mainzer Dialysestation konnte über den ganzen Behandlungszeitraum eine signifikante Reduktion des Gesamt-Bilirubins um durchschnittlich etwa 10 mg/dl und zu 32% erzielt werden, während bei den Intensivpatienten keine signifikante Veränderung nachgewiesen wurde. Bei diesen Patienten, wo ein nicht-signifikanter Trend zur leichten Anhebung des Bilirubins beobachtet wurde, waren allerdings die Ausgangswerte auch um etwa 20 mg/dl signifikant niedriger. Dementsprechend waren bei ihnen auch weniger Effekte durch die Behandlung zu erwarten. Zudem führte bei den Intensivpatienten meist ein akutes Ereignis zum Leber- und Multiorganversagen. Nach diesem Akutereignis ist also mit einem zunächst sukzessiven Anstieg des Bilirubins zu rechnen (113). Dies könnte erklären, warum im Gegensatz zu den Dialysepatienten bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten diese leichte und nicht-signifikante Anhebung beobachtet wurde. Der zu erwartende Bilirubinanstieg nach der akuten Leberschädigung bei den Intensivpatienten könnte unter ADVOS zwar nicht vollständig kompensiert, aber zumindest abgemildert worden sein.

So war auch die relative Reduktion des Bilirubins im Gesamtkollektiv von 11% verglichen mit der RELIEF (77)- oder HELIOS(12) -Studie beziehungsweise den Ergebnissen von Sponholz et al. (65) niedriger. Bei Huber et al. (100) wurde unter der ADVOS-Anwendung gar eine deutlich höhere relative Reduktion des Gesamtbilirubins um 37% nachgewiesen. Diese Ergebnisse sprechen für die Wirksamkeit von ADVOS zur Elimination proteingebundener Substanzen aus dem Blut. Auch Fuhrmann et al. (99) konnten unter ADVOS-Therapie eine signifikante Bilirubin-Reduktion beobachten.

Wie bereits beschrieben wurde im Vergleich zu anderen Publikationen in dieser Untersuchung Laborparameter in der Regel nur einmal täglich morgens bestimmt, sodass mehrere Stunden zwischen den Blutabnahmen und der ADVOS-Behandlung lagen. In anderen Studien dagegen erfolgte die Abnahme direkt vor und direkt nach den Therapiesitzungen (12, 65, 77, 100). Signifikante Veränderungen von Laborparametern könnten so eventuell verschleiert oder nicht in ihrem ganzen Ausmaß dargestellt worden sein. Dies gilt insbesondere für das Gesamt-Bilirubin. Kann Bilirubin erfolgreich aus dem Blut entfernt werden, kommt es im Anschluss zu Umverteilungsprozessen, da sich nur etwa 25% des Bilirubins im Körper innerhalb des Gefäßsystems befinden (114). Somit könnten einige Stunden nach der ADVOS-Therapie die im Blut gemessenen Konzentrationen an Bilirubin durch diese Umverteilung bereits wieder deutlich angestiegen sein. Die Messung der Bilirubin-Menge im Filtrat in zukünftigen klinischen Untersuchungen könnte hier zusätzliche Informationen zur Gesamtmenge des entfernten Bilirubins liefern. Eine längere oder gar kontinuierliche Anwendung könnte im Hinblick auf die Entfernung von Bilirubin oder anderen eiweißgebundenen Stoffen – wie bei Fuhrmann et al. (99) dargestellt – erfolgversprechender sein.

In einem Ex vivo-Modell, bei dem Schweineblut entweder mit ADVOS oder mit einer herkömmlichen Hämodialyse behandelt wurde, zeigte sich die Eliminationsrate von Bilirubin unter der ADVOS-Therapie dreifach höher. Der Unterschied war signifikant (109). Dies spricht für eine bessere Entfernung proteingebundener Substanzen bei der ADVOS-Anwendung im Vergleich zur herkömmlichen Hämodialyse.

Regulation des Säure-Basen-Haushalts mit dem ADVOS-Verfahren

Ein zentraler Vorteil des ADVOS-Systems im Vergleich zu anderen extrakorporalen Unterstützungsverfahren wie auch der herkömmlichen Dialyse ist die Option in den Säure-Base-Haushalt auch ohne Bicarbonat-Substitution einzugreifen. Es lassen sich sowohl respiratorisch als auch metabolisch bedingte Störungen regulieren.

Um eine Azidose zu behandeln wurde der pH-Wert des Dialysats vorwiegend bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten angehoben, wodurch auch ein Anstieg des pH-Wertes dieser Patienten erreicht werden konnte. Bei insgesamt hoher Mortalität der kritisch kranken Intensivpatienten ist es fraglich, ob dies entscheidende Auswirkungen auf das klinische Outcome hatte. Signifikante Veränderungen des pCO₂ konnten nicht nachgewiesen werden. Allerdings befand sich das pCO₂ meist im Normbereich und war damit gut kontrolliert, weswegen es grundsätzlich keinen Bedarf zur Anpassung bei unseren Patienten gab. Unter der ADVOS-Anwendung wurden zudem signifikante Verbesserungen des pH-Wertes und des pCO₂ von Fuhrmann et al. (99) beobachtet.

Für die Fähigkeit des ADVOS-Verfahrens zur CO₂-Reduktion spricht auch eine Untersuchung, bei der Schweineblut unter kontinuierlicher CO₂-Zufuhr entweder mit einer konventionellen Dialysemaschine oder mit ADVOS behandelt wurde. Die ADVOS-Anwendung erreichte nicht nur eine signifikant höhere Bilirubin-Elimination, sondern eben auch eine signifikant stärkere CO₂-Entfernung bei stabil bleibendem pH-Wert. Während der herkömmlichen Dialyse dagegen kam es zu einer pH-Absenkung auf unter 6,6 und damit unterhalb des messbaren Bereichs bereits innerhalb einer Stunde (101, 109). Patienten mit respiratorischer Insuffizienz und einem erhöhten CO₂-Partialdruck könnten also von ADVOS profitieren.

In einem anderen bereits beschriebenen Ex vivo-Modell mit kontinuierlicher Zufuhr von Laktat blieb der pH-Wert unter der ADVOS-Therapie konstant im physiologischen Bereich, während bei der konventionellen Hämodialyse eine pH-Absenkung unter 6,9 beobachtet wurde (101, 111). Eine suffiziente pH-Stabilisierung bei Patienten mit einer Azidose könnte also durch ADVOS erreicht werden.

Behandlungsdauer

Ein entscheidender Faktor für die Effektivität einer Therapie mit dem ADVOS-Verfahren ist die durchgeführte Behandlungszeit. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei längerer Gesamtbehandlungszeit eine stärkere Reduktion beispielsweise des Serum-Kreatinins möglich wird. Insbesondere bezogen auf die bereits erwähnten Umverteilungsprozesse im Körper bei Stoffen wie Bilirubin kann eine längere Behandlungszeit pro Tag wie bei der ADVOS-Anwendung von Fuhrmann et al. (99) sinnvoll sein (114).

Besonders hämodynamisch instabile Patienten, wie sie von uns auf der Intensivstation behandelt wurden, könnten sogar von einer kontinuierlichen Anwendung von ADVOS profitieren. So wird auch bei katecholaminpflichtigen Patienten eher die kontinuierliche Hämodialyse der intermittierenden vorgezogen (115).

Um die optimale tägliche Behandlungszeit oder die optimale Gesamtbehandlungsdauer einer ADVOS-Therapie einschätzen zu können, werden aktuell noch weitere Untersuchungen benötigt.

MELD-Score

Unter der ADVOS-Behandlung wurde eine Absenkung des MELD-Scores in dieser Untersuchung beobachtet.

Die Berechnung des MELD-Scores erfolgt aus den Parametern Serum-Kreatinin, Gesamt-Bilirubin sowie INR. Er gilt als Prädiktor der zu erwartenden 3-Monatsmortalität (13, 116). Weiterhin wird er von Eurotransplant zur Allokation von Spenderorganen herangezogen, sodass bei einer höheren Punktzahl die Chance des Patienten auf eine Lebertransplantation steigt.

Eine vielversprechende Therapieoption wäre das sogenannte „Bridging“, also der Einsatz von ADVOS zur klinischen Stabilisierung bei kritisch kranken Patienten auf der Warteliste für eine Spenderleber. In unserer Untersuchung verzichteten wir allerdings auf die Anwendung von ADVOS bei Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet waren. In den Regularien von Eurotransplant wurde noch nicht abschließend geklärt,

wie mit Verbesserungen des MELD-Scores beim Einsatz eines Organunterstützungssystems umzugehen ist. Eine Absenkung des MELD-Scores durch die Therapie, wie sie in dieser Studie durch die ADVOS-Behandlung erreicht wurde, kann also aktuell noch die Chancen eines Patienten auf eine Spenderleber mindern oder die Wartezeit verlängern. Nach Anpassung der Regularien von Eurotransplantat könnte die ADVOS-Therapie ein wichtiger Baustein zur Überbrückung bis zur Lebertransplantation werden und möglicherweise damit die Mortalität senken.

Veränderung des Blutdrucks während der Behandlung mit ADVOS

Unter der ADVOS-Therapie wurde unter den Intensivpatienten eine Anhebung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks erreicht. Dies war trotz einer gleichzeitigen Absenkung der Noradrenalin-Zufuhr möglich und deckt sich mit der klinischen Erfahrung mit dem ADVOS-System in Hamburg (99). Nach Beendigung der ADVOS-Behandlung musste bei unseren Patienten, deren medianer SOFA-Score mit 19 sehr hoch war, die Noradrenalin-Dosis erneut gesteigert werden. Dies spricht für eine hämodynamische Stabilisierung unter der Anwendung mit dem ADVOS-Verfahren.

Die positiven Auswirkungen von ADVOS auf den pH-Wert (siehe Kapitel 4.4) könnten mit einer verbesserten Kreislauffunktion zusammenhängen. Die Bindungseigenschaften der Katecholaminrezeptoren gegenüber Noradrenalin ändern sich nämlich pH-abhängig (117). Bei Azidose sind dadurch ein geringeres Ansprechen und damit ein geringerer blutdruckstabilisierender Effekt durch die Noradrenalin-Gabe zu erwarten. Darüber hinaus ist eine frühzeitige Reduktion der Katecholamin-Therapie prognostisch relevant und könnte auch Auswirkungen auf die Mortalität haben (118). Zusätzlich ist eine geringere Noradrenalin-Konzentration im Plasma mit einer Verbesserung der kardialen Funktion assoziiert (119), weswegen ADVOS möglicherweise auch positive Effekte auf die kardiale Funktion haben könnte.

Ähnliche Resultate bezüglich der Blutdrucksteigerung allerdings ohne eine Absenkung der Noradrenalin-Gabe wurden vereinzelt auch unter MARS- oder SPAD-Behandlung beobachtet (65, 76). Bei MARS wurde dies einer besseren Entfernung vasoaktiver Substanzen zugeschrieben. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen wurde unter der

Prometheus-Anwendung sogar eine signifikante Absenkung des Blutdrucks und des mittleren arteriellen Drucks beschrieben (76, 120). Im Vergleich zu den anderen Systemen führt ADVOS bei Patienten mit Hypotonie somit zu einer besseren Kreislaufstabilisierung.

Bei Patienten der Mainzer Dialysestation, deren pH-Wert meist initial schon im Normbereich lag und die seltener unter einer Hypotonie litten, gab es allerdings einen leichten nicht-signifikanten Trend zu etwas niedrigeren systolischen Blutdruckwerten. Dies könnte durch den Volumenentzug bedingt sein.

Mortalität von mit dem ADVOS-Verfahren behandelten Patienten

In zwei Schweinemodellen mit akutem Leberversagen konnte im Beobachtungszeitraum bereits eine signifikant verbesserte Überlebensrate unter ADVOS im Vergleich zur Standardtherapie festgestellt werden (93, 98). Aber 53% der analysierten Patienten der Dialysestation und 93% der Intensivpatienten in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung verstarben während des Krankenhausaufenthalts. Um diese hohe Mortalität einordnen zu können, gilt es mehrere Gründe und Risikofaktoren zu bedenken, da lediglich kritisch kranke Patienten mit sehr schlechter Prognose behandelt wurden. So lag bei den intensivmedizinisch betreuten Patienten der niedrigste SOFA-Score bei 13 und die durchschnittliche Score-Punktzahl bei 19. Bereits ein Score von 14 ist dabei mit einer Mortalität von mehr als 90% assoziiert (5). Bei den Patienten der Dialysestation lagen zwar keine Daten zum SOFA-Score vor, eine Prognoseeinschätzung war aber dennoch mit Hilfe des MELD-Scores möglich. Dieser betrug dort vor Behandlungsbeginn im Durchschnitt 37. Eine Score-Punktzahl von 30 bis 39 ist mit einer 3-Monatsmortalität von über 50% assoziiert, während ab 40 Punkten die 3-Monatsmortalität mehr als 70% beträgt (121). Somit war bereits vor Behandlungsbeginn sowohl bei den Patienten der Intensivstation als auch der Dialysestation eine sehr niedrige Überlebensrate zu erwarten. Bei den von Huber et al. (100) mit ADVOS behandelten Patienten, die mit einem durchschnittlichen MELD-Score von 34 und SOFA-Score von 15 vor Behandlungsbeginn ebenfalls eine schlechte Prognose hatten, betrug die 28-Tage-Mortalität 64%.

Außerdem war keiner der in unserer Untersuchung analysierten Patienten aufgrund von Kontraindikationen wie eine kürzlich zurückliegende Alkoholabhängigkeit oder des schlechten Allgemeinzustands bei weit vorangeschrittener Erkrankung für eine Lebertransplantation geeignet. Für viele der Patienten dieser Untersuchung war die ADVOS-Anwendung also eine letzte Chance als Rescue-Therapie. Zudem konnten Patienten, die auf der Warteliste für ein Spenderorgan standen, nicht mit ADVOS behandelt werden, um wie bereits beschrieben die Chance auf eine Transplantation nicht zu verringern.

Weiterhin bleibt zu bedenken, dass es sich bei ADVOS und auch den anderen Verfahren um Organunterstützungssysteme handelt, die keinen vollständigen Organersatz bieten können. Die Aufgaben von Leber, Niere und Lunge sind weitaus vielfältiger als die Entgiftung und Ausscheidung von Substanzen. So fehlt unter anderem die Synthesefunktion bei artifiziellen Verfahren völlig. Dies muss auch bei der Beurteilung der Überlebensrate behandelter Patienten beachtet werden. So konnte in der randomisiert-kontrollierten RELIEF-Studie kein Überlebensvorteil von MARS im Vergleich zur Standardtherapie festgestellt werden (77). Erst In der Reanalyse der Daten unter Berücksichtigung der damals neuen CLIF-C-Kriterien ergab sich ein nicht-signifikanter Überlebensvorteil von Patienten mit ACLF-Grad ≥ 2 , also bei einem Versagen von mindestens zwei Organen (78). Auch in einer Metaanalyse von Vaid et al. (80) konnte kein Überlebensvorteil der MARS-Behandlung festgestellt werden. Weiterhin konnten Tsipotis et al. (79) keinen Überlebensvorteil weder unter einer MARS- noch unter einer Prometheus-Behandlung feststellen. In der HELIOS-Studie zum Prometheus-Verfahren wurde lediglich ein nicht-signifikanter Trend zum Überlebensvorteil nach 28 und 90 Tagen im Vergleich zur Standardtherapie beobachtet, der nur in den Untergruppen der Patienten mit einem MELD-Score über 30 oder einem hepatorenenalen Syndrom Typ 1 auch signifikant war (12).

Um abschließende Aussagen zur Mortalität unter der ADVOS-Behandlung im Vergleich zur Standardtherapie treffen zu können, braucht es letztendlich randomisiert-kontrollierte Studien mit größeren Fallzahlen. Diese können nicht nur die

Gesamtmortalität, sondern auch die Mortalität einzelner Subgruppen analysieren. Die dieser Arbeit zugrundeliegende Untersuchung kann hierzu nur Hinweise liefern.

Sicherheit des ADVOS-Verfahrens

Unter der Anwendung von ADVOS kam es an der Universitätsmedizin Mainz zu keinen unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Behandlung standen. Auch in der Untersuchung von Huber et al. (100) wurden keine unerwünschten Ereignisse beschrieben. Dort konnte sogar eine hohe Anzahl von bis zu 101 Therapiesitzungen bei einem Patienten erzielt werden. Zusammenfassend spricht dies für die Sicherheit, Durchführbarkeit und Patiententoleranz des Verfahrens in der klinischen Anwendung.

In der dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchung konnten zudem unter der ADVOS-Therapie keine signifikanten Veränderungen der zellulären Blutbestandteile festgestellt werden. Insbesondere eine Thrombozytopenie, wie sie bei gängigen Hämodialyseverfahren unter anderem durch eine Aktivierung der Plättchenaggregation ausgelöst werden kann (122, 123), wurde unter ADVOS nicht nachgewiesen. Auch eine weitere Dialysekomplikation, die Hämolyse (124), wurde bei der ADVOS-Behandlung nicht beobachtet.

Unterschiede und Limitationen beim Vergleich der Ergebnisse von Organunterstützungsverfahren

Die Vergleichbarkeit der in Tabelle 5 dargestellten Unterstützungssysteme ist aufgrund des uneinheitlichen Studiendesigns und der verschiedenen Patientencharakteristika schwierig. So unterschied sich nicht nur die durchschnittliche Behandlungsdauer in den Studien.

Eine Besonderheit dieser Studie war, dass sowohl intensivpflichtige als auch Patienten von der nephrologischen Dialysestation eingeschlossen wurden. Somit gelang uns der Nachweis, dass die Anwendung von ADVOS auch außerhalb eines intensivmedizinischen Settings möglich ist. In den anderen Studien erfolgte dagegen nur bei intensivpflichtigen Patienten der Einsatz der Organunterstützungsverfahren. Die

in Mainz eingeschlossenen Patienten unterschieden sich auch im Vergleich zu anderen Untersuchungen in den Diagnosen, die zu einer Behandlung führten.

Verglichen mit den anderen Studien lag der MELD- und SOFA-Score in unserer Untersuchung wesentlich höher (12, 65, 77). Dies lässt den Rückschluss zu, dass kränkere Patienten mit schlechterer Prognose in Mainz behandelt wurden (5, 13, 116). So lässt der durchschnittliche SOFA-Score von 19 eine 3-Monatsüberlebensrate von weniger als 10% bei unseren Intensivpatienten erwarten (5).

Auch der Zeitpunkt der Bestimmung der Laborparameter war unterschiedlich gewählt: Während in den genannten Untersuchungen die Blutabnahmen vor der jeweiligen Behandlung und direkt im Anschluss an diese erfolgte (12, 65, 77, 100), fanden in unserer Studie Laboruntersuchungen in der Regel nur einmal täglich am Morgen statt. Somit lagen durch die erst am nächsten Tag erfolgte Blutabnahme mehrere Stunden zwischen dem Ende einer ADVOS-Behandlungssitzung und der Bestimmung von Laborparametern. Dies könnte zu einem möglichen Wiederanstieg dieser Parameter führen (114), was die Vergleichbarkeit mit den anderen Studien einschränkt. Somit ist es denkbar, dass unsere Daten eine Reduktion der Laborparameter verschleiern beziehungsweise niedriger darstellen als tatsächlich durch die ADVOS-Behandlung bewirkt.

Zu beachten gilt auch, dass sich in unserer Untersuchung bereits vor Behandlungsbeginn die Patientenkollektive auf der Dialyse- und der Intensivstation unterschieden. Signifikante Differenzen gab es in den Parametern Serum-Kreatinin, Harnstoff, Gesamt-Bilirubin, pH-Wert und Standard-Bicarbonat. Die Unterschiede der beiden Gruppen im MELD-Score sowie bei der Leukozyten- und Thrombozytenkonzentration waren dagegen nicht signifikant (siehe Tabelle 4.1.3).

Um eine abschließende Beurteilung über das ADVOS-System treffen zu können, werden aktuell noch weitere Studien benötigt. So sollten einerseits neben der optimalen Behandlungsdauer auch die Indikationen, bei denen ADVOS zum Einsatz kommt, untersucht werden. Andererseits ist auch noch offen, ob Patienten mit akuten Vergiftungen ähnlich wie bei anderen Organunterstützungssystemen auch von ADVOS profitieren (33). Letztendlich sind randomisiert-kontrollierte Studien notwendig, um die Wirksamkeit von ADVOS mit der bisherigen Standardtherapie vergleichen zu können.

6 Zusammenfassung

Die Behandlung eines Multiorganversagens stellt die behandelnden Ärzte aufgrund der hohen Mortalität immer noch vor große Probleme. Bislang ließen sich mehrere Organdysfunktionen nur unzureichend kombiniert therapieren. Der Fokus beispielsweise der konventionellen Dialyse liegt primär auf der Verbesserung der Nierenfunktion. Mit dem neuen ADVanced Organ Support System (ADVOS) lässt sich jedoch gleichermaßen ein Leber- und Nierenversagen sowie eine respiratorische Insuffizienz behandeln. Dies wird dadurch erreicht, dass einerseits wasserlösliche und proteingebundene Toxine aus dem Patientenserum eliminiert werden können. Zusätzlich sind eine indirekte CO₂-Entfernung sowie die Regulation des Säure-Base-Gleichgewichts ohne die zusätzliche Gabe von Bicarbonat möglich.

Im Vorfeld wurde ADVOS in diversen experimentellen Studien erfolgreich getestet. Ziel dieser Arbeit war es nun die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Verfahrens in der klinischen Anwendung an Patienten nachzuweisen. Hierzu wurde die Behandlung von 26 Patienten der Dialysestation der I. Medizinischen Klinik und der Intensivstation der Anästhesiologischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz analysiert.

Zusammenfassend konnte die Fähigkeit der ADVOS-Technik zur Elimination nicht nur wasserlöslicher Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff oder Laktat, sondern auch proteingebundener Stoffe wie Bilirubin bei hohen Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden. Die Entfernung des Kreatinins zeigte sich unter längerer Behandlungsdauer verstärkt. Diese Ergebnisse decken sich mit bisher publizierten Arbeiten zu anderen Verfahren, die die Funktion von Leber und Niere unterstützen.

Bei den in dieser Studie intensivmedizinisch betreuten Patienten zeigte sich ein signifikanter Anstieg des pH-Wertes während der ADVOS-Therapie, was zu einer Stabilisierung des Säure-Base-Haushaltes führte. Zusätzlich ließen sich kreislaufstabilisierende Effekte in Form von ansteigenden Blutdruckwerten und sinkendem Bedarf an Katecholaminen nachweisen.

Signifikante Veränderungen des Blutbildes ließen sich unter der Therapie mit dem ADVOS-Verfahren nicht beobachten. Darüber hinaus waren keine unerwünschten Ereignisse nachweisbar, was für die Sicherheit der ADVOS-Behandlung in der klinischen Anwendung spricht.

Um das ADVOS-System abschließend beurteilen zu können, sind allerdings noch weitere Untersuchungen nötig. Insbesondere randomisiert-kontrollierte Studien mit großer Patientenzahl um Kriterien wie Indikationen, Überlebens- oder notwendige Behandlungszeit zu analysieren fehlen bislang. Eine sichere Empfehlung für oder gegen die Anwendung des ADVanced Organ Support System im klinischen Alltag kann bislang also noch nicht getroffen werden. Darüber hinaus gibt es noch keine endgültige Stellungnahme bezüglich des Einsatzes von ADVOS im Rahmen der Allokation von Spenderorganen zur Lebertransplantation.

7 Literaturindex

1. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 1975;110(7):779-81.
2. Vincent JL. Organ failure in the intensive care unit. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2011;32(5):541-2.
3. Rodriguez-Villar S, Rodriguez-Garcia JL, Arevalo-Serrano J, Sanchez-Casado M, Fletcher H. Clinical residual symptomatology and associated factors in multiple organ failure survivors: A long-term mortgage. Revista espanola de anestesiologia y reanimacion. 2017;64(10):550-9.
4. Werdan K, Müller-Werdan U, Schuster H-P, Brunkhorst FM. Sepsis und MODS. : Berlin, Heidelberg : Springer, 2005; 4., vollst. akt. Aufl. 2005; 2005.
5. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. Jama. 2001;286(14):1754-8.
6. Medlej K. Calculated decisions: sequential organ failure assessment (SOFA) score. Emergency medicine practice. 2018;20(Suppl 10):Cd1-cd2.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. 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. 1996;22(7):707-10.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Jama. 2016;315(8):801-10.
9. Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G. Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. International journal of molecular sciences. 2017;18(10).
10. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Critical care medicine. 2010;38(2):367-74.
11. Roth G, Abate D, Abate K, Abay SM AC, Abbasi N, Abastabar H, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abdollahpour I, Abdulkader RS, Abebe HT, Abebe M, Abebe Z, Abejie AN, Abera SF, Abil OZ, Abraha HN, Abrham AR, Abu-Raddad LJ, Accrombessi MMK, Acharya D, Adamu AA, Adebayo OM, Adedoyin RA, Adekanmbi V, Adetokunboh OO, Adhena BM, Adib MG, Admasie A, Afshin A, Agarwal G, Agesa KM, Agrawal A, Agrawal S, Ahmadi A, Ahmadi M, Ahmed MB, Ahmed S, Aichour AN, Aichour I, Aichour MTE, Akbari ME, Akinyemi RO, Akseer

N, Al-Aly Z, Al-Eyadhy A, Al-Raddadi RM, Alahdab F, Alam K, Alam T, Alebel A, Alene KA, Alijanzadeh M, Alizadeh-Navaei R, Aljunid SM, Alkerwi A, Alla F, Allebeck P, Alonso J, Altirkawi K, Alvis-Guzman N, Amare AT, Aminde LN, Amini E, Ammar W, Amoako YA, Anber NH, Andrei CL, Androudi S, Anmut MD, Anjomshoa M, Ansari H, Ansha MG, Antonio CAT, Anwari P, Aremu O, Ärnlov J, Arora A, Arora M, Artaman A, Aryal KK, Asayesh H, Asfaw ET, Ataro Z, Atique S, Atre SR, Ausloos M, Avokpaho EFGA, Awasthi A, Quintanilla BPA, Ayele Y, Ayer R, Azzopardi PS, Babazadeh A, Bacha U, Badali H, Badawi A, Bali AG, Ballesteros KE, Banach M, Banerjee K, Bannick MS, Banoub JAM, Barboza MA, Barker-Collo SL, Bärnighausen TW, Barquera S, Barrero LH, Bassat Q, Basu S, Baune BT, Baynes HW, Bazargan-Hejazi S, Bedi N, Beghi E, Behzadifar M, Behzadifar M, Béjot Y, Bekele BB, Belachew AB, Belay E, Belay YA, Bell ML, Bello AK, Bennett DA, Bensenor IM, Berman AE, Bernabe E, Bernstein RS, Bertolacci GJ, Beuran M, Beyranvand T, Bhalla A, Bhattarai S, Bhaumik S, Bhutta ZA, Biadgo B, Biehl MH, Bijani A, Bikbov B, Bilano V, Bililign N, Bin Sayeed MS, Bisanzio D, Biswas T, Blacker BF, Basara BB, Borschmann R, Bosetti C, Bozorgmehr K, Brady OJ, Brant LC, Brayne C, Brazinova A, Breitborde NJK, Brenner H, Briant PS, Britton G, Brugha T, Busse R, Butt ZA, Callender CSKH, Campos-Nonato IR, Campuzano Rincon JC, Cano J, Car M, Cárdenas R, Carreras G, Carrero JJ, Carter A, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Castillo Rivas J, Castle CD, Castro C, Castro F, Catalá-López F, Cerin E, Chaiah Y, Chang JC, Charlson FJ, Chaturvedi P, Chiang PP, Chimed-Ochir O, Chisumpa VH, Chittheer A, Chowdhury R, Christensen H, Christopher DJ, Chung SC, Cicuttini FM, Ciobanu LG, Cirillo M, Cohen AJ, Cooper LT, Cortesi PA, Cortinovis M, Cousin E, Cowie BC, Criqui MH, Cromwell EA, Crowe CS, Crump JA, Cunningham M, Daba AK, Dadi AF, Dandona L, Dandona R, Dang AK, Dargan PI, Daryani A, Das SK, Gupta RD, Neves JD, Dasa TT, Dash AP, Davis AC, Davis Weaver N, Davitoiu DV, Davletov K, De La Hoz FP, De Neve JW, Degefa MG, Degenhardt L, Degfie TT, Deiparine S, Demoz GT, Demtsu BB, Denova-Gutiérrez E, Deribe K, Dervenis N, Des Jarlais DC, Dessie GA, Dey S, Dharmaratne SD, Dicker D, Dinberu MT, Ding EL, Dirac MA, Djalalinia S, Dokova K, Doku DT, Donnelly CA, Dorsey ER, Doshi PP, Douwes-Schultz D, Doyle KE, Driscoll TR, Dubey M, Dubljanin E, Duken EE, Duncan BB, Duraes AR, Ebrahimi H, Ebrahimpour S, Edessa D, Edvardsson D, Eggen AE, El Bcheraoui C, El Sayed Zaki M, El-Khatib Z, Elkout H, Ellingsen CL, Endres M, Endries AY, Er B, Erskine HE, Eshrati B, Eskandarieh S, Esmaeili R, Esteghamati A, Fakhar M, Fakhim H, Faramarzi M, Fareed M, Farhadi F, Farinha CSES, Faro A, Farvid MS, Farzadfar F, Farzaei MH, Feigin VL, Feigl AB, Fentahun N, Fereshtehnejad SM, Fernandes E, Fernandes JC, Ferrari AJ, Feyissa GT, Filip I, Finegold S, Fischer F, Fitzmaurice C, Foigt NA, Foreman KJ, Fornari C, Frank TD, Fukumoto T, Fuller JE, Fullman N, Fürst T, Furtado JM, Futran ND, Gallus S, Garcia-Basteiro AL, Garcia-Gordillo MA, Gardner WM, Gebre AK, Gebrehiwot TT, Gebremedhin AT, Gebremichael B, Gebremichael TG, Gelano TF, Geleijnse JM, Genova-Maleras R, Geramo YCD, Gething PW, Gezae KE, Ghadami MR, Ghadimi R, Ghasemi Falavarjani K, Ghasemi-Kasman M, Ghimire M, Gibney KB, Gill PS, Gill TK, Gillum RF, Ginawi IA, Giroud M, Giussani G, Goenka S, Goldberg EM, Goli S, Gómez-Dantés H, Gona PN, Gopalani SV, Gorman TM, Goto A, Goulart AC, Gnedovskaya EV, Grada A, Grosso G, Gugnani HC, Guimaraes ALS, Guo Y, Gupta PC, Gupta R, Gupta R, Gupta T, Gutiérrez RA, Gyawali B, Haagsma JA, Hafezi-Nejad N, Hagos TB, Hailegiyorgis TT, Hailu GB, Haj-Mirzaian A, Haj-Mirzaian A, Hamadeh RR, Hamidi S, Handal AJ, Hankey GJ, Harb HL, Harikrishnan S, Haro JM, Hasan M, Hassankhani H, Hassen HY, Havmoeller R, Hay RJ, Hay SI, He Y, Hedayatizadeh-Omran A, Hegazy MI, Heibati B, Heidari M, Hendrie D, Henok A, Henry NJ, Herteliu C, Heydarpour F, Heydarpour P, Heydarpour S, Hibstu DT, Hoek HW, Hole MK, Homaie Rad E, Hoogar P, Hosgood HD, Hosseini SM, Hosseinzadeh M, Hostiuc M, Hostiuc S, Hotez PJ, Hoy DG, Hsiao T, Hu G, Huang JJ, Hussein A, Hussen MM, Hutfless S, Idrisov B, Ilesanmi OS, Iqbal U, Irvani SSN, Irvine CMS, Islam N, Islam SMS, Islami F, Jacobsen KH, Jahangiry L, Jahanmehr N, Jain SK, Jakovljevic M, Jalu MT, James SL, Javanbakht M, Jayatilleke AU, Jeemon P, Jenkins KJ, Jha RP, Jha V, Johnson CO, Johnson SC, Jonas JB, Joshi A, Jozwiak JJ, Jungari SB, Jürisson M, Kabir Z, Kadel R, Kahsay A, Kalani R, Karami M, Karami Matin B, Karch A, Karema C, Karimi-Sari H, Kasaeian A, Kassa

DH, Kassa GM, Kassa TD, Kassebaum NJ, Katikireddi SV, Kaul A, Kazemi Z, Karyani AK, Kazi DS, Kefale AT, Keiyoro PN, Kemp GR, Kengne AP, Keren A, Kesavachandran CN, Khader YS, Khafaei B, Khafaie MA, Khajavi A, Khalid N, Khalil IA, Khan EA, Khan MS, Khan MA, Khang YH, Khater MM, Khoja AT, Khosravi A, Khosravi MH, Khubchandani J, Kiadaliri AA, Kibret GD, Kidanemariam ZT, Kiirithio DN, Kim D, Kim YE, Kim YJ, Kimokoti RW, Kinfu Y, Kisa A, Kissimova-Skarbek K, Kivimäki M, Knudsen AKS, Kocarnik JM, Kochhar S, Kokubo Y, Kolola T, Kopec JA, Koul PA, Koyanagi A, Kravchenko MA, Krishan K, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kumar GA, Kumar M, Kumar P, Kutz MJ, Kuzin I, Kyu HH, Lad DP, Lad SD, Lafranconi A, Lal DK, Laloo R, Lallukka T, Lam JO, Lami FH, Lansingh VC, Lansky S, Larson HJ, Latifi A, Lau KM, Lazarus JV, Lebedev G, Lee PH, Leigh J, Leili M, Leshargie CT, Li S, Li Y, Liang J, Lim LL, Lim SS, Limenih MA, Linn S, Liu S, Liu Y, Lodha R, Lonsdale C, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Lozano R, Lunevicius R, Ma S, Macarayan ERK, Mackay MT, MacLachlan JH, Maddison ER, Madotto F, Magdy Abd El Razek H, Magdy Abd El Razek M, Maghavani DP, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Manda AL, Mandarano-Filho LG, Manguerra H, Mansournia MA, Mapoma CC, Marami D, Maravilla JC, Marcenes W, Marczak L, Marks A, Marks GB, Martinez G, Martins-Melo FR, Martopullo I, März W, Marzan MB, Masci JR, Massenburg BB, Mathur MR, Mathur P, Matzopoulos R, Maulik PK, Mazidi M, McAlinden C, McGrath JJ, McKee M, McMahan BJ, Mehata S, Mehndiratta MM, Mehrotra R, Mehta KM, Mehta V, Mekonnen TC, Melese A, Melku M, Memiah PTN, Memish ZA, Mendoza W, Mengistu DT, Mengistu G, Mensah GA, Mereta ST, Meretoja A, Meretoja TJ, Mestrovic T, Mezgebe HB, Miazgowski B, Miazgowski T, Millea AI, Miller TR, Miller-Petrie MK, Mini GK, Mirabi P, Mirarefin M, Mirica A, Mirrakhimov EM, Misganaw AT, Mitiku H, Moazen B, Mohammad KA, Mohammadi M, Mohammadifard N, Mohammed MA, Mohammed S, Mohan V, Mokdad AH, Molokhia M, Monasta L, Moradi G, Moradi-Lakeh M, Moradinazar M, Moraga P, Morawska L, Moreno Velásquez I, Morgado-Da-Costa J, Morrison SD, Moschos MM, Mouodi S, Mousavi SM, Muchie KF, Mueller UO, Mukhopadhyay S, Muller K, Mumford JE, Musa J, Musa KI, Mustafa G, Muthupandian S, Nachega JB, Nagel G, Naheed A, Nahvijou A, Naik G, Nair S, Najafi F, Naldi L, Nam HS, Nangia V, Nansseu JR, Nascimento BR, Natarajan G, Neamati N, Negoï I, Negoï RI, Neupane S, Newton CRJ, Ngalesoni FN, Ngunjiri JW, Nguyen AQ, Nguyen G, Nguyen HT, Nguyen HT, Nguyen LH, Nguyen M, Nguyen TH, Nichols E, Ningrum DNA, Nirayo YL, Nixon MR, Nolutshungu N, Nomura S, Norheim OF, Noroozi M, Norrving B, Noubiap JJ, Nouri HR, Nourollahpour Shiadeh M, Nowroozi MR, Nyasulu PS, Odell CM, Ofori-Asenso R, Ogbo FA, Oh IH, Oladimeji O, Olagunju AT, Olivares PR, Olsen HE, Olusanya BO, Olusanya JO, Ong KL, Ong SKS, Oren E, Orpana HM, Ortiz A, Ortiz JR, Otstavnov SS, Øverland S, Owolabi MO, Özdemir R, P A M, Pacella R, Pakhale S, Pakhare AP, Pakpour AH, Pana A, Panda-Jonas S, Pandian JD, Parisi A, Park EK, Parry CDH, Parsian H, Patel S, Pati S, Patton GC, Paturi VR, Paulson KR, Pereira A, Pereira DM, Perico N, Pesudovs K, Petzold M, Phillips MR, Piel FB, Pigott DM, Pillay JD, Pirsahab M, Pishgar F, Polinder S, Postma MJ, Pourshams A, Poustchi H, Pujar A, Prakash S, Prasad N, Purcell CA, Qorbani M, Quintana H, Quistberg DA, Rade KW, Radfar A, Rafay A, Rafiei A, Rahim F, Rahimi K, Rahimi-Movaghar A, Rahman M, Rahman MHU, Rahman MA, Rai RK, Rajsic S, Ram U, Ranabhat CL, Ranjan P, Rao PC, Rawaf DL, Rawaf S, Razo-García C, Reddy KS, Reiner RC, Reitsma MB, Remuzzi G, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei S, Rezaeian S, Rezai MS, Riahi SM, Ribeiro ALP, Rios-Blancas MJ, Roba KT, Roberts NLS, Robinson SR, Roeber L, Ronfani L, Roshandel G, Rostami A, Rothenbacher D, Roy A, Rubagotti E, Sachdev PS, Saddik B, Sadeghi E, Safari H, Safdarian M, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahebkar A, Sahraian MA, Salam N, Salama JS, Salamati P, Saldanha RF, Saleem Z, Salimi Y, Salvi SS, Salz I, Sambala EZ, Samy AM, Sanabria J, Sanchez-Niño MD, Santomauro DF, Santos IS, Santos JV, Milicevic MMS, Sao Jose BP, Sarker AR, Sarmiento-Suárez R, Sarrafzadegan N, Sartorius B, Sarvi S, Sathian B, Satpathy M, Sawant AR, Sawhney M, Saxena S, Sayyah M, Schaeffner E, Schmidt MI, Schneider IJC, Schöttker B, Schutte AE, Schwebel DC, Schwendicke F, Scott JG, Sekerija M, Sepanlou SG, Serván-Mori E, Seyedmousavi S, Shabaninejad H, Shackelford KA, Shafieesabet A, Shahbazi M, Shaheen AA,

Shaikh MA, Shams-Beyranvand M, Shamsi M, Shamsizadeh M, Sharafi K, Sharif M, Sharif-Alhoseini M, Sharma R, She J, Sheikh A, Shi P, Shiferaw MS, Shigematsu M, Shiri R, Shirkoohi R, Shiue I, Shokraneh F, Shrimel MG, Si S, Siabani S, Siddiqi TJ, Sigfusdottir ID, Sigurvinsdottir R, Silberberg DH, Silva DAS, Silva JP, Silva NTD, Silveira DGA, Singh JA, Singh NP, Singh PK, Singh V, Sinha DN, Sliwa K, Smith M, Sobaih BH, Sobhani S, Sobngwi E, Soneji SS, Soofi M, Sorensen RJD, Soriano JB, Soyiri IN, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Starodubov VI, Stathopoulou V, Stein DJ, Steiner C, Stewart LG, Stokes MA, Subart ML, Sudaryanto A, Sufiyani MB, Sur PJ, Sutradhar I, Sykes BL, Sylaja PN, Sylte DO, Szoeki CEI, Tabarés-Seisdedos R, Tabuchi T, Tadakamadla SK, Takahashi K, Tandon N, Tassew SG, Taveira N, Tehrani-Banihashemi A, Tekalign TG, Tekle MG, Temsah MH, Temsah O, Terkawi AS, Teshale MY, Tessema B, Tessema GA, Thankappan KR, Thirunavukkarasu S, Thomas N, Thrift AG, Thurston GD, Tilahun B, To QG, Tobe-Gai R, Tonelli M, Topor-Madry R, Torre AE, Tortajada-Girbés M, Touvier M, Tovani-Palone MR, Tran BX, Tran KB, Tripathi S, Troeger CE, Truelsen TC, Truong NT, Tsadik AG, Tsoi D, Tudor Car L, Tuzcu EM, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Ullah I, Undurraga EA, Updike RL, Usman MS, Uthman OA, Uzun SB, Vaduganathan M, Vaezi A, Vaidya G, Valdez PR, Varavikova E, Vasankari TJ, Venketasubramanian N, Villafaina S, Violante FS, Vladimirov SK, Vlassov V, Vollset SE, Vos T, Wagner GR, Wagnew FS, Waheed Y, Wallin MT, Walson JL, Wang Y, Wang YP, Wassie MM, Weiderpass E, Weintraub RG, Weldegebreal F, Weldegewergs KG, Werdecker A, Werkneh AA, West TE, Westerman R, Whiteford HA, Widecka J, Wilner LB, Wilson S, Winkler AS, Wiysonge CS, Wolfe CDA, Wu S, Wu YC, Wyper GMA, Xavier D, Xu G, Yadgir S, Yadollahpour A, Yahyazadeh Jabbari SH, Yakob B, Yan LL, Yano Y, Yaseri M, Yasin YJ, Yentür GK, Yeshaneh A, Yimer EM, Yip P, Yirsaw BD, Yisma E, Yonemoto N, Yonga G, Yoon SJ, Yotebieng M, Younis MZ, Yousefifard M, Yu C, Zadnik V, Zaidi Z, Zaman SB, Zamani M, Zare Z, Zeleke AJ, Zenebe ZM, Zhang AL, Zhang K, Zhou M, Zodpey S, Zuhlke LJ, Naghavi M, Murray CJL. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England). 2018;392(10159):1736-88.

12. Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, et al. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142(4):782-9.e3.

13. Sinner B, Kirchner GI. Organersatzverfahren - Leberunterstützungsverfahren. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2016;51(09):554-62.

14. Jarczак D, Braun G, Fuhrmann V. [Extracorporeal therapies in hepatic diseases]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017;112(5):444-53.

15. Niederau C. Epidemiologie der Leberzirrhose. *Hepatitis & more*. 2011(1/2011).

16. Riemann JF, Fischbach W, Galle PR, Mössner J. Leberzirrhose - Ätiologie und Risikofaktoren. 2008. In: *Gastroenterologie in Klinik und Praxis* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2008. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-79956>.

17. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*. 2016;95(8):e2877.
18. Schreiner P, Pfisterer D, Kroger A. [Newly diagnosed liver cirrhosis 1]. *Praxis*. 2016;105(8):429-33; 33-4.
19. Gross M. [Liver cirrhosis and the most common complications: diagnosis and treatment]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2015;157 Suppl 1:75-9.
20. Zimmermann HW, Trautwein C. Akut-auf-chronisches Leberversagen. *Der Gastroenterologe*. 2016;11(1):28-33.
21. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37, 37.e1-9.
22. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, et al. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2014;60(1):250-6.
23. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, Amoros A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *Journal of hepatology*. 2014;60(2):275-81.
24. Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, et al. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(1):232-42.
25. Finkenstedt A, Nachbaur K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2013;19(8):879-86.
26. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008;47(4):1401-15.
27. Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP. Akutes Leberversagen. *Dtsch Arztebl International*. 2011;108(42):714-20.
28. Koch A, Trautwein C, Tacke F. [Acute liver failure]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2017;112(4):371-81.

29. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(6):664-9.e2.
30. Wolf G, Schrenck Tv. Das hepatorenale Syndrom: Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*. 2000;97(43):A-2858.
31. Epstein M. Hepatorenal syndrome: emerging perspectives of pathophysiology and therapy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1994;4(10):1735-53.
32. Lionte C, Sorodoc L, Simionescu V. Successful treatment of an adult with *Amanita phalloides*-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Rom J Gastroenterol*. 2005;14(3):267-71.
33. Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, Betz C, Sarrazin C, Bojunga J. Treatment of *Amanita phalloides* intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus(R)). *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. 2012;21(2):171-6.
34. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *The British journal of surgery*. 2010;97(5):744-53.
35. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Annals of internal medicine*. 2002;137(12):947-54.
36. van de Kerkhove MP, Hoekstra R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Clinical application of bioartificial liver support systems. *Annals of surgery*. 2004;240(2):216-30.
37. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgraduate Medical Journal*. 2005;81(953):148-54.
38. Chan AC, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Chan SC, Ng KK, et al. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Hepatology international*. 2009;3(4):571-81.
39. Lekawanvijit S, Kompa AR, Krum H. Protein-bound uremic toxins: a long overlooked culprit in cardiorenal syndrome. *American journal of physiology Renal physiology*. 2016;311(1):F52-62.
40. Moore JK, Love E, Craig DG, Hayes PC, Simpson KJ. Acute kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2013;7(8):701-12.
41. Maiwall R, Sarin SK, Moreau R. Acute kidney injury in acute on chronic liver failure. *Hepatology international*. 2016;10(2):245-57.

42. Shalimar, Acharya SK. Management in acute liver failure. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2015;5(Suppl 1):S104-15.
43. Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis. *International reviews of immunology*. 2014;33(6):498-510.
44. Canabal JM, Kramer DJ. Management of sepsis in patients with liver failure. *Current opinion in critical care*. 2008;14(2):189-97.
45. Fuhrmann V, Krowka M. Hepatopulmonary syndrome. *Journal of hepatology*. 2018;69(3):744-5.
46. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(4):402-14.
47. Brochard L, Abroug F, Brenner M, Broccard AF, Danner RL, Ferrer M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(10):1128-55.
48. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;53(3):397-417.
49. Lepore MJ, Martel AJ. Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma. Methods and results in five patients with acute fulminant hepatic necrosis. *Annals of internal medicine*. 1970;72(2):165-74.
50. Al-Chalabi A, Kreymann B, Langgartner J, Brännler T. Möglichkeiten und Zukunftsperspektiven der Leberersatztherapie: Leberunterstützungstherapien – Wo stehen wir heute? *Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2009;05/2009.
51. Kondrup J, Almdal T, Vilstrup H, Tygstrup N. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *The International journal of artificial organs*. 1992;15(11):669-76.
52. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(4):1217-23.
53. Onodera K, Sakata H, Yonekawa M, Kawamura A. Artificial liver support at present and in the future. *Journal of artificial organs : the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs*. 2006;9(1):17-28.
54. Yamazaki Z, Inoue N. Hepatic assist device, using membrane plasma separator and dialyzer. *Medical progress through technology*. 1987;12(1-2):17-24.

55. Munoz SJ, Ballas SK, Moritz MJ, Martinez J, Friedman LS, Jarrell BE, et al. Perioperative management of fulminant and subfulminant hepatic failure with therapeutic plasmapheresis. *Transplantation proceedings*. 1989;21(3):3535-6.
56. Singer AL, Olthoff KM, Kim H, Rand E, Zamir G, Shaked A. Role of plasmapheresis in the management of acute hepatic failure in children. *Annals of surgery*. 2001;234(3):418-24.
57. Ho DW, Fan ST, To J, Woo YH, Zhang Z, Lau C, et al. Selective plasma filtration for treatment of fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine in a pig model. *Gut*. 2002;50(6):869-76.
58. Li LJ, Liu XL, Xu XW, Sheng GP, Chen Y, Chen YM, et al. Comparison of plasma exchange with different membrane pore sizes in the treatment of severe viral hepatitis. *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*. 2005;9(5):396-401.
59. Komura T, Taniguchi T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Noda T, et al. Efficacy of continuous plasma diafiltration therapy in critical patients with acute liver failure. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(4):782-6.
60. Rozga J, Umehara Y, Trofimenko A, Sadahiro T, Demetriou AA. A novel plasma filtration therapy for hepatic failure: preclinical studies. *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*. 2006;10(2):138-44.
61. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *Journal of clinical apheresis*. 2010;25(3):83-177.
62. V. Schettler, K. de Groot, C. Fassbender, P. Grützmacher, F. Heigl, U. Julius, et al. Standard der Therapeutischen Apherese 2019 der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie e. V. 2019 [29.04.2020]. Available from: <https://www.dgfn.eu/apherese-standard.html>.
63. Seige M, Kreymann B, Jeschke B, Schweigart U, Kopp KF, Classen M. Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. *Transplantation proceedings*. 1999;31(1-2):1371-5.
64. Boonsrirat U, Tiranathanagul K, Srisawat N, Susantitaphong P, Komolmit P, Praditpornsilpa K, et al. Effective bilirubin reduction by single-pass albumin dialysis in liver failure. *Artificial organs*. 2009;33(8):648-53.

65. Sponholz C, Matthes K, Rupp D, Backaus W, Klammt S, Karailieva D, et al. Molecular adsorbent recirculating system and single-pass albumin dialysis in liver failure--a prospective, randomised crossover study. *Critical care (London, England)*. 2016;20:2.
66. Schmuck RB, Nawrot GH, Fikatas P, Reutzel-Selke A, Pratschke J, Sauer IM. Single Pass Albumin Dialysis-A Dose-Finding Study to Define Optimal Albumin Concentration and Dialysate Flow. *Artificial organs*. 2017;41(2):153-61.
67. Churchwell MD, Pasko DA, Smoyer WE, Mueller BA. Enhanced clearance of highly protein-bound drugs by albumin-supplemented dialysate during modeled continuous hemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(1):231-8.
68. Piechota M, Piechota A. An evaluation of the usefulness of single pass albumin dialysis: key role of dialysate flow rate. *Critical care (London, England)*. 2016;20(1):156.
69. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 1993;39(3):M621-5.
70. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artificial organs*. 1993;17(9):809-13.
71. Garcia Martinez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Annals of intensive care*. 2018;8(1):109.
72. Evenepoel P, Maes B, Wilmer A, Nevens F, Fevery J, Kuypers D, et al. Detoxifying capacity and kinetics of the molecular adsorbent recycling system. Contribution of the different inbuilt filters. *Blood purification*. 2003;21(3):244-52.
73. Sauer IM, Goetz M, Steffen I, Walter G, Kehr DC, Schwartlander R, et al. In vitro comparison of the molecular adsorbent recirculation system (MARS) and single-pass albumin dialysis (SPAD). *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;39(5):1408-14.
74. Catalina MV, Barrio J, Anaya F, Salcedo M, Rincon D, Clemente G, et al. Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2003;23 Suppl 3:39-43.
75. Sen S, Mookerjee RP, Cheshire LM, Davies NA, Williams R, Jalan R. Albumin dialysis reduces portal pressure acutely in patients with severe alcoholic hepatitis. *Journal of hepatology*. 2005;43(1):142-8.

76. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Elst IV, Zeegers M, Zaman Z, et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure. *Critical care (London, England)*. 2006;10(4):R108.
77. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(3):1153-62.
78. Gerth HU, Pohlen M, Tholking G, Pavenstadt H, Brand M, Husing-Kabar A, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Critical care medicine*. 2017;45(10):1616-24.
79. Tsipotis E, Shuja A, Jaber BL. Albumin Dialysis for Liver Failure: A Systematic Review. *Advances in chronic kidney disease*. 2015;22(5):382-90.
80. Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2012;58(1):51-9.
81. He GL, Feng L, Duan CY, Hu X, Zhou CJ, Cheng Y, et al. Meta-analysis of survival with the molecular adsorbent recirculating system for liver failure. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(10):17046-54.
82. Dominik A, Stange J, Baumann AK, Pfensig C, Suraj M, Ibrahim B, et al. Targeting Albumin Binding Function as a Therapy Goal in Liver Failure: Development of a Novel Adsorbent for Albumin Dialysis. *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*. 2018;22(2):196-204.
83. Soo E, Sanders A, Heckert K, Vinke T, Schaefer F, Schmitt CP. Comparison of two different modes of molecular adsorbent recycling systems for liver dialysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2016;31(11):2171-4.
84. Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, et al. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artificial organs*. 1999;23(1):81-6.
85. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Hafer C, Haller H, Manns MP, et al. The Prometheus device for extracorporeal support of combined liver and renal failure. *Blood purification*. 2005;23(4):298-302.
86. Rifai K, Hafer C, Rosenau J, Athmann C, Haller H, Peter Manns M, et al. Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2006;41(10):1212-7.

87. Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, Hoylaerts MF, Bammens B, Wilmer A, et al. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007;7(9):2195-9.
88. Rifai K, Krisper P, Kribben A, Herget-Rosenthal S. Coagulation and fractionated plasma separation and adsorption. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(9):1959-60.
89. Lee KC, Baker LA, Stanzani G, Alibhai H, Chang YM, Jimenez Palacios C, et al. Extracorporeal liver assist device to exchange albumin and remove endotoxin in acute liver failure: Results of a pivotal pre-clinical study. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):634-42.
90. Liu ZX, Kaplowitz N. Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2006;2(4):493-503.
91. Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(1):8-20.
92. Su GL, Hoesel LM, Bayliss J, Hemmila MR, Wang SC. Lipopolysaccharide binding protein inhibitory peptide protects against acetaminophen-induced hepatotoxicity. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2010;299(6):G1319-25.
93. Al-Chalabi A, Matevossian E, AK VT, Luppia P, Neiss A, Schuster T, et al. Evaluation of the Hepa Wash(R) treatment in pigs with acute liver failure. *BMC gastroenterology*. 2013;13:83.
94. Perez Ruiz de Garibay A, Ende-Schneider B, Kreymann B. ADVOS ahmt die Nierenkompensation des Körpers für die Behandlung der respiratorischen Azidose nach: In-vitro-Demonstration 2018.
95. Perez Ruiz de Garibay A, Ende-Schneider B, Kreymann B. 36th Vicenza Course on AKI & CRRT: ADVOS Reverses Metabolic Acidosis Without Elevating pCO₂: Proof of Concept In Vitro. *Blood purification*. 2018;46(3):163-86.
96. Perez Ruiz de Garibay A, Honigschnabel J, Kreymann B. 36th Vicenza Course on AKI & CRRT: The ADVOS Device: Albumin Dialysis Based Approach for Significant and Continuous Removal of Water Soluble and Protein Bound Toxins Even at Low Blood Flows Blood purification. 2018;46(3):163-86.
97. Perez Ruiz De Garibay A, Honigschnabel J, Kreyman B. The ADVOS device. Albumin dialysis based approach for significant and continuous removal of water soluble and protein bound toxins even at low blood flows 2018.

98. Al-Chalabi A, Matevossian E, von Thaden A, Schreiber C, Radermacher P, Huber W, et al. Evaluation of an ADVanced Organ Support (ADVOS) system in a two-hit porcine model of liver failure plus endotoxemia. *Intensive care medicine experimental*. 2017;5(1):31.
99. Fuhrmann V, Weber T, Roedl K, Tariparast A, Jarczak D, Kluwe J, et al. Erfahrungen mit Advanced organ support (ADVOS) bei Patienten mit Multiorganversagen 2018. Available from: http://react-profile.org/ebook/DIVI_2018_Abstractbuch/.
100. Huber W, Henschel B, Schmid R, Al-Chalabi A. First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis. *BMC gastroenterology*. 2017;17(1):32.
101. Perez Ruiz de Garibay A, Kellum JA, Honigschnabel J, Kreymann B. Respiratory and metabolic acidosis correction with the ADVanced Organ Support system. *Intensive care medicine experimental*. 2019;7(1):56.
102. Huber W, Ruiz de Garibay AP. Options in extracorporeal support of multiple organ failure. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2020.
103. Huber W, Gravanis D, Straßer M, Kutschborski C. Das ADVOS Verfahren in Theorie und Praxis. 11 Dreiländer-Kongress Nephrologische Pflege; 16.11.2018; Konstanz.
104. ADVOS Indikationen 2019 [cited 2019 09.11.2019]. Available from: <https://www.advitos.com/indikationen/>.
105. [06.08.2019]. ADVOS multi; Fotografie des Geräts; STÖCKER Fotodesign. Available from: https://www.advitos.com/advos-multi_das-geraet/.
106. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(2):285-96.
107. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *The New England journal of medicine*. 2007;357(13):1316-25.
108. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Current biology : CB*. 2017;27(21):R1147-r51.
109. Perez Ruiz De Garibay A, Ende-Schneider B, Schreiber C, Kreymann B. Advanced Organ Support (ADVOS) based on albumin dialysis, a new method for CO2 removal and pH stabilization 2017.

110. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34(1):42-8.
111. Perez Ruiz De Garibay A, Ende-Schneider B, Schreiber C, Kreyman B. Combined removal of 4.5 mol/day of protons and protein bound and water soluble substances in an ex vivo model for metabolic acidosis using an Advanced Organ Support (ADVOS) system based on albumin dialysis2017.
112. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus versus molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. *Artificial organs*. 2006;30(4):276-84.
113. Rutter K, Horvatits T, Drolz A, Roedl K, Siedler S, Kluge S, et al. Akutes Leberversagen. *Wiener klinisches Magazin*. 2019;22(1):38-47.
114. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. *The Journal of clinical investigation*. 1969;48(11):2176-90.
115. 15.3 Nierenersatztherapie auf der Intensivstation: kontinuierliche und intermittierende Verfahren. 2008. In: *Nephrologie* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-16602>.
116. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;33(2):464-70.
117. Modest VE, Butterworth JFt. Effect of pH and lidocaine on beta-adrenergic receptor binding. Interaction during resuscitation? *Chest*. 1995;108(5):1373-9.
118. Mehta G, Mookerjee RP, Sharma V, Jalan R. Systemic inflammation is associated with increased intrahepatic resistance and mortality in alcohol-related acute-on-chronic liver failure. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(3):724-34.
119. Joyce W, Axelsson M, Wang T. Autoregulation of cardiac output is overcome by adrenergic stimulation in the anaconda heart. *The Journal of experimental biology*. 2017;220(Pt 3):336-40.
120. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, et al. Prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Journal of hepatology*. 2003;39(6):984-90.

121. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
122. Daugirdas JT, Bernardo AA. Hemodialysis effect on platelet count and function and hemodialysis-associated thrombocytopenia. *Kidney international*. 2012;82(2):147-57.
123. 40 Thrombozyten- und Leukozytendysfunktion bei Urämie. 2004. In: *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 6., vollständig neu bearbeitete Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-27462>.
124. Klingele M, Brodmann D. Einführung in die Nephrologie und Nierenersatzverfahren: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017 [23.06.2019]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783662545829>.

8 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater bedanken, der mir die Möglichkeit bot diese Arbeit unter seiner Aufsicht und Unterstützung an der Universitätsmedizin Mainz durchzuführen. Vielen Dank für die Betreuung, die Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Mein Dank gilt auch meiner Familie, die mir ein Studium und damit auch das Schreiben dieser Arbeit ermöglicht hat. Euer Zuspruch und eure Unterstützung haben mir nicht nur während der Studienzeit geholfen und mich schließlich bis zu dem Punkt gebracht, an dem ich jetzt bin.

Ein ganz großes Dankeschön möchte ich besonders auch an Christian richten. Auf deine Hilfe -egal ob es um das Studium ging oder nicht- konnte ich mich in den letzten Jahren stets verlassen. Du hast es geschafft mich immer wieder neu zu motivieren und standest mir mit Rat und Tat zur Seite.

Vielen lieben Dank auch an meine Freunde, die nicht nur meine Promotion, sondern auch meine ganze Studienzeit begleitet und dadurch so manche Klausurenphase angenehmer gestaltet haben. Ohne euch wäre diese Zeit garantiert nur halb so amüsant geworden.

