

A. El Banayosy
D. Cobaugh
A. Pauly
L. Kizner
R. Körfer

Albumindialyse bei Patienten mit sekundärem Leberversagen nach kardiogenem Schock

MARS albumindialysis in patients with hypoxic liver failure due to cardiogenic shock

► **Abstract** The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) has been proven to prolong survival in patients with acute on chronic liver failure. MARS is a liver support therapy that is based on a modified dialysis using an albumin-containing dialysate, which is recirculated and on-line perfused through charcoal and anion exchanger columns. It allows the selective removal of albumin-bound substances from the blood.

Despite advances in medical therapy and technology, the prognosis of patients with cardiogenic shock remains poor. Mortality rates are as high as 80%, often due to persistent multiple organ failure. To find out whether patients with hypoxic liver failure following cardiogenic shock after cardiac surgery might benefit from MARS, we performed a prospective, randomized, controlled, single center study. The primary objective was to prove that MARS improves survival during ICU stay.

A total of 40 patients were included between 8/00 and 6/02; 20 patients in the MARS group (M) and 20 in the standard therapy group without MARS treatment (ST). All had bilirubin levels > 8 mg/dl. Both groups had a similar risk profile. The M patients received MARS for 3 consecutive days – if bilirubin was still > 6 mg/dl afterwards, MARS was continued. The ST group received conventional therapy. For ethical reasons, ST patients with increasing bilirubin levels > 15 mg/dl later received MARS treatments (SM, n = 13). **Results** We had 8 ICU survivors in the M group (40%) (n = 20), compared to 1 (14.3%; p = 0.438) in the group never treated with MARS (n = 7). We conclude that despite the limited number of patients included

in this analysis, MARS can be recommended for patients with acute, hypoxic liver failure as it can prolong survival. Further studies in similar patient cohorts are needed to verify these findings.

► **Key words** Cardiogenic shock – hypoxic liver failure – survival – albumindialysis

► **Zusammenfassung** Die MARS-Lebertherapie (Molecular Adsorbent Recirculating System) konnte zeigen, dass das Überleben von Patienten mit einer akuten Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung durch den Einsatz der Therapie verlängert wird. MARS ist eine extrakorporale Behandlung, bei der als Dialysat Humanalbumin verwendet wird und die so albumingebundene Substanzen aus dem Blut entfernen kann. Das Albumin wird über in einem geschlossenen Kreislauf über Aktivkohle- und Anionenadsorber geleitet und so für eine kontinuierliche Behandlung gereinigt.

Trotz der Fortschritte der Technologie und der modernen Intensivtherapie, ist die Überlebensprognose von Patienten mit kardiogenem Schock schlecht. Die Mortalitätsrate beträgt bis zu 80%, häufig bedingt durch anhaltendes Multiorganversagen. Um herauszufinden, ob diese Patienten

Eingegangen: 1. Juni 2006
Akzeptiert: 4. August 2006

Dr. Aly El Banayosy (✉)
D. Cobaugh · L. Kizner · R. Körfer
Abteilung für Thorax-
und Kardiovaskularchirurgie
Herzzentrum NRW
Ruhr Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen, Germany
Tel.: +49-5731/97-1353
Fax: +49-5731/97-2170
E-Mail: abanayosy@hdz-nrw.de

Dr. Andreas Pauly
Dr. Pauly Consulting
Böttgerstr. 1c
20148 Hamburg

ten mit hypoxischem Leberversagen nach Herzoperationen von MARS profitieren, wurde eine prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie durchgeführt. Als primäres Zielkriterium galt das Überleben auf der Intensivstation.

Im Zeitraum von 8/00 bis 6/02 wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen; 20 in die MARS-Gruppe (M) und 20 in die Gruppe mit Standardtherapie (ST). Alle wiesen Bilirubinspiegel > 8 mg/dl auf. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich bei Einschluss keine wesentlichen Unterschiede.

Die M-Gruppe wurde an 3 aufeinander folgenden Tagen mit MARS behandelt. Wenn danach die Bilirubinspiegel > 6 mg/dl waren, wurde MARS fortgesetzt. Die ST-Gruppe erhielt intensivmedizinische Standardtherapie. ST-Patienten mit weiter ansteigendem Bilirubin > 15 mg/dl erhielten aus ethischen Gründen später MARS (SM Gruppe; $n = 13$). *Ergebnisse* In der M-Gruppe ($n = 20$) gab es 8 Überlebende (40%) auf der Intensivstation, in der Gruppe der Patienten, die niemals mit MARS (KM) behandelt wurden ($n = 7$)

nur einen Überlebenden (14,3%) ($p = 0,438$). Trotz der geringen Anzahl von Patienten in dieser Analyse, kann MARS empfohlen werden für die Therapie von akutem hypoxischem Leberversagen, da die Therapie lebensverlängernd sein kann. Weitere Studien sind nötig um diese Ergebnisse zu verifizieren.

► Schlüsselwörter

Kardiogener Schock – hypoxisches Leberversagen – Albumindialyse – Überleben

Einleitung

Der kardiogene Schock führt bei den Patienten häufig nachfolgend zu multiplen Organversagen. Im Multiorganversagen bewirkt besonders das Leberversagen eine endogene Intoxikation, die zu Zellapoptose und Nekrose und dadurch zu weiterer Leberschädigung führt. Medikamentöse Standardtherapie in Verbindung mit anderen aktuellen Behandlungsmöglichkeiten, wie die Herstellung adäquater Kreislaufverhältnisse durch intraaortale Ballonpumpen (IABP – intraaortic balloon counter-pulsation) oder sogar ein mechanisches Kreislaufunterstützungssystem (MCSS – mechanical circulatory support systems) in Verbindung mit Dialyse oder Hämofiltration, sind oftmals nicht ausreichend um eine Regeneration der geschädigten Leber zu erreichen.

Die MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) Lebertherapie wurde an der Universität Rostock entwickelt. Bei dieser Therapie werden mittels extrakorporalem Verfahren Patienten behandelt, die unter verschiedenen Formen des Leberversagens leiden. Dabei kann es sich sowohl um ein akutes Leberversagen, als auch um die Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung handeln. In verschiedenen klinischen Studien konnte eine lebensverlängernde Wirksamkeit der MARS®-Therapie bei Patienten mit akuter Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung gezeigt werden [1, 15, 16].

Beim Leberversagen akkumulieren im Blut lipophile, proteingebundene Toxine aufgrund der unzureichenden Entgiftung durch die Leber. Durch das MARS®-System wird die herkömmliche extrakorporale Nierenersatztherapie mit der Möglichkeit der Entfernung proteingebundener Substanzen kombiniert. Unter der MARS®-Therapie werden die Toxine kon-

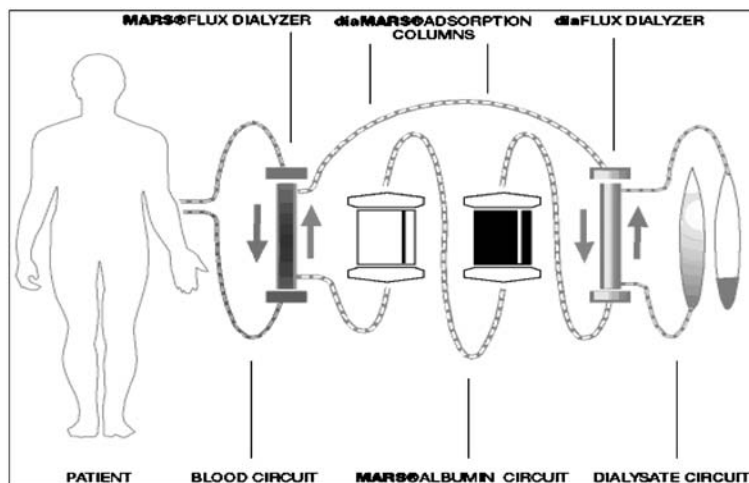
tinuierlich über eine Spezialmembran in ein Albumindialysat transportiert und damit aus dem Blut entfernt. Dieses Albumindialysat zirkuliert und wird über zwei Adsorber zum wiederholten Toxintransport aufgereinigt. Kleine und mittlere, sowohl wasserlösliche, als auch proteingebundene Toxine können so aus dem Blut entfernt werden. Moleküle einer Größe von mehr als 50 kDalton passieren die Membran nicht.

Neben der Entfernung stark Albumin-gebundener Moleküle, wie Bilirubin, Gallensäuren, Phenole und anderer, werden auch wasserlösliche Substanzen, wie Ammoniak, Kreatinin und Harnstoff eliminiert. Darüber hinaus können auch Albumin-gebundene Entzündungsmediatoren, wie TNF-alpha oder IL-6, entfernt werden, wie gezeigt bei Patienten mit Multiorganversagen [2–4, 10, 11].

Patienten und Methoden

Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten, die mit der Diagnose kardiogener Schock nach Herzoperation auf die Intensivstation eingeliefert wurden. Kardiogener Schock wurde definiert als anhaltender niedriger kardialer Auswurf ($CI < 1,8$ L/min/m²) trotz Verabreichung mindestens zwei unterschiedlicher Katecholamine in hoher Dosierung und/oder Gebrauch einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Die Patienten wiesen Zeichen des akuten, hypoxischen Leberversagens auf, aber keine zugrunde liegende chronische Lebererkrankung. Die Blutspiegel für Gesamtbilirubin mussten 8 mg/dl oder höher betragen. Ausschlusskriterien waren chronisches Nierenversagen, chronische Lebererkrankungen und Anzeichen einer Sepsis, nachgewiesen durch eine Körpertemperatur $> 38,5$ °C, Leukozytose $> 12\,500/\text{mm}^3$, positive Blutkulturen und hyperdynamie Kreislaufverhältnisse bei Aufnahme.

Abb. 1 Schematische Darstellung des MARS



Zwischen August 2000 und Juni 2002 wurden 40 konsekutive Patienten der Intensivstation der Abteilung für Herz- Thoraxchirurgie des Herzzentrums Bad Oeynhausen, die die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen, in die Studie eingeschlossen und randomisiert zu entweder intensivmedizinischer Standardtherapie (ST) oder Standardtherapie mit zusätzlichen MARS-Behandlungen (MARS-Gruppe [M]). Bei ST-Patienten, die unter Standardtherapie ein weiteres Ansteigen der Serum Bilirubinwerte über 15 mg/dl aufwiesen wurde aus ethischen Gründen ein ‚Crossover‘ zur MARS-Behandlung (später-MARS-Gruppe [SM]) vorgenommen.

Die MARS-Therapie wurde nach Studieneinschluss an drei aufeinander folgenden Tagen über 8 Stunden durchgeführt. Konnten die Bilirubinwerte nach diesen drei Behandlungen nicht unter 6 mg/dl gesenkt werden, wurden die MARS-Behandlungen an den nächsten Tagen fortgesetzt.

Die Patienten der Standardtherapie-Gruppe (ST) erhielten CVVH (continuous veno-venous hemofiltration), bei Ansteigen der Bilirubinwerte über 15 mg/dl MARS-Behandlungen nach dem Schema der MARS-Gruppe.

Primäres Zielkriterium der Studie war die Überlebenszeit der Patienten auf der Intensivstation. Sekundäre Zielkriterien waren die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation und die Beatmungsdauer.

Die MARS-Therapie

MARS ist eine Leberunterstützungstherapie, die auf einer extrakorporalen Hämodiafiltrations-Methode beruht, die ein Albumin-haltiges Dialysat verwendet, das die Entfernung Albumin-gebundener Substanzen

aus dem Patientenplasma ermöglicht [3, 5]. Das Albumin wird dabei in einem Kreislauf zwischen Blut- und Filtrationskreislauf über Adsorbern rezirkuliert.

Benötigt wird ein Standard Dialyse- oder CVVH-Gerät. In dieser Studie wurde das AK 10 IC Hämodiafiltrations-Gerät der Firma Gambro AB für alle Patienten verwendet. Zusätzlich zum Überwachen und Anreiben des geschlossenen Albuminkreislaufs wurde der MARS Monitor der Firma Teraklin AG angeschlossen.

Für den veno-venösen Zugang wurden alle Patienten mit einem Doppellumen-Shaldon-Katheter (11 F) versorgt. Um Clotting in dem extrakorporalen Kreislauf zu vermeiden wurde Heparin intravenös verabreicht mit dem Ziel eine ACT von 150–180 s zu erreichen. Der Blutkreislauf wurde von der Rollpumpe der CVVH-Maschine mit einem Volumen von 150 ml/min angetrieben und durch eine nicht Albumin-permeable Membran eines High-flux-Filters (MARSFlux 2.1; Gambro) geleitet. Der geschlossene Dialysatkreislauf mit 20%igen Albumin wurde durch die Rollpumpe des MARS-Monitors mit einer Flow-Rate von 150 ml/min angetrieben und durch den Dialysator gepumpt. Das Albumindialysat wurde im Folgenden aufgereinigt durch Dialyse gegen einen Bicarbonatpuffer und anschließend über Aktivkohle-Adsorber und einen Anionen-Adsorber geleitet, um die aus dem Blut aufgenommenen albumingebundenen Schadstoffe zu binden.

Statistische Auswertung

Die Ergebnisse werden getrennt nach den 3 im nächsten Abschnitt genannten Gruppen deskriptiv dargestellt. Die Ergebnisse der MARS-Gruppe (M)

und der kein-MARS-Gruppe (KM) werden inferenzstatistisch miteinander verglichen.

Um zu prüfen, ob es zwischen diesen beiden Gruppen signifikante Unterschiede gibt, wurde – je nach Skalenniveau – der asymptotische Chi²-Test bzw. der asymptotische Mann-Whitney-U-Test eingesetzt: ein Test gilt hier als signifikant, wenn der empirische p-Wert kleiner als $\alpha=0,05$ ist (ohne α -Adjustierung wegen multiplen Testens).

Ergebnisse

In der Zeit vom 1. August 2000 bis zum 24. Juni 2002 wurden 40 Patienten der Intensivstation der Abteilung für Herz-Thoraxchirurgie des Herzzentrums Bad Oeynhausen, die die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 20 Patienten in die MARS (M)-Gruppe randomisiert und 20 in die Standardtherapie-(ST)-Gruppe. 13 Patienten der ST-Gruppe erhielten aufgrund weiter ansteigender Bilirubinwerte im Verlauf aus ethischen Gründen MARS-Behandlungen (später-MARS-[SM]-Gruppe). Da durch dieses Vorgehen in der ST-Gruppe [wie randomisiert] sowohl Patienten enthalten sind, die tatsächlich – wie geplant – nie MARS erhielten, als auch solche, die später MARS erhielten, erschien es sinnvoll eine Auswertung nach folgenden drei Gruppen zu machen: zu MARS randomisiert, und mindestens 1 MARS-Therapie erhalten (M-Gruppe, N=20), zur Standard-Therapie (ST) randomisiert und – wie geplant – keine MARS-Behandlung erhalten (KM-Gruppe, N=7) und zur Standard-Therapie (ST) randomisiert, aber später wegen eines Bilirubin-Anstiegs mindestens 1 MARS Behandlung erhalten (SM-Gruppe, N=13).

Im Fokus der folgenden Ausführungen steht der Vergleich der M-Gruppe mit der KM-Gruppe; die Daten der SM-Gruppe werden primär der Vollständigkeit halber präsentiert.

Von den insgesamt 27 Patienten dieser beiden Gruppen waren 9 weiblich (33,3%) und 18 männlich (66,7%; kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen). Das mittlere Alter lag in der M-Gruppe bei $59,05 \pm 15,74$ Jahren, in der KM-Gruppe bei $65,29 \pm 13,38$ Jahren (kein signifikanter Gruppenunterschied). Auch bzgl. der übrigen vor Operation und kardiogenem Schock ermittelten Parameter (siehe Tab. 1) zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bis auf den Parameter LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion): hier zeigten die Patienten der M-Gruppe im Mittel signifikant niedrigere Werte ($41,06 \pm 24,00\%$) als die Patienten der KM-Gruppe ($71,75 \pm 14,08\%$) ($p=0,038$).

Hinsichtlich der Operationsdiagnosen und der präoperativ erhobenen Laborparameter und hämo-

dynamischen Messwerte ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Tab. 2 und 3)

Innerhalb der ersten 14 Tage nach Studieneinschluss lag in der M-Gruppe die Anzahl der im einzelnen durchgeführten und dokumentierten MARS-Behandlungen zwischen 1 und 14 – in den Fällen mit sehr wenigen MARS-Behandlungen war in der Regel ein vorzeitiger Tod der Grund für die Beendigung der MARS-Behandlung. In etlichen Fällen wurden aber auch über Tag 14 hinaus MARS-Behandlungen durchgeführt, die aber nicht im Einzelnen dokumentiert wurden: insgesamt liegt die Anzahl der MARS-Behandlungen zwischen 1 und 54. In der KM-Gruppe wurden per definitionem keine MARS-Behandlungen durchgeführt.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden sich bei der PTT, beim Quick Wert, bei den Fibrin-Spaltprodukten, bei AT III, bei BUN, bei Kreatinin, bei Bilirubin (gesamt und direkt), bei der alk. Phosphatase und der LDH zu verschiedenen Zeitpunkten zwischen Tag 0 und Tag 14.

Betrachtet man das Hauptzielkriterium, Überleben auf der Intensivstation (ICU; Tab. 5), so zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,438$): lebend von der ICU entlassen wurden 8 der 20 M-Patienten (40%) und einer der 7 KM-Patienten (14,3%).

Nach 28 Tagen (teilweise noch auf der ICU) lebten noch 13 der M-Patienten (65%) und ein KM-Patient (14,3%; $p=0,061$). Nach 3 Monaten (teilweise noch auf der ICU) lebten noch 7 der M-Patienten (35%) und ein KM-Patient (14,3%; $p=0,581$). Im Durchschnitt verstarben die M-Patienten nach $109,4 \pm 224,38$ Tagen, die KM-Patienten nach $6,50 \pm 2,43$ Tagen.

Im Durchschnitt lag die Verweildauer auf der Intensivstation der M-Gruppe bei $39,90 \pm 61,76$ Tagen und in der KM-Gruppe bei $14,14 \pm 20,36$ Tagen; die kürzere Zeit in der KM-Gruppe ist in 6 von 7 Fällen durch das Versterben der Patienten begründet. Weiterhin hatte ein Patient der MARS-Gruppe ein Kunstherz erhalten und verweilte zur Überwachung 219 Tage auf der Intensivstation. – Die ICU-Verweildauer scheint daher hier kein sinnvoller Parameter zur Beurteilung der Effektivität der Therapie zu sein.

Während die Einbeziehung der Verlaufsdaten der ‚später‘ mit MARS behandelten Patienten (SM) in die Ergebnisse der nicht zu MARS, sondern zur Standardtherapie (ST) randomisierten Patienten wenig sinnvoll erschien, macht der Vergleich der Überlebensraten der mindestens einmal mit MARS behandelten Patienten (N=33; M+SM) mit den nicht mit MARS (KM) behandelten Patienten (N=7) durchaus Sinn, wenn es sich hierbei auch nicht um den Vergleich randomisierter Gruppen handelt. Bei den mindestens einmal mit MARS (wie randomisiert

Tab. 1 Patienten-Profil vor Operation und kardiogenem Schock

Gruppe	MARS (M)		Kein MARS (KM)		Später MARS (SM)	
	N	%	N	%	N	%
Geschlecht	20	100,00	7	100,00	13	100,00
weibl.	5	25,00	4	57,14	2	15,38
männl.	15	75,00	3	42,86	11	84,62
Diagnose	20	100,00	7	100,00	13	100,00
KHK	8	40,00	6	85,71	9	69,23
KV	3	15,00	1	14,28	0	0,00
KHK+KV	2	10,00	0	0,00	1	7,69
Dilat. Kardiomyopathie	6	30,00	0	0,00	2	15,38
Sonstiges	1	5,00	0	0,00	1	7,69

Gruppe	MARS (M)			Kein MARS (KM)			Später MARS (SM)		
	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW
Alter (Jahre)	20	59,05	15,74	7	65,29	13,38	13	60,77	11,78
Größe (cm)	19	173,84	11,02	7	166,86	12,77	13	176,46	10,81
Gewicht (kg)	18	73,18	15,12	7	78,43	5,35	12	74,58	8,15
Körperoberfläche m ²	19	1,86	0,21	7	1,87	0,15	13	1,90	0,15
LVEDD mm	13	52,85	23,28	2	35,00	14,14	9	54,22	26,64
LVEF %	16	41,06	24,00	4	71,75	14,80	9	33,89	19,70
Leukozyten G/l	20	12,19	10,17	7	11,34	6,96	13	12,63	4,67
Thrombozyten G/l	20	209,15	82,64	7	213,43	102,98	13	156,31	92,92
PTT	20	59,60	51,84	7	51,29	42,58	12	53,58	48,02
Quick %	20	57,50	33,74	7	90,29	12,71	13	58,00	31,68
BUN mg/dl	20	88,20	52,36	7	88,57	69,53	13	84,46	61,74
Kreatinin mg/dl	20	1,61	0,69	7	1,55	0,55	13	1,72	0,89
Bilirubin ges. mg/dl	18	1,62	1,53	7	1,31	1,16	11	2,52	2,71
GOT U/l	19	22,89	28,86	7	58,86	73,68	10	608,30	1576,69
GPT U/l	19	24,47	29,19	7	42,00	44,11	10	574,80	1553,60
GGT U/l	17	43,88	42,51	7	30,57	35,67	10	51,30	40,17
GLDH U/l	10	5,01	8,38	4	14,60	24,55	8	169,90	365,47
CHE U/l	16	3688,75	1676,91	5	4580,00	1203,81	10	3105,80	1672,77
A-HBDH U/l	2	136,50	14,85	4	231,25	136,75	5	593,80	618,61

U-Tests nicht signifikant zwischen der M- und KM-Gruppe für alle Parameter bis auf LVEF
 Abkürzungen: GOT/AST U/l Aspartate aminotransferase; GGT U/l Gamma Glutamyltransferase; GPT/ALT U/l Alanine aminotransferase; GLDH U/l Glutamat Dehydrogenase; CHE U/l Cholinesterase; A-HBDH U/l α -Hydroxybutyratdehydrogenase; BUN mg/dl Blood Urea Nitrogen; PTT s Partial Thromboplastin Time

Tab. 2 Operative Prozeduren und Operationsparameter

Gruppe	MARS (M)		Kein MARS (KM)		Später MARS (SM)	
	N	%	N	%	N	%
Operation	20	100,00	7	100,00	13	100,00
ACB	4	20,00	1	14,29	1	7,69
KE	3	15,00	1	14,29	2	15,38
ACB+KE	2	10,00	2	28,57	1	7,69
VAD	10	50,00	0	0,00	1	7,69
Ventrikelteilresektion	1	5,00	0	0,00	0	0,00

Gruppe	MARS (M)			Kein MARS (KM)			Später MARS (SM)		
	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW
Tage ab OP (Beatmung)	20	8,55	5,38	7	9,14	2,48	13	12,54	3,84
OP-Zeit (Min)	20	285,90	131,54	7	189,14	21,07	11	269,27	88,01
HLM = Dauer der extrakorporalen Zirkulation (Min)	19	137,00	85,42	7	115,71	26,81	11	150,55	58,04

Tab. 3 Patienten Charakteristika zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

Gruppe	MARS (M)			Kein MARS			Später MARS			
	Variable	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW
Labor										
Leukozyten G/l	20	16,51	8,41	7	13,74	7,54	13	11,18	3,11	
Thrombozyten G/l	20	63,15	63,15	7	53,57	21,24	13	93,08	102,56	
PTT	20	41,05	9,61	7	35,00	8,23	13	38,92	9,14	
Quick %	20	62,45	25,52	7	87,00	23,46	13	67,77	29,18	
Fibr. Spaltpr. µg/ml	6	13,33	9,33	2	6,00	1,41	4	18,25	14,71	
Antithrombin III %	19	59,58	16,70	7	68,57	13,90	13	62,92	10,84	
BUN mg/dl	20	84,60	49,07	7	87,00	28,17	13	86,31	52,03	
Kreatinin mg/dl	20	2,07	0,79	7	2,15	0,50	13	2,10	0,82	
Bilirubin ges. mg/dl	20	10,89	2,05	7	11,16	2,89	13	10,09	1,75	
Bilirubin dir. mg/dl	20	8,06	1,61	7	8,20	2,75	13	7,54	1,39	
GOT U/l	20	95,40	101,78	7	107,43	65,32	12	130,67	136,51	
GPT U/l	20	50,45	99,14	7	24,43	16,66	13	67,31	91,87	
GGT U/l	20	41,60	43,54	7	30,57	24,17	13	28,62	18,70	
Alk.Phosphatase U/l	20	154,55	72,84	7	119,86	33,23	13	118,54	39,03	
GLDH U/l	20	19,19	48,36	7	45,84	69,12	13	41,77	93,42	
CHE U/l	19	3039,58	733,67	7	3422,86	957,27	13	2935,23	1253,60	
LDH U/l	19	989,05	620,06	7	1194,43	513,36	13	1318,77	693,17	
A-HBDH U/l	12	516,58	384,21	5	745,20	304,59	8	686,75	313,35	
PFHB mg/dl	18	20,11	21,96	6	20,33	15,00	12	14,83	15,00	
IL-6 pg/ml	3	143,00	164,10	2	202,50	9,19	4	244,50	118,12	
IL-8 pg/ml	3	49,33	21,39	2	39,50	3,54	4	128,00	60,12	
Hämodynamik										
ZVD mm HG	19	16,32	4,11	6	14,67	1,86	12	13,92	3,75	
PCW mm HG	7	15,36	2,43	3	17,83	1,44	6	14,17	3,43	
HZV l/min	16	4,88	0,89	7	4,57	1,13	11	4,55	0,82	
SVR dyne.s cm ⁻⁵	7	860,18	167,13	3	852,50	150,02	6	1222,33	513,77	
PVR dyne.s cm ⁻⁵	7	233,43	103,90	3	167,33	52,54	6	292,17	150,46	
MAP mm HG	19	70,17	13,20	7	69,43	9,80	13	76,79	10,43	
CI l/min/m ²	7	2,76	0,43	3	2,70	0,36	6	2,73	0,10	

oder später = M+SM) behandelten Patienten lag das ICU-Überleben bei 42,42% versus 14,3% ($p=0,334$), das 14-Tages-Überleben bei 78,79% versus 14,29% ($p=0,004$), das 28-Tages-Überleben bei 72,73% versus 14,29% ($p=0,013$) und das 3-Monats-Überleben bei 37,5% versus 14,29% ($p=0,441$).

Diskussion

Die Überlebensprognose von Patienten mit kardiogenem Schock ist trotz der Fortschritte der modernen Intensivtherapie immer noch gering [6–9]. Obwohl ein Teil der Patienten nach der Behandlung den kardiogenen Schock überleben, stirbt jedoch eine große Anzahl der Patienten durch das Auftreten von persistierendem Multiorganversagen. Diese Patienten bildeten die Zielgruppe für die vorliegende Studie. Im Multiorganversagen ist ein multifaktorieller Therapieansatz nötig; so kann beim Nierenversagen die kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH)

eingesetzt werden, für das Lungenversagen die Beatmung und für die Herzinsuffizienz Katecholamine und Kreislaufunterstützungssysteme. Doch gerade die Wiederherstellung einer adäquaten Leberfunktion bereitet häufig Probleme und limitiert den Erfolg der Therapie. Bislang fehlte eine adäquate Leberersatztherapie. Normale Dialyse oder CVVH eliminieren albumingebundene Substanzen wie TNF alpha oder IL-6 nicht aus dem Blut [4]. Mit der MARS Therapie, einer modifizierten Dialysemethode, können jedoch sowohl wasserlösliche, als auch albumingebundene Toxine entfernt werden. Die schnelle Entfernung dieser toxischen Substanzen kann helfen, dass sich die Leber bei den kritisch kranken Patienten wieder erholt [11]. Dies kann somit dazu führen, dass MARS die hohe Mortalität reduziert.

Der zugrunde liegende Mechanismus des Multiorganversagens ist noch weitgehend unklar, ebenso die pathophysiologischen Vorgänge, die zum Leberversagen führen. Während des Leberversagens akkumulieren toxische Substanzen, die nicht mehr über die Galle ausgeschieden werden können. Die meisten

Tab. 4 Verlauf ausgewählter Laborparameter bis zu Tag T04 nach Studienstart (T00)

Gruppe ZP Variable	MARS (M)			Kein MARS (KM)			Später MARS (SM)		
	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW	N	MW	STDABW
As observed									
T00 Thrombozyten G/l	20	63,15	32,37	7	53,57	21,24	13	93,08	102,56
T01 Thrombozyten G/l	19	54,16	28,60	7	54,14	24,09	13	57,62	19,45
T02 Thrombozyten G/l	18	60,06	33,16	7	67,71	34,18	13	73,31	24,53
T03 Thrombozyten G/l	16	80,44	41,50	7	61,57	37,15	13	72,23	31,69
T04 Thrombozyten G/l	16	93,25	52,44	4	69,00	30,74	13	95,31	42,58
LOCF									
T00 Thrombozyten G/l	20	63,15	32,37	7	53,57	21,24	13	93,08	102,56
T01 Thrombozyten G/l	20	54,60	27,90	7	54,14	24,09	13	57,62	19,45
T02 Thrombozyten G/l	20	59,05	31,80	7	67,71	34,18	13	73,31	24,53
T03 Thrombozyten G/l	20	73,85	40,34	7	61,57	37,15	13	72,23	31,69
T04 Thrombozyten G/l	20	84,10	51,07	7	60,28	26,10	13	95,31	42,58
Abs. Veränderung	20	20,95	52,52	7	67,14	25,63	13	2,23	97,59
As observed									
T00 Quick %	20	62,45	25,52	7	87,00	23,46	13	67,77	29,18
T01 Quick %	19	63,16	30,15	7	85,14	29,33	13	70,38	27,16
T02 Quick %	18	68,17	32,36	7	83,57	29,72	13	71,62	31,26
T03 Quick %	16	70,06	31,82	7	82,71	26,54	13	70,62	29,71
T04 Quick %	16	70,06	29,89	4	67,25	36,76	13	64,77	30,00
LOCF									
T00 Quick %	20	62,45	25,52	7	87,00	23,46	13	67,77	29,18
T01 Quick %	20	63,05	29,35	7	85,14	29,33	13	70,38	27,16
T02 Quick %	20	68,40	30,77	7	83,57	29,72	13	71,62	31,26
T03 Quick %	20	68,70	30,59	7	82,71	26,54	13	70,62	29,71
T04 Quick %	20	68,70	29,01	7	78,86	30,12	13	64,77	30,00
Abs. Veränderung	20	6,25	23,01	7	-8,14	17,41	13	-3,00	30,07
As observed									
T00 PTT sek.	20	41,05	9,61	7	35,00	8,23	13	38,92	9,14
T01 PTT sek.	19	40,00	11,38	7	41,71	10,16	13	38,69	7,24
T02 PTT sek.	18	36,72	8,04	7	38,86	10,61	13	42,54	27,12
T03 PTT sek.	16	35,69	6,30	7	44,14	16,05	13	40,85	8,40
T04 PTT sek.	16	34,31	5,41	4	49,50	13,92	13	41,69	11,22
LOCF									
T00 PTT sek.	20	41,05	9,61	7	35,00	8,23	13	38,92	9,14
T01 PTT sek.	20	39,95	11,08	7	41,71	10,16	13	38,69	7,24
T02 PTT sek.	20	37,55	8,25	7	38,86	10,61	13	42,54	27,12
T03 PTT sek.	20	37,90	8,25	7	44,14	16,05	13	40,85	8,40
T04 PTT sek.	20	36,80	8,08	7	42,00	14,17	13	41,69	11,22
Abs. Veränderung	20	-4,25	9,66	7	7,00	14,05	13	2,77	8,53
As observed									
T00 Bilirubin ges. mg/dl	20	10,89	2,05	7	11,16	2,89	13	10,09	1,75
T01 Bilirubin ges. mg/dl	19	9,44	2,33	7	14,60	4,73	13	11,72	3,97
T02 Bilirubin ges. mg/dl	18	9,26	2,60	7	14,80	5,69	13	12,95	4,74
T03 Bilirubin ges. mg/dl	16	11,48	4,62	7	14,26	6,60	13	13,50	4,85
LOCF									
T00 Bilirubin ges. mg/dl	20	10,89	2,05	7	11,16	2,89	13	10,09	1,75
T01 Bilirubin ges. mg/dl	20	9,78	2,73	7	14,60	4,73	13	11,72	3,97
T02 Bilirubin ges. mg/dl	20	9,68	2,92	7	14,80	5,69	13	12,95	4,74
T03 Bilirubin ges. mg/dl	20	11,73	4,38	7	14,26	6,60	13	13,50	4,85
T04 Bilirubin ges. mg/dl	20	12,53	5,45	7	13,74	7,08	13	15,50	6,25
Abs. Veränderung	20	1,64	5,73	7	2,59	5,02	13	5,41	5,89

LOCF = last observation carried forward

Tab. 5 Überlebensdaten

Gruppe	MARS (M)		Kein MARS (KM)		Später MARS (SM)		Chi ² -Test: M vs. KM
	N	%	N	%	N	%	
<i>Überleben Intensivstation</i>	20	100,00	7	100,00	13	100,00	p=0,438
tot	12	60,00	6	85,71	7	53,85	
lebend	8	40,00	1	14,29	6	46,15	
<i>Überleben 14 Tage</i>	20	100,00	7	100,00	13	100,00	p=0,061
tot	7	35,00	6	85,71	0	0,00	
lebend	13	65,00	1	14,29	13	100,00	
<i>Überleben 28 Tage</i>	20	100,00	7	100,00	13	100,00	p=0,061
tot	7	35,00	6	85,71	2	15,38	
lebend	13	65,00	1	14,29	11	84,62	
<i>Überleben 3 Monate</i>	20	100,00	7	100,00	12 [#]	100,00	p=0,581
tot	13	65,00	6	85,71	7	58,33	
lebend	7	35,00	1	14,29	5	41,67	

Gruppe	MARS + später MARS (M+SM)		kein MARS (KM)		Chi ² -Test
	N	%	N	%	
<i>Überleben Intensivstation</i>	33	100,00	7	100,00	p=0,334
tot	19	57,58	6	85,71	
lebend	14	42,42	1	14,29	
<i>Überleben 14 Tage</i>	33	100,00	7	100,00	p=0,004*
tot	7	21,21	6	85,71	
lebend	26	78,79	1	14,29	
<i>Überleben 28 Tage</i>	33	100,00	7	100,00	p=0,013*
tot	9	27,27	6	85,71	
lebend	24	72,73	1	14,29	
<i>Überleben 3 Monate</i>	32 [#]	100,00	7	100,00	p=0,461
tot	20	62,50	6	85,71	
lebend	12	37,50	1	14,29	

[#] Nicht bestimmbar bei Pat. #19; * signifikanter Unterschied

dieser Toxine sind im Blut an Albumin gebunden [12]. Es handelt sich dabei u.a. um aromatische Aminosäuren, Gallensäuren, Bilirubin, Mercaptane, kurz- und mittelkettige Fettsäuren, NO, Phenole und Prostazykline [13]. Einige dieser Toxine können Apoptose und Nekrose von Hepatozyten auslösen.

Das MARS-Verfahren wurde in einer Vielzahl von klinischen Studien sowohl bei Patienten mit akuter Dekompensation chronischer Lebererkrankungen (AoCLF) als auch bei akutem Leberversagen eingesetzt. Dabei zeigte sich eine Verbesserung der systemischen Hämodynamik, der hepatischen Enzephalopathie, sowie der Leber- und Nierenfunktion. Darüber hinaus konnte bei AoCHF-Patienten auch ein verbessertes Überleben nachgewiesen werden.

In zwei prospektiven Studien zeigten Schmidt et al., dass eine einmalige MARS-Behandlung bei Patienten mit AoCHF und hyperakutem Leberversagen (HALF) zu einer signifikanten Verbesserung der Hämodynamik führte [16, 17].

Mitzner et al. zeigten in einer randomisierten, kontrollierten Studie an 13 Patienten mit hepatorenalen Syndrom ein signifikant besseres 30-Tage-Überleben der MARS-Patienten gegenüber der mit CVVH behandelten Kontrollgruppe [1].

Heemann et al. zeigten in einer prospektiven, randomisierten Studie an 23 AoCHF Patienten, dass nicht nur die Enzephalopathie, die Nierenfunktion und die Bilirubinwerte verbessert werden konnten, sondern auch das 30-Tage-Überleben der MARS Patienten signifikant besser war. So überlebten in der Kontrollgruppe nur 6 von 11 Patienten, in der MARS-Gruppe hingegen 11 von 12 ($p < 0,05$) [14].

Hassanein et al. berichteten über eine weitere randomisierte Studie an 70 Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und hepatischer Enzephalopathie im Stadium III und IV. In der MARS-Gruppe konnte die Enzephalopathie signifikant besser um zwei Stufen gesenkt werden. Zudem wurden in der MARS-Gruppe Ammoniak, Bilirubin, Gallensäuren,

Kreatinin und aromatische Aminosäuren signifikant reduziert [15].

Diese Studienergebnisse unterstützen die Hypothese, dass auch Patienten mit sekundärem, hypoxischen Leberversagen nach kardiogenem Schock von der MARS-Therapie profitieren.

Bei diesen Patienten mit Multiorganversagen stehen Symptome wie Koagulopathie und Enzephalopathie häufig im Vordergrund. Gerinnungsparameter, wie Prothrombinzeit, Antithrombin III und Cholinesterase im Plasma sind gewöhnlich pathologisch verändert.

Unter der MARS-Therapie erholten sich anfänglich erniedrigte Thrombozytenzahlen besser und es wurden keine Blutungskomplikationen gesehen. Die Entfernung albumingebundener Substanzen schien zur Verbesserung der allgemeinen Organfunktionen zu führen und damit auch die Überlebensraten der Patienten zu erhöhen. So sanken unter MARS die Bilirubin Spiegel der Patienten wesentlich schneller ab als in der Kontrollgruppe.

Aufgrund der relativ niedrigen Patientenzahlen und der Möglichkeit, dass Patienten, die nicht zur MARS-Gruppe randomisiert wurden, bei weiterem Ansteigen der Bilirubin Spiegel (>15 mg/dl) später mit MARS behandelt werden konnten, sind die Unterschiede des primären Studienendpunktes, Überleben auf der Intensivstation, statistisch nicht signifikant. Vergleicht man aber die Patienten, die initial mit MARS (M) und später mit MARS (SM) behandelt wurden gemeinsam (n=33) mit den Patienten, die nicht mit MARS (KM) behandelt wurden (n=7), so ist das Überleben der MARS-Patienten zumindest während der ersten 4 Wochen signifikant besser (p=0,013). Natürlich handelt es sich hierbei um eine retrospektive Analyse und nicht um den Vergleich randomisierter Gruppen. Dennoch sollten diese Ergebnisse ermutigen weitere Studien mit größeren Kollektiven bei diesen Patienten durchzuführen.

Literatur

- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley M, Bader BD, Berger ED, Lauchart W, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Look J, Lohr JM, Liebe S, Emmrich J, Korten G, Schmidt R (2000) Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 6(3):277–286
- Awad SS, Rich PB, Kolla S, Younger JG, Reickert CA, Downing VP, Bartlett RH (1997) Characteristics of an albumin dialysate hemodiafiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin. *ASAIO* 43:M745–M749
- Stange J, Mitzner S, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, Klammt S, Peszynski P, Freytag J, Hickstein H, Löhr M, Liebe S, Scharek W, Hopt UT, Schmidt R (1999) Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) – Clinical results of a new membrane based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 23:319–330
- Awad SS, Sawada S, Soldes OS, Rich PB, Klein R, Alarcon WH, Bartlett RH (1999) Can the clearance of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 be enhanced using an albumin dialysate hemodiafiltration system? *ASAIO* 45:47–49
- Stange J, Mitzner S (1996) A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. *Internat J Artif Organs* 19:677–691
- Goldberg R, Gore J, Alpert J et al (1991) Cardiogenic shock after acute myocardial infarction and mortality from a community wide perspective, 1975–1988. *N Engl J Med* 325:1117–1122
- Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, et al (1989) The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction. Incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. *J Am Coll Cardiol* 14:40–46
- Leor J, Goldbourt U, Reicher-Riess H, Kaplinsky E, Behar S, SPRINT Study Group (1993) Cardiogenic Shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: Incidence, risk factors and outcome. *Am J Med* 94:265–273
- Califf RM, Bengtson JR (1994) Cardiogenic shock. *N Engl J Med* 330:1724–1730
- Rahmann TM, Hodgson HJF (1999) Review article: liver support systems in acute hepatic failure. *Aliment Pharmacol Ther* 13:1255–1272
- Hughes RD, Courtney JM (1997) Dialysis/adsorption techniques for acute liver failure, in: Lee W and Williams R (eds), *Acute liver failure*, Cambridge, New York, Melbourne, Cambridge University Press, pp 278–284
- Kragh-Hansen U (1990) Structure and ligand binding properties of human serum albumin. *Dan Med BULL* 37:57–84
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Noeldge-Schomburg G (2001) Extracorporeal Detoxification Using the Molecular Recirculating System for Critically ill Patients with Liver Failure. *J Am Soc Nephrol* 12:S75–S82
- Heemann U, Treichel U, Look J, Philipp T, Gerken G, Malago M, Klammt S, Loehr M, Liebe S, Mitzner S, Schmidt R, Stange J (2002) Albumin Dialysis in Cirrhosis with Superimposed Acute Liver Injury: A Prospective, Controlled Study. *Hepatology* 36:949–958
- Hassanein T, Tofteng F, Brown RS, McGuire BM, Lynch P, Mehta R, Larsen FS, Gornbein J, Sange S, Blei AT (2004) Efficacy of Albumin Dialysis (MARS) in Patients with Cirrhosis and Advanced Grades of Hepatic Encephalopathy: A Prospective, Controlled, Randomized Multicenter Trial (Abstract AASLD)
- Schmidt LE, Sørensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS (2001) Hemodynamic changes during a single treatment with the Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with Acute-on-Chronic Liver Failure. *Liver Transpl* 7:1034–1039
- Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS (2003) Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: A prospective controlled trial. *Liver Transpl* 9(3):290–297