

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und
internistische Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Extrakorporale Leberunterstützung bei Patienten mit akutem
und akut-auf-chronischem Leberversagen unter besonderer
Berücksichtigung von Patienten mit einem
hepatorenenalen Syndrom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. dent. Juliane Blankenstein

aus Berlin

Datum der Promotion: 25. 11. 2022

Gewidmet meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
1. Abkürzungsverzeichnis.....	4
2. Abbildungsverzeichnis.....	5
3. Tabellenverzeichnis.....	6
4. Abstrakt.....	7
5. Abstract.....	8
6. Einleitung.....	10
6.1 Definition des ALF/ACLF.....	11
6.2 Klinisches Bild und Häufigkeit.....	14
6.3 Therapeutische Ansätze.....	15
6.4 Komplikationen.....	17
6.5 HRS Typ I und II - Definition und konservative therapeutische Ansätze.....	18
6.6 Extrakorporale Verfahren in der Therapie des Leberversagens.....	21
7. Fragestellung.....	24
8. Material und Methoden.....	25
8.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und der Datenerhebung:.....	25
8.1.1 retrospektive Observationsstudie.....	25
8.1.2 randomisierte Pilotstudie.....	27
8.2 Beschreibung des Prometheus®-Systems.....	28
8.3 Statistik.....	28
8.3.1 retrospektive Observationsstudie.....	28
8.3.2 randomisierte Pilotstudie.....	29
9 Ergebnisse.....	30
9.1 Retrospektiver Teil.....	30
9.1.1 Allgemeine Daten der Patienten/ Subgruppen.....	30
9.1.2 28-Tage-Überleben aller Patienten ohne Differenzierung des Leberversagens.....	33
9.1.3 28-Tage Überleben differenziert nach ALF/ ACLF.....	35
9.1.4 Vergleich von prognostizierter Mortalität und Letalität in der untersuchten Patientengruppe.....	36
9.1.5 Beeinflussung der Nierenfunktion.....	39
9.1.6 Beeinflussung der Leberfunktion.....	40
9.1.7 Veränderung/ Beeinflussung von Albumin und Harnstoff.....	43
9.2 Ergebnisse der Pilotstudie.....	44
9.2.1 Allgemeine Daten der Patienten.....	44
9.2.2 28-Tage-Überleben.....	46

9.2.3 Veränderung der Surrogatmarker	46
10. Diskussion.....	53
10.1 Diskussion der retrospektiven Ergebnisse	53
10.2 Diskussion der Pilotstudie.....	59
10.3 Diskussion beider Ergebnisteile im Zusammenhang.....	61
10.4 Diskussion der Methodik/Fehlerdiskussion	61
11. Zusammenfassung.....	63
12. Literaturverzeichnis.....	64
13. Eidesstattliche Versicherung	70
14. Lebenslauf	71
15. Danksagung	72

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AFP	alpha-Fetoprotein
AKI	acute kidney injury
ANV	akutes Nierenversagen
APACHE II	Score: A cute P hysiology A nd C hronic H ealth E valuation
ALS	artifizielle Leberunterstützungssysteme
ALF	akutes Leberversagen
ACLF	akut auf chronisches Leberversagen
BÄK	Bundes-Ärztchammer
BLS	bioartifizielle Leberunterstützungssysteme
CMV	Zytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CVVHF	kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
Da	Dalton
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELAD®	Extracorporeal Liver Assist Device
FAS	full analysis set
FPSA	Fractionated Plasma Separation and Adsorption System
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HE	hepatische Enzephalopathie
HELLP-Syndrom	schwere Präeklampsie: H ämolyse, E levated L iver E nzymes, L ow P latelet C ount
HD	Hämodialyse
HRS	hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes Simplex Virus
INR	International Normalized Ratio
ITT	intention to treat
LTX	Lebertransplantation
MARS®	Molecular adsorbent Recirculating System
MELD	Score: M odel for E nd-Stage L iver D isease

PP	Per Protocoll
PDMS	Patienten Data Management System
RCT	Randomised Controlled Trial
RRT	Renal Replacement Therapy
SAPS II	Symplified Acute Physiology Score II
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SOFA	Score: S equential O rgan F ailure A ssessment
SPAD	Single Pass Albumin Dialyse
Tab.	Tabelle

2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der MARS®-Dialyse	22
Abb. 2: Schematische Darstellung der Prometheus®-Dialyse	23
Abb. 3: Überlebenswahrscheinlichkeit gesamt - Vergleich der Gruppen HRS- / HRS+.....	33
Abb. 4: Überlebenswahrscheinlichkeit: Vergleich beider Gruppen mit MELD > 30.....	34
Abb. 5: Überlebenswahrscheinlichkeit: Vergleich beider ITS-pflichtigen Gruppen	34
Abb. 6: Überlebenswahrscheinlichkeit – Vergleich der Gruppen mit/ohne HRS aller Patienten mit ALF.....	35
Abb. 7: Überlebenswahrscheinlichkeit – Vergleich der Gruppen mit/ohne HRS aller Patienten mit ACLF	35
Abb. 8: Verstorbene in Relation zur errechneten Prognose entsprechend SOFA	36
Abb. 9: Verstorbene in Relation zur errechneten Prognose entsprechend APACHE II	37
Abb. 10: Verstorbene in Relation zur errechneten Prognose entsprechend MELD	37
Abb. 11: Veränderung MELD im Untersuchungszeitraum Gruppe HRS+ und HRS-	42
Abb. 12: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Probanden	44
Abb. 13: Überlebenswahrscheinlichkeit 28 Tage: Vergleich der Gruppen Standard / Prometheus®.....	46
Abb. 14: Veränderung Per Protocoll Analysis Kreatinin Start (Krea 1) – Tag 15 (Krea 16)	47
Abb. 15: Veränderung Full Analysis Set Kreatinin Start (Krea 1) – Tag 15 (Krea 16)	48
Abb. 16: Veränderung Per Protocoll Analysis Bilirubin Start (Bili 1) – Tag 15 (Bili 16)	49
Abb. 17: Veränderung Full Analysis Set Bilirubin Start (Bili 1) – Tag 15 (Bili 16)	50
Abb. 18: Veränderung Per Protocoll Analyse Harnstoff Start (H 1) – Tag 15 (H 16)	51
Abb. 19: Veränderung Full Analysis Set Harnstoff Start (H 1) – Tag 15 (H 16)	52

3. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Primäre und sekundäre Ursachen des akuten Leberversagens	12
Tab. 2: Diagnostische Kriterien zur Einteilung des Leberversagens	13
Tab. 3: Letalität entsprechend des ACLF-Grades	15
Tab. 4: Mortalität entsprechend SOFA-Score nach Vincent et al. 1996	26
Tab. 5: 3-Monatsmortalität entsprechend MELD-Score nach BÄK	26
Tab. 6: Mortalität entsprechend APACHE II-Score nach Knaus et al. 1985	26
Tab. 7: Ausgangsdaten der Studien-Patienten	31/32
Tab. 8: ROC-Analyse für SOFA, APACHE II, MELD	38
Tab. 9: Vergleich der Letalität in der retrospektiven Studie mit den Prognosen nach Moreau	38
Tab. 10: Veränderung der renalen Ausgangs-Parameter (Mittelwerte mit SD)	39
Tab. 11: Veränderung Ausgangs-Parameter (Mittelwerte mit SD)	41
Tab. 12: Veränderung Ausgangs-Parameter Harnstoff und Albumin (Mittelwert mit SD)	43
Tab. 13: Ausgangsdaten der Gruppen Prometheus/ Standard (Mittelwert mit SD)	45
Tab. 14: Veränderung der Surrogatmarker zwischen Tag 15 und 1 (Mittelwert mit SD)	47

4. Abstrakt

Einleitung: Das hepatorenale Syndrom (HRS) ist eine schwerwiegende Komplikation bei fortgeschrittener Leberfunktionsstörung mit hoher Letalität. Trotz aufwendiger intensivmedizinischer Behandlung ist eine irreversible Schädigung der Leber häufig. Allerdings ist eine Regeneration der Leberfunktion möglich, wenn die ursächliche Erkrankung überwunden werden kann. In dieser Zeit muss die Leberfunktion passager unterstützt werden (bridge to recovery). Dafür stehen verschiedene extrakorporale Verfahren zur Verfügung. Zu den am besten untersuchten artifiziellen Verfahren zählen MARS[®] und Prometheus[®]. Für beide wurde eine effektive Elimination von wasser- und proteingebundenen Toxinen ohne signifikante Beeinträchtigung der Hämodynamik nachgewiesen. Es gibt Hinweise, dass das HRS unter Prometheus[®]-Therapie etwas günstiger beeinflusst wird. Ziel dieser Studie war es, deren Wirksamkeit bei HRS-Patienten zu prüfen und festzustellen, ob Prometheus[®] hier einen Vorteil gegenüber der Standardbehandlung hat.

Material und Methode: Wir führten eine retrospektive Datenanalyse an 114 Patienten durch, die im Zeitraum 2006-2013 mit Prometheus[®] behandelt wurden. Die Patienten wurden anhand des Auftretens eines HRS in zwei Gruppen unterteilt (HRS+/HRS-). Primäre Endpunkte waren das 28-Tage-Überleben sowie die Beurteilung der Leber- und Nierenfunktion. Verschiedene intensivmedizinische Scores (MELD, SOFA, APACHE II) und Surrogatmarker (u.a. Kreatinin, Bilirubin) wurden ausgewertet. Die Letalität wurde mit der über die Scores prognostizierten verglichen. Darauf basierend wurde eine randomisierte, klinisch kontrollierte Pilotstudie mit 17 Patienten für die Dauer von 2 Wochen durchgeführt. Primärer Endpunkt war die Evaluation der Leber- und Nierenfunktion nach Studienende.

Ergebnisse: In der retrospektiven Datenanalyse unterschieden sich die Basisparameter nicht zwischen den zwei Gruppen (HRS+/-). Die Gruppe HRS+ wies aber einen höheren MELD auf. Bezüglich des 28-Tage-Überlebens zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings zeigte eine Subgruppenanalyse von Patienten mit MELD>30 eine tendenziell bessere Wirksamkeit der Prometheus[®]-Therapie in der Gruppe HRS+ im Vergleich zu HRS-.

Die Letalität wurde im Vergleich der drei Scores am besten durch Apache II prognostiziert. Kreatinin- und Bilirubinlevel wurden in beiden Gruppen durch Prometheus® deutlich reduziert.

In der Pilotstudie wurden Kreatinin- und Bilirubinlevel in beiden Gruppen verlässlich reduziert. Dieser Trend zeigte sich auch noch 7 und 14 Tage nach Therapieende. Es gab keinen Unterschied zwischen Prometheus®- und Standardtherapie.

Zusammenfassung: Unsere Studie bestätigt, dass Prometheus® insbesondere bei schwer betroffenen Patienten möglicherweise einen positiven Effekt in der Behandlung des HRS haben kann. Die Daten weisen darauf hin, dass die genaue Indikationsstellung des Einsatzes entscheidend für den Therapieerfolg im Vergleich zur Standardtherapie zu sein scheint.

5. Abstract

Introduction: The hepatorenal syndrome (HRS) is a serious complication of advanced liver dysfunction with high mortality. Despite extensive intensive medical treatment, irreversible damage to the liver is common. However, regeneration of liver function is possible if the causative disease can be overcome. During this time, the liver function must be passively supported. Various extracorporeal procedures for temporary support of liver function have been developed in recent years. MARS® and Prometheus® are among the best investigated artificial procedures. Both methods are proved to effectively eliminate water- and protein-bound toxins without significant impairment of hemodynamics. Some studies suggest better outcomes for HRS when using Prometheus®. Here, we aimed to test the efficacy of Prometheus® in HRS patients and determine whether Prometheus® is more effective than standard treatment.

Material and method: We conducted a retrospective data analysis on 114 patients treated with Prometheus® during 2006 and 2013. Patients were divided into two groups: HRS+ and HRS-. Primary endpoints were 28-day survival and assessment of liver and kidney function. Various intensive care scores (MELD, SOFA, APACHE II) and surrogate markers (including creatinine, bilirubin) were evaluated.

Actual mortality was compared with the mortality probability predicted by the scores. Based on these results, a randomized, clinically controlled pilot study was conducted with 17 patients for 14 days. Primary endpoint was the evaluation of liver and kidney function at end of study.

Results: In the retrospective analysis basic parameters did not differ between the two groups (HRS+/-). However, the HRS+ group showed a higher MELD. While there was no overall difference in 28-day survival between the groups, a subgroup analysis of patients with MELD>30 showed that the Prometheus® therapy tended to be more effective in the HRS+ group. In a comparison of the three scores, lethality was best predicted by Apache II. Creatinine and bilirubin levels were clearly reduced by Prometheus® in both groups. In the pilot study, creatinine and bilirubin levels were also reliably reduced in both groups. This trend was still evident 7 and 14 days after the end of therapy. There was no difference between Prometheus® and standard therapy.

Summary: Our study confirms that Prometheus® may have a positive effect in the treatment of HRS, especially in severely affected patients. Our data indicate that Prometheus is more effective than standard therapy, but specific indication is crucial for therapeutic success.

6. Einleitung

Leberfunktionsstörungen treten bei Intensivpatienten häufig im Rahmen eines Multiorganversagens auf. Zu unterscheiden sind dabei das akute Leberversagen (ALF), und das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF), abzugrenzen von der reinen akuten Dekompensation einer Leberzirrhose. Das ALF ist relativ selten: Epidemiologische Daten sind schwer zu finden und lückenhaft. Die Inzidenz des akuten Leberversagens wird für die westlichen Industrienationen mit 1-6 Fällen auf eine Million Einwohner pro Jahr angegeben (1, 2). Insbesondere das ALF ist mit einer hohen Letalität vergesellschaftet (3). Dagegen ist die Inzidenz des ACLF vergleichsweise hoch. Untersuchungen zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, ein ACLF zu entwickeln, bei Patienten mit Leberzirrhose bei 14 % in 12 Monaten liegt (4). Die Letalität des ACLF wird mit 33 % in 28 Tagen und 51 % nach 90 Tagen angegeben (5). Erst durch die orthotope Lebertransplantation (oLTX) konnte das 1-Jahres-Überleben auf 70-90 % angehoben werden (6). Bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung und / oder ACLF kann es im Rahmen der akuten hepatischen Funktionsverschlechterung zu einem hämodynamisch bedingten funktionellen Nierenversagen kommen, welches bei Fehlen einer identifizierbaren anderen Ursache einer Nierenerkrankung als hepatorenales Syndrom (HRS oder HRS-AKI) bezeichnet wird. Das HRS ist eine schwerwiegende Komplikation der fortgeschrittenen Leberzirrhose mit hoher Letalität (7). Eine Verbesserung der Nierenfunktion ist ohne Wiederherstellung der Leberfunktion nur selten möglich, so dass als kurative Therapie nur eine oLTX möglich ist. 2019 wurden in Deutschland 1385 Patienten mit dringender Indikation zur Lebertransplantation gelistet. Lediglich 831 erhielten ein Organ (8).

Organtransplantationen sind in Deutschland streng reglementiert. Trotzdem wurden 2012 Verstöße in der Organzuteilung in vier deutschen Kliniken offengelegt (9). Auch dies ist eine Ursache für den Organmangel, so dass notwendige Transplantationen oft nicht zeitnah durchgeführt werden können. Daher ist die supportive Intensivtherapie häufig die einzige sinnvolle und mögliche Therapieoption. Dazu gehört eine konsequente Infektsanierung, die hämodynamische Stabilisierung mittels Volumentherapie und Vasopressorgabe, ein optimaler intrapulmonaler Gaswechsel und eine extrakorporale Nierenersatztherapie (RRT). Zusätzlich kann die Anlage eines Porto-Systemischen Shunts (TIPS) notwendig werden. Zudem existieren adjunktive Versuche mittels extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren. Etabliert haben sich im

Wesentlichen zwei auf dem Markt befindliche Konzepte: das Molecular Absorbent Recirculation System (MARS®) und das auf der fraktionierten Plasma-Separation und Adsorption (FPSA) basierende Prometheus® System. Führende therapeutische Maßnahme ist die Stabilisierung des Patienten durch die Verbesserung der Elimination von Bilirubin, Ammoniak, Gallensäuren etc. und Urämetoxinen wie Harnstoff (10-12). Verschiedene Studien belegen eine effektivere Elimination sowohl hydrophiler als auch hydrophober Substanzen bei Anwendung artifizierlicher Leberersatzverfahren im Gegensatz zu gewöhnlichen Standardverfahren im Rahmen der RRT (10). Des Weiteren wird in der Literatur eine Verringerung der Letalität durch Einsatz dieser Verfahren beschrieben (13). Es gibt Hinweise, dass das HRS unter Prometheus®-Therapie etwas günstiger beeinflusst wird (11).

6.1 Definition des ALF/ACLF

Das akute Leberversagen ist definiert als ein akuter Ausfall der Leberfunktion bei Patienten, in deren Anamnese bisher keine chronische Lebererkrankung bekannt war oder andere sekundäre Ursachen des Leberversagens (z.B. kardiogener Schock) ausgeschlossen werden können. Klinisch kennzeichnend ist die Trias aus Ikterus, Koagulopathie und Bewusstseinsstörung. Nach dem Zeitintervall zwischen Ausfall der Leberfunktion und Beginn der Enzephalopathie werden drei Verlaufsformen unterschieden: hyperakut/ fulminant, akut und subakut/ protrahiert (14). Die „Acute Liver Failure Study Group“ stellt die Koagulopathie (INR > 1,5) in den Vordergrund. Es werden nach zeitlichem Auftreten der Koagulopathie und Enzephalopathie das hyperakute (< 7 Tage), das akute (8 - 28 Tage) und das subakute (5 - 12 Wochen) Leberversagen unterschieden (15). Eine längere Latenz ist dabei mit einer erhöhten Sterblichkeit bis zu 86 % verbunden (2, 16). Die Ätiologie ist vielschichtig und gleichzeitig der entscheidende prognostische Faktor des ALF. Es werden virale, medikamentös-toxische, metabolische, vaskuläre, autoimmune oder schwangerschafts-assoziierte Ursachen beschrieben (17). Häufigste Ursachen sind medikamentös-toxische Wirkungen (z.B. unter Paracetamol, Amanita, Phenprocoumon) und virale Hepatitiden. 20 - 40 % des ALF sind unklarer Genese (18, 19). In bis zu 70 % der Fälle entwickeln Patienten mit ALF eine akute Nierenschädigung, was mit einer erhöhten Letalität einhergeht (20). Das Budd-Chiari-Syndrom sowie der Morbus Wilson sind

seltene Krankheitsbilder, in deren Verlauf es zur Ausbildung eines ALF kommen kann. Häufig werden fulminante Verläufe mit insgesamt schlechter Prognose beobachtet. Die Ursachen des ALF können wiederum in primäre und sekundäre unterteilt werden (Tab. 1). Diese Differenzierung dient dazu, mögliche Kandidaten für eine Lebertransplantation herauszufiltern (15), sie wird in der Literatur jedoch nicht durchgehend einheitlich verwendet. Einige Autoren trennen die Sepsis-assoziierte Leberfunktionsstörung klar als eigene Entität ab (21). Zusammenfassend ist zu sagen, dass die frühzeitige Diagnose und die Möglichkeit einer Transplantation wichtige Eckpfeiler der Therapie sind (19).

Tabelle 1: Primäre und sekundäre Ursachen des akuten Leberversagens nach Koch, Trautwein, Tacke 2017 (15)		
	Primäres akutes Leberversagen	Sekundäres akutes Leberversagen
Akutes Leberversagen im engeren Sinne	Medikamententoxizität Akute Virushepatitis A, B, E Pilzvergiftung Budd-Chiari-Syndrom Schwangerschaftsassoziierter Leberausfall	Hypoxische Hepatitis Hämophagozytose-Syndrom Sepsis Lymphominfiltration
Bild eines akuten Leberversagens bei vorbestehender Erkrankung	Morbus Wilson Autoimmunhepatitis Budd-Chiari-Syndrom Hepatitis-B-Reaktivierung	Metastasenleber Zustand nach Leberresektion Alkoholische Hepatitis
	<i>High-urgency-Transplantation möglich</i>	<i>High-urgency-Transplantation nicht möglich</i>

Die akute hepatische Dekompensation ist von einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung abzugrenzen. Deren Maximalform ist das akut-auf-chronische Leberversagen (ACLF), welches die Fachgesellschaft EASL als Systemerkrankung definiert. Neben einer meist durch einen spezifischen Trigger ausgelösten hepatischen Dekompensation ist mindestens ein extrahepatisches Organsystem mit betroffen. Das ACLF beinhaltet das Versagen von sechs Organsystemen: Niere, Leber, Gerinnung, Kreislauf, Atmung und Gehirn. Für jedes Organ wurden spezifische Grenzwerte definiert, um den Grad des Organversagens zu bestimmen. Zur Beurteilung eines Organversagens wird der vereinfachte CLIF-C-Organ-Failure Score empfohlen (22, 23). Entsprechend der Summe der versagenden Organsysteme wird das ACLF in 3 Schweregrade eingeteilt. Davon abzugrenzen ist die reine Dekompensation einer

bestehenden Leberzirrhose (24). Tabelle 2 zeigt die diagnostischen Kriterien zur Differenzierung der Art des Leberversagens. Als ursächlich für ein ACLF werden cholestatische Erkrankungen durch Zirrhose, Sepsis, Neoplasien, abdominalchirurgische Eingriffe, schwere Schockzustände oder parenterale Ernährung aufgeführt. Im Vergleich zum ALF sind das ACLF und das terminale chronische Leberversagen im Spätstadium der Leberzirrhose mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden (16). Der anhaltende Verlust der hepatozellulären Funktion zeigt sich in progredienter Enzephalopathie, Gerinnungsstörung, portaler Hypertension und Ikterus. Die Überlebensrate der Patienten mit Leberversagen liegt ohne orthotope LTX bei unter 50 % (25). Der Tod tritt häufig infolge einer systemischen Infektion mit Sepsis und Multiorganversagen ein. Viele ACLF-Patienten entwickeln, ebenso wie beim ALF, mit Fortschreiten der Lebererkrankung zusätzlich ein Nierenversagen. Hepatische Enzephalopathie und Auftreten einer akuten Nierenfunktions-Beeinträchtigung gelten als wesentliche Letalitätsprädiktoren bei ACLF (26, 27).

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien zur Einteilung des Leberversagens nach Hübener 2017 (28)			
kein ACLF	kein Organversagen	einzelnes, nichtrenales Organversagen mit Serumkreatinin < 1,5 mg/dl und ohne HE	isolierte HE und Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl
ACLF 1	isoliertes Nierenversagen	isoliertes Versagen von Leber, Gerinnung, Kreislauf oder Respiration mit Serum-Kreatinin von 1,5 - 1,9 mg/dl und/oder milde bis moderate HE	isolierte HE und Serum-Kreatinin von 1,5 - 1,9 mg/dl
ACLF 2	2 Organversagen		
ACLF 3	3 oder Mehr-Organversagen		
dekompensierte Leberzirrhose	Aszites, HRS, Ösophagusvarizen-Blutung, HE bei vorbekannter Zirrhose ohne Organversagen		
akutes Leberversagen	Hepatische Koagulopathie und HE bei Patienten ohne Leberzirrhose innerhalb von ≤ 26 Wochen nach Krankheitsbeginn		

6.2 Klinisches Bild und Häufigkeit

Das Leberversagen allgemein ist charakterisiert durch eine schwere Funktionsstörung mit Ikterus und konsekutiver Gerinnungsstörung mit einer INR $> 1,5$. Zudem bildet sich mit zunehmender Progredienz eine hepatische Enzephalopathie aus. Eine etablierte Einteilung des Schweregrades der hepatischen Enzephalopathie ist die Klassifikation nach den West-Haven-Kriterien. Das ALF stellt in Deutschland und Mitteleuropa eine relativ seltene Entität bei kritisch kranken Patienten dar (1). Die Sterblichkeit wurde mittlerweile durch die Qualität der intensivmedizinischen Betreuung deutlich gesenkt, sie beträgt jedoch noch ca. 25 % (1, 18, 29). Durch den massiven Untergang der Hepatozyten kommt es zu einer Minderung der Leberfunktion und gleichzeitig zu einer Entzündungsreaktion und Aktivierung intrahepatischer Kaskaden. Im weiteren Verlauf kann darauf die Ausbildung einer systemisch inflammatorischen Reaktion des Körpers (SIRS) folgen (30). In 50 - 70 % der Fälle kommt es zusätzlich zur Ausbildung eines akuten Nierenversagens (ANV). Allgemeine Zeichen einer schlechten Prognose sind: HE III-IV bei Aufnahme, Nierenversagen, Abfall der Transaminasen ohne Anstieg des AFP, frühzeitig positive SIRS-Kriterien. Die Entwicklung eines SIRS kann in ein Multiorganversagen münden (19).

Im klinischen Alltag tritt das ACLF weitaus häufiger auf als das eben beschriebene ALF. Moreau zeigte in einer Analyse von mehr als 1.000 Patienten mit Leberzirrhose, dass die Prävalenz, ein ACLF zu entwickeln, bei 31 % liegt (5). Unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung eines ACLF aus Zirrhose sind Studien zufolge: Hypotension, Aszites, ein erhöhter MELD und ein erniedrigter Hämoglobinwert. Insgesamt hat das ACLF eine schlechte Prognose, die 3-Monatsüberlebenswahrscheinlichkeit ohne Transplantat wird mit 56 % angegeben (4). Wie die Canonic Studie zeigt, ist die Letalität dabei abhängig von der Anzahl der betroffenen Organe. In Tabelle 3 sind die Grade des ACLF 1-3 mit entsprechend zugeordneter Letalität dargestellt. Die 28-Tage Letalität liegt demnach bei 22,1 %, 76,7 % und 80 %. Dagegen zeigt die reine Dekompensation einer Leberzirrhose eine deutlich geringere 28-Tage Letalität von 4,7 %. Moreau et al. konnten ebenfalls zeigen, dass die Art des Organversagens bei Patienten mit Einzelorganversagen ein zusätzlicher Risikofaktor ist: Die Letalität in der Untergruppe mit Nierenversagen war gegenüber den anderen Untergruppen deutlich erhöht (5).

Tabelle 3: Letalität entsprechend des ACLF-Grades aus Moreau 2013 (5)		
Grad ACLF	28-Tages-Letalität	90-Tages-Letalität
ACLF 1	22,1 %	40,7 %
ACLF 2	32,0 %	52,3 %
ACLF 3	76,7 %	79,1 %
kein ACLF/ AD	4,7 %	14 %

6.3 Therapeutische Ansätze

Die Klärung der Ätiologie und eine frühzeitige Intervention spielen eine wichtige Rolle in der Therapie des ALF. Die konventionelle Therapie beinhaltet neben den supportiven intensivmedizinischen Maßnahmen der primären oder sekundären Elimination hepatotoxischer Substanzen auch die Infusion von N-Acetylcystein als „Stabilisator“ der Glutathionspeicher, um eine Regeneration des Organs zu bewirken. Hepatische Glutathionspeicher dienen zur Eliminierung von toxischen Benzochinonen, die durch Cytochrom P450-Isoenzyme entstehen. Durch Malnutrition oder chronische Zufuhr hepatotoxischer Substanzen kommt es zur Entleerung der Glutathionspeicher und dadurch zur direkten Schädigung der Hepatozyten (31). Zudem steht für bestimmte Erkrankungen eine spezifische Therapie zur Verfügung: N-Acetylcystein bei Paracetamol-Intoxikation, Penicillin/Silibilin bei Amatoxin-Intoxikation, antivirale Medikamente bei Hepatitis B, HSV oder CMV assoziierter Hepatitis (32, 33). Morbus Wilson, Reye-Syndrom und HELLP-Syndrom sind eigene Krankheitsentitäten, deren spezifische Therapie zu einer Verbesserung der hepatozellulären Funktion führen kann (34).

Auch in der Therapie des ACLF sind frühzeitige Diagnose und Identifikation der auslösenden Faktoren von grundlegender Bedeutung. Spezifische Therapien stehen in Form antiviraler Medikamente und Infektsanierung zur Verfügung. Die supportiven Maßnahmen fokussieren eine schnelle Wiedereinstellung des metabolischen und

hämodynamischen Gleichgewichtes und Bereitstellung von Ernährungshilfen in Verbindung mit organspezifischer Unterstützung (28).

Kann mit diesen Maßnahmen eine Regeneration der Leberfunktion nicht erreicht werden und manifestiert sich zudem eine Einschränkung der Nierenfunktion im Rahmen eines ALF/ACLF, werden diffusive Hämodialyse- und/oder konvektive Hämofiltrationsverfahren angewendet. Dabei können die diffusiven Verfahren kontinuierlich (CVVHD), intermittierend (intermittierende Hämodialyse) oder prolongiert intermittierend (PIRRT = prolongiert intermittierende RRT) erfolgen. Konvektive Verfahren werden üblicherweise kontinuierlich durchgeführt (CVVH). Alle Verfahren können in Prä- und Postdilutionstechnik erfolgen. Die diffusiven Techniken eliminieren insbesondere kleine wasserlösliche Toxine wie Harnstoff oder Ammoniak hoch effektiv. Durch die konvektive Hämofiltration können auch die sogenannten Mittelmoleküle (von 15-45 kD) entfernt werden. Größere (> 50 kD) und auch proteingebundene Substanzen sind mittels konventioneller RRT jedoch nicht eliminierbar, weshalb diese Methode über die Nierenfunktion hinaus bei Leberversagen nicht sinnvoll einzusetzen ist (35). Studien zufolge ist das Ergebnis dabei unabhängig davon, ob ein kontinuierliches oder intermittierendes Verfahren angewendet wird (36, 37). Es ist umstritten, ob eine Nierenersatztherapie bei Patienten mit Leberzirrhose/ HRS-AKI das Überleben verbessert. Die Acute Dialysis Quality Initiative Group empfiehlt allgemein eine Zurückhaltung bei der Initiierung von Nierenersatztherapie, insbesondere bei Patienten mit HRS. Ausgenommen sollen die Phase der Vorbereitung bzw. Planung einer Lebertransplantation und das Vorliegen einer akut reversiblen Komponente sein (36, 38). Um die Elimination sowohl wasser- als auch proteingebundener Toxine zu erhöhen, wurden verschiedene extrakorporale Leberunterstützungsverfahren entwickelt, die im Kapitel 2.6. beschrieben werden. Sie haben das gemeinsame Ziel, den Zeitraum bis zu einer möglichen Lebertransplantation zu überbrücken (39). Die Indikation zur Transplantation erfolgt beim ALF anhand der King`s College- und Clichy-Kriterien. Ein Maß zur Einschätzung der Dringlichkeit ist der MELD-Score, der aus den Laborwerten für Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR berechnet wird. Damit ist die Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung innerhalb dreier Monate ohne Transplantation abschätzbar (40). Einschlägige Gesetze und dafür zuständige Organisationen sind: Das „Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben“, die Bundesärztekammer, Eurotransplant und

die Deutsche Stiftung Organtransplantation. Die Allokation erfolgt bei Erwachsenen in absteigender Reihenfolge, so dass Patienten mit dem höchsten Sterblichkeitsrisiko auf der Warteliste die höchste Priorität besitzen. Patienten in akut lebensbedrohlichen Situationen werden vorrangig berücksichtigt (high urgency, HU-Listung). Für Patienten mit alkoholinduzierter Leberzirrhose oder malignen Erkrankungen gelten Einschränkungen für die Aufnahme in die Warteliste (17).

6.4 Komplikationen

Mit dem Ausfall der hepatozellulären Funktion besteht das Risiko vieler Komplikationen wie Hypalbuminämie, Aszites, hepatische Enzephalopathie, Gerinnungsversagen, SIRS, Sepsis. Die hierfür verantwortlichen Mechanismen laufen auf zellulärer und portaler Ebene ab:

Zelluläre Dekompensation: Die Schädigung und Nekrose der Leberzellen trägt zur Entwicklung eines systemischen Entzündungszustandes bei. Er ist ein Kennzeichen des ACLF, wobei erhöhte Leukozytenwerte ein unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit zu sein scheinen (1, 5). Die Immunantwort bei Patienten mit Leberzirrhose ist ungewöhnlich, eine initiale pro-inflammatorische Antwort kann von einer prolongierten sogenannten Immunparalyse gefolgt sein. Diese wiederum prädisponiert für nosokomiale Infektionen (41, 42). Beim ALF kann es zu einem raschen Anstieg von Ammoniak kommen. Bei dessen Abbau wird Glutamin akkumuliert, was zu einer osmotisch bedingten Zellschwellung und einem Hirnödem führen kann. Bei einem langsamen Ammoniak-Anstieg, wie im Rahmen eines ACLF, kommt es durch osmotische Kompensationsmechanismen zur Ausbildung einer unterschiedlich stark ausgeprägten Enzephalopathie (43). Therapeutische Optionen sind die Beseitigung auslösender Faktoren (z. B. Infektionen, Blutungen, Exsikkose), Darmreinigung mittels Lactulose, Eiweißrestriktion, die Gabe von L-Ornithin-L-Aspartat, Thiamin und Zink-Substitution. Nach dem Ausschöpfen der konservativen und interventionellen Möglichkeiten stellt die orthotope Lebertransplantation eine Ultima Ratio dar (44-46).

Portale Dekompensation: Die portale Hypertension im Rahmen des ACLF führt zur Entwicklung von Kollateralkreisläufen. Bei bestehenden Ösophagusvarizen besteht ab einem Pfortaderdruck von etwa 12 mm Hg die Gefahr einer Ruptur. In Folge der vermehrten Transsudation im Splanchnikusgebiet und eines sekundären Hyperaldosteronismus bildet sich ein Aszites, welcher ein negativ prädiktiver Wert der Letalität bei

Leberversagen ist (47). Durch mikrobielle Penetration der Darmwand besteht das Risiko einer spontanen bakteriellen Peritonitis.

Bei diesen kritisch kranken Patienten liegt der Focus darauf, Infektionen zu verhindern bzw. zu beherrschen, bis möglicherweise ein Organtransplantat zur Verfügung steht. So wird beispielsweise eine Antibiotika-Prophylaxe nach einer gastrointestinalen Blutung oder ausgeprägtem Aszites empfohlen (48, 49). Die Niere ist das am häufigsten versagende Organ bei Patienten mit ACLF (5). Das acute kidney injury (AKI) bei Zirrhotikern gilt dementsprechend als starker Prädiktor einer schlechten Prognose für das Kurzzeit- und Langzeitüberleben (50). Zusammengefasst kann man sagen, dass neben den hämodynamischen und inflammatorischen Komplikationen das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie und die Entwicklung eines Nierenversagens von besonderer prognostischer Bedeutung sind (51).

6.5 HRS Typ I und II - Definition und konservative therapeutische Ansätze

Das hepatorenale Syndrom ist als Entwicklung einer renalen Dysfunktion aufgrund einer Abnahme des effektiven arteriellen Blutvolumens bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen definiert. Es ist das Resultat einer ausgeprägten zirkulatorischen Dysfunktion und prinzipiell reversibel (52). Eine Umkehr des HRS wurde unter Terlipressingabe in bis zu 42 % der Fälle beobachtet (53, 54). Pathophysiologisch geht man davon aus, dass die portale Hypertension zu einer Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt. Mit Fortschreiten der Leberzirrhose und weiterer Abnahme des Herzzeitvolumens resultiert daraus ein erniedrigtes zirkulierendes Blutvolumen, was zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und später zur Vasopressin-Ausschüttung führt. Dies wiederum bewirkt dann eine renale Vasokonstriktion und renale Hypoperfusion (55). Nach Maßgaben des International Ascites Club wurde das HRS 1994 ursprünglich anhand der Dynamik des Kreatininanstieges in zwei Typen unterteilt. Dieser Definition entsprechend liegt bei Typ I eine Verdopplung des initialen Serum-Kreatinins auf über 2,5 mg/dl oder eine Reduktion der Kreatinin-Clearance kleiner 20 ml/min innerhalb eines Zeitintervalls weniger als zwei Wochen vor. Bei Vorlage eines HRS Typ II ist die Nierenfunktion auf einem stabilen Niveau eingeschränkt, Typ II tritt häufig infolge eines refraktären Aszites auf (52, 56). Es manifestiert sich häufig im Endstadium einer Leberzirrhose. Die Prognose wird in der

Literatur als sehr schlecht beschrieben. Die mediane Überlebensdauer wird in der Literatur mit wenigen Wochen (HRS I) bis zu wenigen Monaten (HRS II) angegeben (57).

Die 1-Monatssterblichkeit beträgt bei Typ I HRS mehr als 50 %. Bei Vorliegen des HRS Typ II ist die Prognose etwas besser, die Sterblichkeit von 50 % ist auf 6 Monate nach hinten verschoben (58). Die Diagnose eines HRS wird klinisch gestellt, es handelt sich letztendlich um eine schwierige Ausschlussdiagnostik. 2015 wurden die Richtlinien in Anlehnung an die neuen AKI-Kriterien aktualisiert (59).

Sie enthalten:

1. Diagnose von Zirrhose und Aszites,
2. Diagnose eines akuten Nierenversagens,
3. Kein Therapieansprechen nach 2 aufeinanderfolgenden Tagen mit Gabe von Diuretika und Albumin-Plasmaexpansion,
4. Ausschluss eines Schocks,
5. Keine aktuelle oder vorherige Einnahme nephrotoxischer Medikamente,
6. Keine makroskopischen Zeichen einer strukturellen Niereninsuffizienz (59).

Mit den neuen Richtlinien des Internationalen Aszites Club (ACI) von 2015 wird die Subklassifikation des HRS in zwei Typen verlassen. Es wird nunmehr als eine Form des akuten Nierenversagens verstanden (HRS-AKI). Abzugrenzen davon ist das als non-HRS-AKI bezeichnete Nierenversagen. Diese Gruppe umfasst die typischen prä- (z.B. kardio-zirkulatorische Ursachen wie Hypovolämie bei u.a. Sepsis, Schock, Herzinsuffizienz), intra- (akute Tubulusnekrose, Glomerulonephritiden, interstitielle Nephritiden, medikamentös toxische Ursachen) und postrenalen Nierenpathologien (59). Insofern ist die Diagnose eines HRS immer eine Ausschlussdiagnose. Ein HRS-AKI tritt der Literatur zufolge bei ungefähr 15-20 % der stationären Patienten mit Leberzirrhose auf (50). Unter Anwendung der eben genannten klinischen Kriterien kann dennoch keine exakte Differenzierung zwischen HRS und parenchymalen Nierenerkrankungen getroffen werden, so dass aktuell verschiedene Biomarker (Cystatin-C, NGAL, KIM-1) zur Diagnose eines HRS untersucht werden. Ob sich einer dieser neuen Biomarker gegenüber dem Serum-Kreatinin hinsichtlich outcome

(Überleben, Nierenfunktion) überlegen zeigt, ist Gegenstand der Forschung. Bisher liegt jedoch noch keine gesicherte Evidenz in diesem Bereich vor (60, 61).

Standardtherapie des HRS ist die Gabe von Vasokonstriktoren wie Terlipressin oder Noradrenalin. Terlipressin wird bei Ansprechen der Therapie bis auf eine Maximaldosis von 12 mg/d auftitriert und sollte über maximal 14 Tage gegeben werden. Als Ansprechen wird die Reduktion der Baseline des Serum-Kreatinins (sCr) auf mindestens 25 % definiert. 40-50 % der Patienten zeigen ein Ansprechen auf diese Therapie. Allerdings liegt die Rezidivrate bei 30 % (59). Eine randomisierte Studie verglich den Einsatz von Noradrenalin mit Terlipressin in der Therapie des HRS: Die Rezidivraten waren vergleichbar und auch hinsichtlich des 15-Tage Überlebens zeigte sich kein statistischer Unterschied (62). Die Kombination von Terlipressin mit Albumin ist laut Literaturangaben effektiver als die alleinige Therapie mit einem Vasokonstriktor. Klinische Studien zeigen eine Verbesserung der Nierenfunktion und des Überlebens (63).

Durch die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPPS) kann über die Deaktivierung des Vasokonstriktoren-Systems eine Verbesserung der renalen Funktion erreicht werden. Es existieren wenige Studien, die eine Verbesserung der Nierenfunktion zeigen. Limitierender Faktor ist jedoch die Tatsache, dass ein Einsatz von TIPPS bei Patienten mit fortgeschrittener Leberfunktionsstörung in der Regel kontraindiziert ist (64).

Kontinuierliche veno-venöse Hämodilfiltration (CVVHF) und intermittierende Hämodialyse (HD) sind weitere Maßnahmen zur unterstützenden Nierentherapie. Dabei scheinen Patienten mit HRS, die keiner mechanischen Beatmung bedürfen, von einer Hämodialyse zu profitieren (65).

Eine Lebertransplantation ist häufig die einzige definitive Therapie des HRS, denn nur so können die Leberdysfunktion und die portale Hypertension eliminiert werden. Es wird empfohlen, Patienten mit HRS bei der Listung zur Transplantation zu priorisieren, da sie verglichen zu anderen Patienten mit Leberzirrhose eine schlechtere Prognose aufweisen (66, 67).

6.6 Extrakorporale Verfahren in der Therapie des Leberversagens

Obwohl eine LTX als therapeutischer Goldstandard des Leberversagens gilt, besteht nur für wenige Patienten eine realistische Option. Viele von ihnen versterben noch auf der Warteliste (68). Demzufolge besteht oft die Indikation zum additiven oder alternativen Einsatz maschineller Unterstützungssysteme. Sie sollen die fehlende hepatische Entgiftungsfunktion partiell ersetzen, indem sie sowohl wasserlösliche als auch proteingebundene Substanzen aus dem Blut entfernen (1, 39). Grundsätzlich werden mit solchen Maßnahmen zwei Ansätze verfolgt:

1. Es soll mehr Zeit gegeben werden, damit sich die Leberfunktion möglicherweise selbst erholen kann („bridge to recovery“) und
2. es soll Zeit für eine möglicherweise später stattfindene oLTX gewonnen werden („bridge to transplantation“).

Die Akkumulation von Toxinen scheint eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von Sepsis und Multiorganversagen beim ACLF zu spielen. Dies führte zur Hypothese, dass durch eine Leberdialyse einer Exazerbation von sekundärem Organversagen vorgebeugt werden könne (69, 70). Eine Meta-Analyse von 2016 verdeutlicht ein signifikant besseres Outcome bei Patienten mit ACLF beim Einsatz extrakorporaler Verfahren (71).

Bei der sogenannten Leberdialyse werden die zellfreien – artifiziellen (ALS) von den zellbasierten – bioartifiziellen (BLS) Verfahren unterschieden.

Zu den ALS-Verfahren zählen die Single Pass Albumin Dialyse (SPAD), das MARS®-System (Molecular adsorbent recirculating system) und das Prometheus®-System (Fractionated Plasma Separation and Adsorption System - FSPA).

Die SPAD entspricht in ihrem Funktionsprinzip näherungsweise der klassischen Hämodialyse. Das Patientenblut gelangt durch einen albuminundurchlässigen High-Flux Filter, das Dialysat enthält jedoch ca. 5 % Humanalbumin (72). Dadurch werden die albumingebundenen Lebertoxine an das freie Albumin im Dialysat gebunden und schließlich eliminiert. Es existieren wenige Studien zur klinischen Bewertung dieser Technik, weder beim ALF noch beim ACLF konnte ein Überlebensvorteil gezeigt werden (73, 74).

Sowohl für MARS als auch für Prometheus konnte eine effiziente Elimination Albumin gebundener Toxine und wasserlöslicher Substanzen wie Bilirubin, Gallensäuren und Ammoniak gezeigt werden (6, 75).

Bei MARS® (Abb.1) wird das Blut über zwei seriell geschaltete Kreisläufe von Toxinen gereinigt. Die albumingebundenen Substanzen werden zuerst an einer gewöhnlichen High-flux Membran über einen Konzentrationsgradienten vom Blutkreislauf in einen Albuminkreislauf geleitet. Die Flüssigkeit im Albuminkreislauf wird dann mittels Hämodialyse über einen Low-flux Filter von den wasserlöslichen kleinemolekularen Verunreinigungen gelöst und im Anschluss über zwei Säulen (Aktivkohle bzw. Anionenaustauscher) geleitet, um die albumingebundenen Toxine zu entfernen. Die Partikelgröße der Dialysemembranen ist so gewählt, dass Albumin und größere Moleküle nicht aus dem Patientenblut entfernt werden (72). In klinischen Studien wurde eine hämodynamische Stabilisierung, Senkung des portalen Drucks, Verbesserung der HE sowie des Pruritus bei Hyperbilirubinämie beobachtet (75-77). Zur Anwendung des Systems beim ALF findet sich in der Literatur aktuell kein Hinweis auf einen Überlebensvorteil (68). Bei der Behandlung des ACLF konnte ein positiver Einfluss auf das 30 Tage Outcome und die Nierenfunktion aufgezeigt werden (11). Banares kommt zu dem Ergebnis, dass MARS® einen Benefit in der Organunterstützung bewirkt, jedoch das transplantatfreie Überleben nicht verbessert (12). Mitzner wiederum fand bei seinem Vergleich zwischen MARS® und Standardtherapie bei HRS I-Patienten unter MARS® eine verbesserte 30-Tage-Überlebensrate (11).

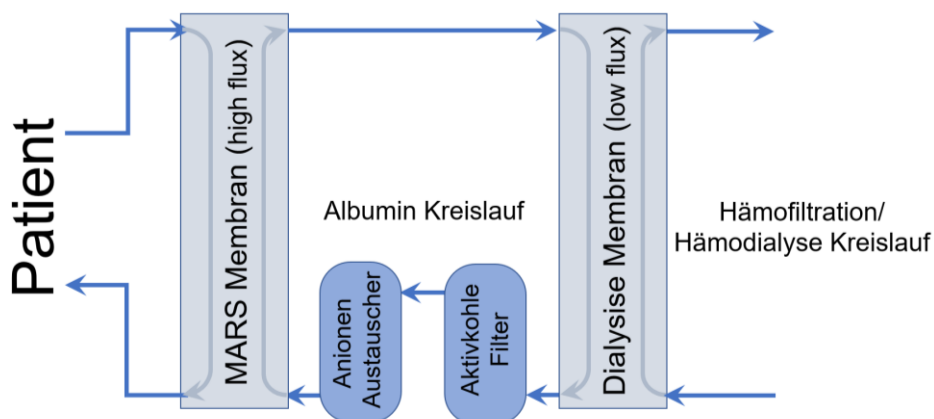


Abbildung 1: Schematische Darstellung der MARS®-Dialyse, modifiziert nach Evenepoel (78)

Bei Prometheus® (Abb. 2) sind ein Albuminfilter-Kreislauf und einem Hämodialysefilter unabhängig voneinander seriell an den Blutkreislauf angeschlossen. Das Plasma wird durch einen albumindurchlässigen Filter separiert und anschließend durch Kartuschen mit Ionenaustauscher und Neutralharz zur direkten Aufreinigung der Albuminfraktion geleitet. Nach der Passage des albumindurchlässigen Filters wird das Blut zusätzlich durch einen high-flux-Dialysefilter geleitet und direkt im Primärkreislauf dialysiert. Im Gegensatz zu MARS® wird für die Albuminaufreinigung zusätzlich ein Kunstharz-adsorber verwendet (72). In einer randomisierten Multicenter-Studie wurde auch für Prometheus® eine signifikante Reduktion des Serumbilirubin im Vergleich zum Standardverfahren nachgewiesen. Das 28- und 90-Tage Überleben unterschied sich nicht. Allerdings konnte in einer bestimmten Subgruppe (MELD > 30) ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden (70). Ebenso, wie für MARS® beschrieben, zeigen Literaturdaten für den Einsatz bei ALF keine Verbesserung des Outcome (79). Signifikante Senkung der Serumwerte für Kreatinin, Bilirubin, Ammoniak und Harnstoff konnten bei Anwendung bei ALF und ACLF in einer prospektiven Studie von Senturk gezeigt werden (80). In der Therapie von Patienten mit ACLF zeigte Prometheus® im direkten Vergleich mit dem MARS® eine etwas effektivere Elimination von Bilirubin. Das Gesamt-Überleben nach 30 Tagen unterschied sich in beiden Gruppen nicht (78).

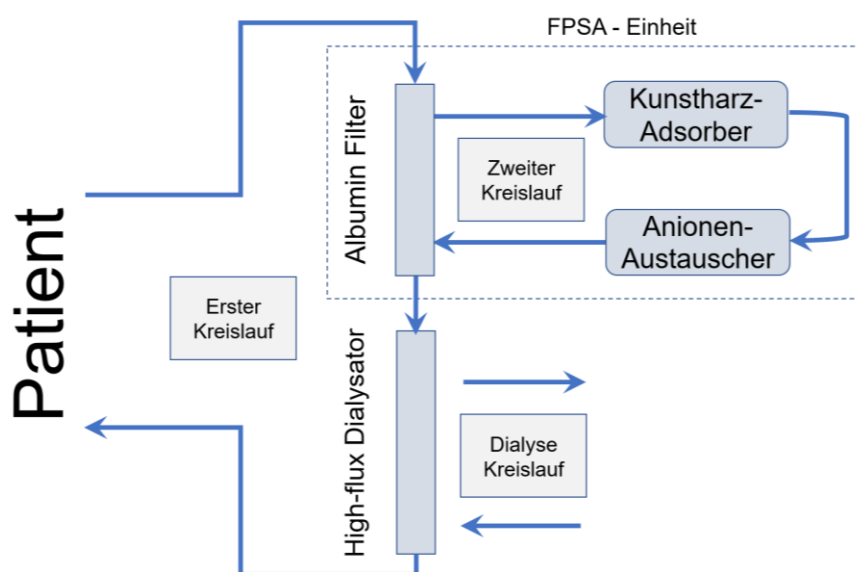


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Prometheus®-Dialyse, modifiziert nach Evenepoel (78)

Ein weiteres Leberunterstützungsverfahren ist die Plasmapherese. Das Prinzip besteht in der extrakorporalen Trennung des Patientenblutes in Plasma und Restblut. Dieses wird dem Patienten dann wieder zugeführt und der Plasmaanteil durch fresh frozen plasma ersetzt. In einer 2016 veröffentlichten multizentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit ALF von dieser Therapie profitieren. 182 Patienten enthielten entweder Standardbehandlung oder Plasmapherese. Es konnte ein Überlebensvorteil für die mit Plasmapherese behandelten Patienten nachgewiesen werden, welche keine Lebertransplantation erhielten (81).

Zu den bioartifiziellen Systemen zählen das HepaAssist System, das auf der Nutzung von Schweine-Hepatozyten basiert sowie das Extracorporeal Liver Assist System (ELAD®), welches immortalisierte Hepatoblastomzellen verwendet. Bei Untersuchung beider Systeme konnte in der klinischen Anwendung bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Die Konzentration von Bilirubin konnte mit dem Verfahren signifikant stärker als in der Kontrollgruppe gesenkt werden (82, 83).

7. Fragestellung

Wir führten eine retrospektive Analyse von 114 Patientenfällen durch, um zu klären, ob die Behandlung mit Prometheus® bei akutem/ akut auf chronischem Leberversagen einen Vorteil gegenüber der Standardbehandlung hat und ob dieser insbesondere bei Patienten mit HRS hervortritt. In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst retrospektiv der Einfluss der extrakorporalen Leberunterstützung mit Prometheus® in einem großen Patienten-kollektiv untersucht, welches nach Fällen mit/ohne Vorlage eines HRS unterteilt war. Dabei wurden folgende Fragen gestellt:

1. Ändert sich das Outcome der Patienten hinsichtlich Überleben sowie Leber- und Nierenfunktion?
2. Gibt es Subgruppen, die besonders von einer Behandlung profitieren könnten?

Zweiter Teil der Arbeit ist eine randomisierte, klinisch kontrollierte Pilotstudie zur Behandlung mit Prometheus® bei Patienten mit hepatorenalem-Syndrom. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine frühzeitige Behandlung mit Prometheus® den Verlauf eines HRS günstig beeinflusst.

8. Material und Methoden

8.1 Beschreibung des Patientenkollektivs und der Datenerhebung:

8.1.1 retrospektive Observationsstudie

Es wurden die Daten von insgesamt 114 Patienten retrospektiv analysiert, die aufgrund eines akuten oder akut-auf-chronischen Leberversagens mit dem Prometheus[®]-Verfahren im Zeitraum von 2006-2013 behandelt wurden. Hierbei handelt es sich um eine heterogene Patientengruppe mit einer großen Zahl an Nebendiagnosen, die im Ergebnisteil 9.1.1 (Tab. 7) näher klassifiziert werden. Um den Schweregrad der Nebenerkrankungen zu erfassen, wurde der modifizierte Charlson-Komorbiditätsindex berechnet (84). Die untersuchten Patienten wurden sowohl auf Normalstationen als auch intensivmedizinisch betreut.

Alle Patienten der Intensivstation erhielten eine intensivmedizinische supportive Behandlung. Die Analgosedierung wurde entsprechend dem Stationsstandard mit Midazolam sowie einem kurz wirksamen Opiat (Fentanyl; Sufentanil) durchgeführt. Bei einigen Patienten wurde Propofol hinzugenommen. Die Sedierungstiefe wurde mit einem etablierten Scoringssystem gesteuert (RASS). Der Ziel RASS lag bei -1 bis 0. Die Beatmung erfolgte bei allen Patienten im druckkontrollierten Modus. Das angestrebte Tidalvolumen sollte 6-8 ml/kg Körpergewicht nicht überschreiten.

Die antiinfektive Therapie wurde entsprechend den Stationstandards durchgeführt. Bei Beginn der Therapie wurde eine kalkulierte Kombination gewählt, die nach klinischen und mikrobiologischen Aspekten im Verlauf angepasst wurde.

Ein Großteil der Patienten wurde bereits vor Beginn der Prometheus[®]-Behandlung mit einer Nierenersatztherapie behandelt. Indikationen für eine extrakorporale Therapie waren: Hyperkaliämie, therapierefraktäre Überwässerung, Azidose oder urämische Komplikationen.

Die Patienten wurden retrospektiv hinsichtlich des Auftretens eines HRS in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe mit HRS (HRS+) und Gruppe ohne HRS (HRS-). Die Definition des HRS erfolgte nach den Hauptkriterien des International Club of Ascites, wobei nicht zwischen HRS I und II unterschieden wurde (85). Die Schwere der

Lebererkrankung wurde über den MELD-Score klassifiziert. Dieser wurde zu drei Zeitpunkten erhoben: Start, Ende und 10 Tage nach der letzten Prometheus®-Therapie. Es wurde differenziert, ob ein akutes Leberversagen (ALF) oder ein akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF) vorlag. Dies wurde auf Grundlage des klinischen Zustandes der Patienten, laborchemischer und diagnostischer Untersuchungsbefunde sowie durch die fachliche Expertise des Oberarztes der Station entschieden. Die Einteilung des Schweregrades des ACLF erfolgte unter Anwendung des CLIF-C-Organ Failure Score. Zudem wurden verschiedene Surrogatmarker wie Kreatinin, Bilirubin, Harnstoff, Ammoniak, Natrium, CRP, Quick, INR erhoben. Für die Patientengruppe, welche eine intensivmedizinische Behandlung benötigte, wurden zusätzlich der SOFA-Score und der APACHE II Score erhoben. Die mit Hilfe der Scores ermittelten Summen können jeweils mit einer möglichen Sterbewahrscheinlichkeit (Tab. 4-6) ins Verhältnis gesetzt werden (86-88). Die Scores gelten als valide und werden in der klinischen Routine angewendet (89-92).

Tabelle 4: Mortalität entsprechend SOFA-Score nach: Vincent et al. 1996 (86)	
SOFA	Sterbewahrscheinlichkeit
0-6	<10 %
7-9	15-20 %
10-12	40-50 %
13-14	50-60 %
15	>80 %
15-24	>90 %

Tabelle 6: Mortalität entsprechend APACHE II-Score nach: Knaus et al. 1985 (87)	
APACHE II	Sterbewahrscheinlichkeit
0-4	4 %
5-9	8 %
10-14	15 %
15-19	25 %
20-24	40 %
25-29	55 %
30-34	75 %
>34	85 %

Tabelle 5: 3-Monatsmortalität entsprechend MELD-Score nach: Bundesärztekammer (80)	
MELD	3-Monatsmortalität
6	1 %
10	2 %
15	5 %
20	11 %
22	15 %
24	21 %
26	28 %
27	32 %
28	37 %
29	43 %
30	49 %
31	55 %
32	61 %
33	68 %
35	80 %
36	85 %
37	90 %
38	93 %
39	96 %
40	98 %
41	99 %
42	100 %

8.1.2 randomisierte Pilotstudie

Eine prospektive, randomisierte, nicht verblindete klinische Untersuchung wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Charité 2009 (EA2/054/09) begonnen. Zielgruppe waren Patienten mit folgenden Grunderkrankungen: akute Alkoholhepatitis, „Schockleber“, protrahiertes akutes Leberversagen, akut-auf-chronisches Leberversagen. Es wurden 17 Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterien waren: Alter \geq 18 Jahre, Diagnose eines HRS (alle Hauptkriterien mussten erfüllt sein), Einwilligung in die Studie. Ausschlusskriterien waren: nicht kontrollierte Blutungskomplikationen, schwere Thrombozytopenie ($< 20.000/\mu\text{l}$), Teilnahme an anderen klinischen Studien in den letzten 3 Monaten. Die Randomisierung erfolgte durch Ziehen eines Umschlages. Nach Diagnosestellung und Therapieentscheidung durch einen Oberarzt erhielten alle Patienten die Standardtherapie entsprechend der SOP „Hepatorenales Syndrom“ der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistische Intensivmedizin der Charité. Diese umfasst im Einzelnen:

1. Adäquate Flüssigkeitssubstitution, Pausieren von Diuretika.
2. Vasopressoren-Therapie mit Glycylpressin Standarddosis 4x1 mg i.v. alternativ, insbesondere bei Patienten mit Hypotonie Noradrenalin.
3. Begleitmedikation mit Albumin (20-40 g/d).

Die Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden randomisiert einem der beiden Studienarme zugeteilt: Standardtherapie S (n= 8) oder Standardtherapie plus Behandlung mit Prometheus[®] P (n= 9). Die Schwere der Lebererkrankung wurde, wie in der retrospektiven Untersuchung, unter Nutzung des MELD-Score klassifiziert. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen ein ACLF auf. Des Weiteren wurden SOFA, APACHE II, SAPS 2 und der Charlson-Komorbiditätsindex berechnet, um die Schwere der Erkrankung valide einschätzen zu können. Die Prometheus[®]-Behandlung wurde mindestens fünfmal und höchstens achtmal für jeweils 4-6 Stunden durchgeführt. Als Abbruchkriterium wurde die Vermutung bzw. das Erkennen einer therapiebedingten Nebenwirkung definiert. Als Endpunkt der Studie war die Erhebung spezieller Laborparameter und Scores von Tag 0 bis Tag 15 der Therapiedauer (ab Studieneinschluss) definiert, um für eine nachfolgende konfirmatorische Studie eine Fallzahlextrapolation zu ermöglichen. Es wurden dieselben Surrogatmarker wie in der retrospektiven Analyse erhoben.

8.2 Beschreibung des Prometheus®-Systems

Die technische Funktionsweise des Prometheus®-Systems wurde bereits in Kapitel 2.6 detailliert erläutert. Durch das Konzept der direkten Aufreinigung der patienteneigenen Albuminfraktion sowie der Hämodialyse im Primärkreislauf wird eine höhere Effizienz erwartet.

8.3 Statistik

8.3.1 retrospektive Observationsstudie

Die retrospektiven klinischen Patientendaten wurden mit Hilfe der Kliniksoftware SAP, den Akten und dem Patient Data Management System (PDMS) COPRA® generiert. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Vers. 22 sowie R (Version 3x). Analysiert wurden jeweils die Werte vor Therapiebeginn sowie der letzte gemessene Wert. Die Anzahl der Therapien variierte zwischen den Patienten und wurde ebenfalls statistisch analysiert. Für die gemessenen Parameter wurde jeweils die Differenz zwischen dem letzten und dem ersten Zeitpunkt gebildet. Da die Differenzwerte mehrheitlich nicht normalverteilt sind (Kolmogorov-Smirnow- bzw. Shapiro-Wilk-Test) wurden Gruppenunterschiede zwischen Differenzwerten mit dem Mann-Whitney-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Das Signifikanzniveau wurde stets zweiseitig mit 0,05 definiert.

Um den adjustierten Einfluss der jeweiligen Parameter (bzw. deren Differenzwerte) auf die Gruppenzugehörigkeit zu ermitteln, wurde abschließend noch eine logistische Regressionsanalyse mit der Gruppenzugehörigkeit als abhängiger Variable sowie aller Differenzwerte als unabhängige Größe durchgeführt.

Das 28 Tage-Überleben wurde gruppenspezifisch (HRS+/ HRS-) für das gesamte Patientengut sowie spezifiziert nach Art des Leberversagens (ALF/ ACLF) unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode errechnet und graphisch dargestellt. Des Weiteren wurde berechnet, ob sich die Mortalitätswahrscheinlichkeit der Scores SOFA, APACHE II und MELD mit der tatsächlichen Letalität in unserem Patientengut deckte. Hierfür wurde die in Kapitel 4.1.1 (Tab. 3 - 5) aufgeführte Kategorisierung der jeweiligen

Scores verwendet. Geprüft wurde die Hypothese, ob mit einem linearen Anstieg der Score-Werte ein Anstieg der Verstorbenen einhergeht.

Ein ergänzender Vergleich von SOFA, APACHE II und MELD hinsichtlich des Versterbens (insgesamt) erfolgte unter Anwendung von logistischen Regressionsanalysen: hierbei wurde das 28 Tage-Überleben als abhängige Größe und der jeweilige Score (MELD, SOFA, APACHE II) plus die Gruppe (HRS+ vs. HRS-) als die unabhängigen Variablen definiert. Ein Odds Ratio > 1 bedeutet also eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu sterben, falls der Wert der unabhängigen Variable steigt. Hiermit werden einerseits die Odds Ratios (plus Konfidenzintervall) der unabhängigen Variablen berechnet, andererseits auch die sog. adjustierten Effekte.

Abschließend wurden für die drei Variablen SOFA, Apache II und MELD sog. ROC-Analysen berechnet. Hierfür wurde jeweils ein optimaler cutpoint gesucht, welcher das interessierende Ereignis (hier: Versterben) so gut wie möglich prädiziert. Die Sensitivität und Spezifität wurden in Abhängigkeit vom cutoff-Wert mittels ROC-Kurven dargestellt. Unter Anwendung des DeLong Test wurden anschließend die drei ROC-Kurven miteinander verglichen, um die Diskriminierungsfähigkeit der verschiedenen Scores darzustellen.

8.3.2 randomisierte Pilotstudie

Im Rahmen der Pilotstudie wurden die Werte der Ausgangsdaten zwischen den Gruppen mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Anschliessend wurde entweder ein t-Test (bei normalverteilten Daten) bzw. Mann-Whitney-Test (bei nicht-normalverteilten Daten) zur Überprüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen verwendet.

Als Surrogatmarker wurden zunächst Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe berechnet und diese dann grafisch im Verlauf von Tag 1 bis Tag 15 dargestellt. Mittels Wilcoxon-Test wurde für jeden Tag auf Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft. Das Signifikanzniveau wurde stets zweiseitig mit 0,05 definiert.

9 Ergebnisse

9.1 Retrospektiver Teil

9.1.1 Allgemeine Daten der Patienten/ Subgruppen

Es wurden 114 Patienten (43 weiblich, 71 männlich) im Alter von 16-81 Jahren (Mittelwert 52,7 Jahre) untersucht. Das Patientenkollektiv weist eine Vielzahl von Nebenerkrankungen auf, die in Tabelle 6 detailliert aufgeführt sind. Der Charlson-Komorbiditätsindex unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($p= 0,75$). Je nach Schwere der Lebererkrankung wurden von den 114 Patienten 30 auf Normalstationen und 84 auf Intensivstationen behandelt. Der Simplified Acute Physiology Score II (SAPS 2) der intensivpflichtigen Patienten lag im Mittel bei 58,9 (min: 22, max: 112), der APACHE II bei 25,6 (min: 12, max: 34). Die Patienten wurden bezüglich des Auftretens eines hepatorenalen Syndroms in zwei Gruppen eingeteilt: 69 Patienten ohne HRS, 45 mit HRS. Die Anzahl der Behandlungen variierte zwischen 1 - 40 Zyklen mit einer medianen Behandlungsdauer von 6 Stunden.

Es wurde untersucht, ob sich die beiden Gruppen hinsichtlich weiterer Parameter unterscheiden. Bezüglich des Alters (HRS+ 53,1 (12,1), HRS- 52,3 (15,2); t-Test, ($p= 0,751$), des Geschlechts (Test nach Fisher, $p= 0,554$), der Zahl der intensivpflichtigen Patienten (Test nach Fisher, $p= 0,554$) und der durchschnittlichen Anzahl der Therapien (HRS+ 7,0 (5,3), HRS- 6,6 (5,1); Mann-Whitney-Test ($p= 0,781$) ist kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen zu verzeichnen. Von den 114 Patienten trat bei 51 Patienten ein ALF, bei 52 ein ACLF auf. Hauptursache des Leberversagens war eine ethyltoxische Genese. In der Gruppe HRS+ lag signifikant häufiger ein ACLF vor ($p < 0,001$), in der Gruppe HRS- war das ALF signifikant mehr vertreten ($p < 0,001$).

Die beschriebenen Werte sowie die weitere Gruppierung des ACLF sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 7: Ausgangsdaten der Studien-Patienten				
Parameter	alle Patienten (n= 114)	HRS-positiv (n= 45)	HRS-negativ (n= 69)	p-Wert
Alter (Mittelwert)	52,6 ±14,0	53,1 ±12,1	52,3 ±15,2	0,751
Geschlecht	71 männlich 43 weiblich	30 m 15 w	41 m 28 w	0,554
Nebendiagnosen				
- kardial	43	13	30	
- pulmonal	20	6	14	
- Ca. Leber/Gallenblase	18	6	12	
- Z. n. LTX	16	3	13	
- maligne Grunderkr.	7	3	4	
- Autoimmunerkr.	19	5	14	
- hämatolog. Erkr.	11	4	7	
- Diabetes mellitus	16	8	8	
- Niereninsuffizienz	12	5	7	
- andere seltene ND	6	0	6	
Charlson-Komorbiditätsindex	4,5 ± 1,8	4,4 ± 2,0	4,5 ± 1,7	0,75
MELD (Mittelwert)	32,6 ± 6,32	35,2 ± 5,54	30,9 ± 7,04	< 0,001
SOFA	*)	12,8 ± 4,3	15,2 ± 4,4	0,015
APACHE II		25,6 ± 7,4	25,3 ± 9,0	0,862
Intensivstation	84	35	49	0,554
Summe Behandlungen (Mittelwert)	6,0	6,8	5,5	0,781
Multiorganversagen	79	29	50	0,529
Bridging	21	9	12	0,999

*) wurden nur für ITS Patienten erhoben

Tabelle 7 (Fortsetzung) Ausgangsdaten der Studien-Patienten				
Parameter	alle Patienten (n= 114)	HRS-positiv (n= 45)	HRS-negativ (n= 69)	p-Wert
ALF	51	11	40	< 0,001
Ätiologie des ALF				
- viral	3			
- medikamentös-toxisch	8			
- nutritiv toxisch	1			
- alkoholische Hepatitis	1			
- autoimmun	3			
- kryptogen	6			
- Z.n. Leberteilresektion	10			
- hypoxische Hepatitis	15			
- BRIC Syndrom	2			
- PSC	1			
- M. Wilson	1			
ACLF	52	34	29	0,001
davon ACLF I	4	4	0	0,12
davon ACLF II	16	8	8	0,78
davon ACLF III	32	19	13	0,48
davon kein ACLF	11	3	8	0,09
Ätiologie der chronischen Lebererkrankung				
- ethyltoxisch	32			
- Hepatitis B / C	14			
- medikamentös-toxisch	9			
- LTX - Versagen	4			

9.1.2 28-Tage-Überleben aller Patienten ohne Differenzierung des Leberversagens

Das 28-Tage-Überleben wurde mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. Abbildung 3 zeigt die entsprechende Kurve bei Betrachtung aller Patienten. Es findet sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,78$).

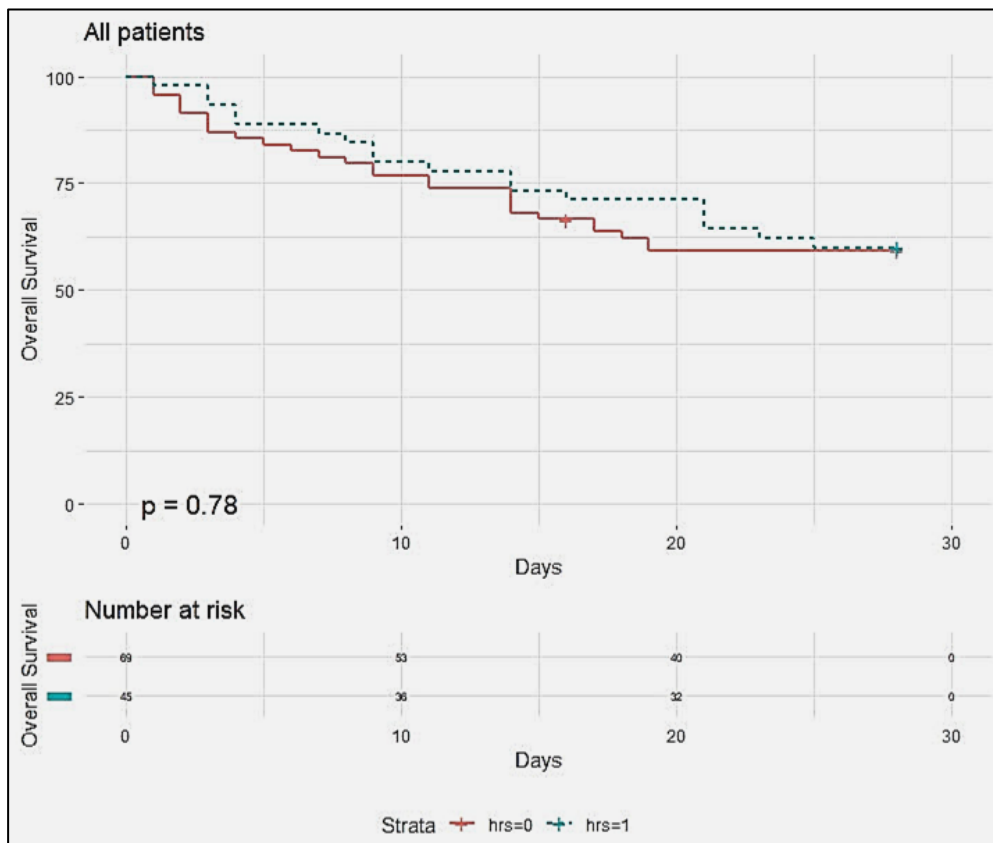


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit gesamt – Vergleich der Gruppen HRS - / HRS +

Betrachtet man selektiv nur die Patienten, welche zu Therapiebeginn einen MELD ≥ 30 aufwiesen, so verringert sich der p-Wert auf $p=0,21$ (Abb. 4).

Bei der selektiven Auswertung der intensivpflichtigen Patienten besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied im 28-Tage-Überleben $p=0,35$ (Abb. 5).

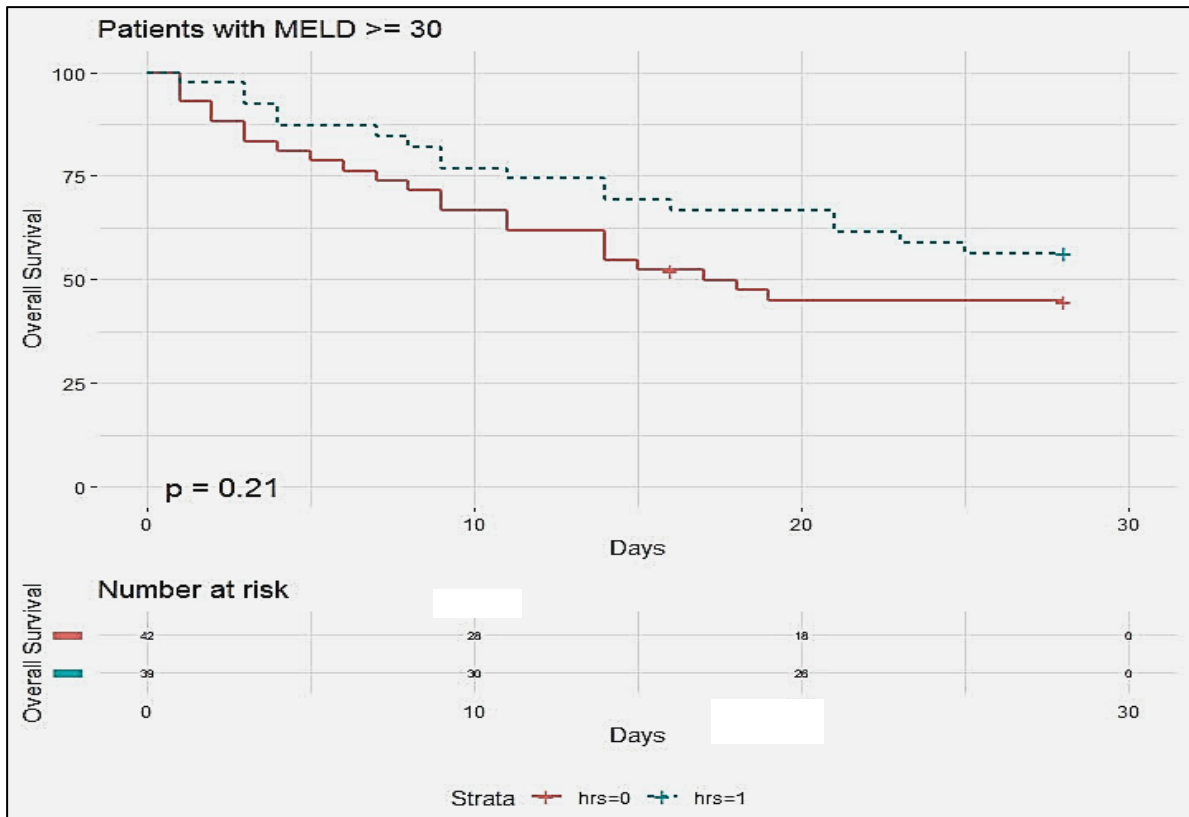


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit – Vergleich beider Patientengruppen mit MELD > 30

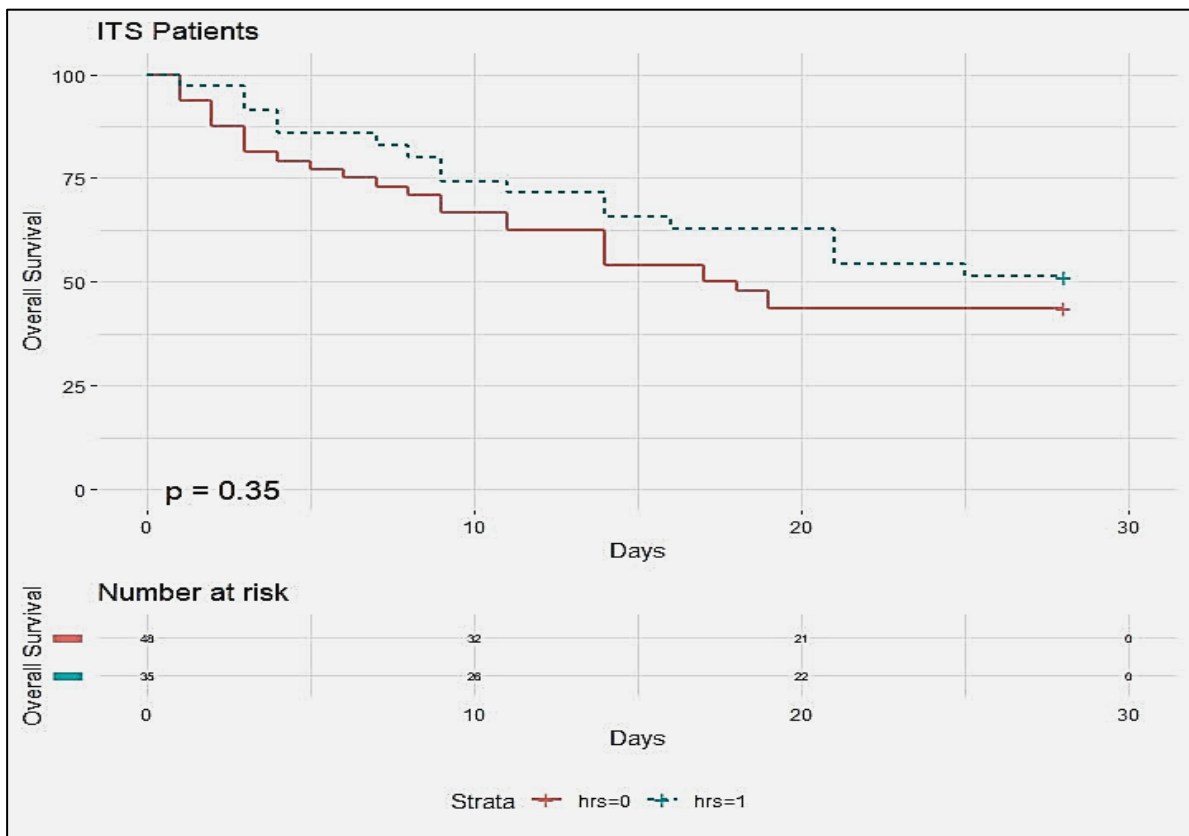


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit – Vergleich beider ITS-pflichtigen Patientengruppen

9.1.3 28-Tage Überleben differenziert nach ALF/ ACLF

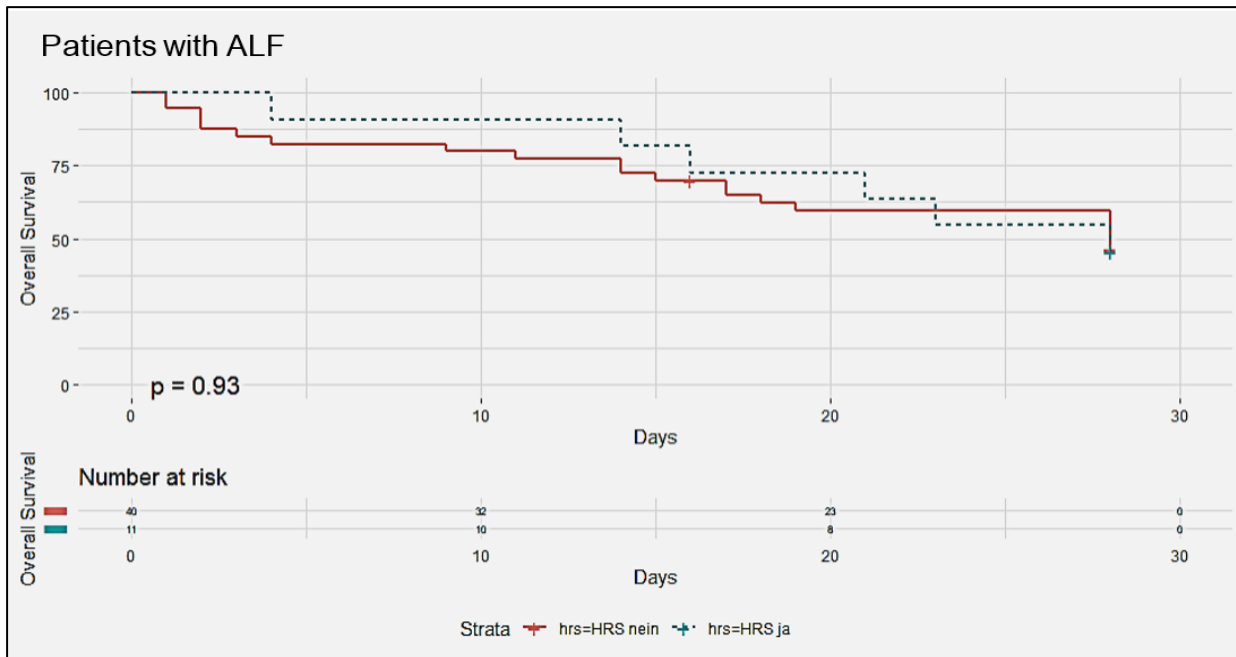


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit - Vergleich der Gruppen mit/ohne HRS aller Patienten mit ALF

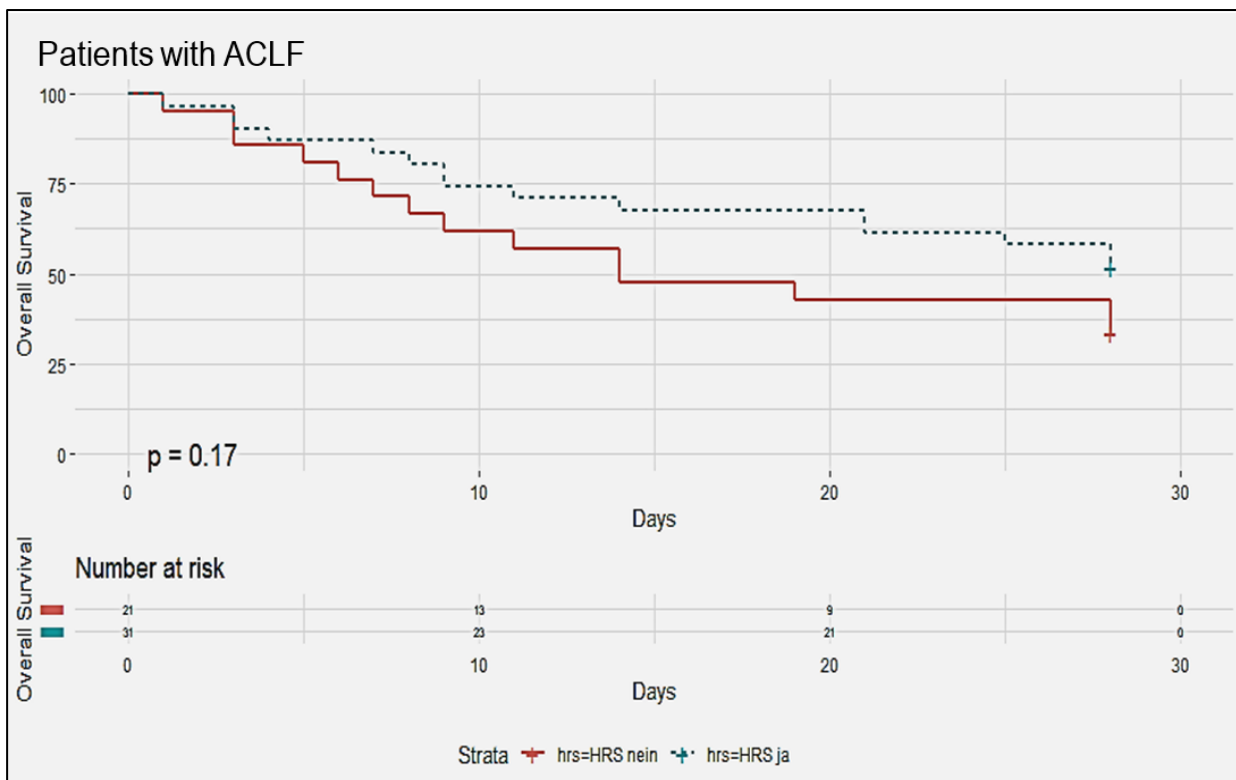


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit - Vergleich der Gruppen mit/ohne HRS aller Patienten mit ACLF

Der Vergleich des 28-Tage-Überlebens zwischen den Gruppen mit / ohne HRS und differenziert nach der Art des Leberversagens zeigt keinen Unterschied. Während die Kaplan-Meier Kurven in der Patientengruppe ALF annähernd identisch verlaufen ($p=0,93$), weichen die Kurven in der Gruppe ACLF weiter auseinander ($p=0,17$). (Abb. 6+7)

9.1.4 Vergleich von prognostizierter Mortalität und Letalität in der untersuchten Patientengruppe

Die folgenden Säulendiagramme (Abb. 8-10) verdeutlichen den Vergleich der prognostizierten Mortalität der Scores SOFA, APACHE II und MELD mit der ermittelten Letalität in der untersuchten Patientengruppe ($n=114$). In den Säulen ist das Score-Intervall aufgetragen. Die x-Achse trägt die dazu entsprechend prognostizierte Mortalität (in Bezug auf Tab. 4-6, Kapitel 8.1.1) in Prozent. Die y-Achse gibt die Verstorbenen in Prozent an.

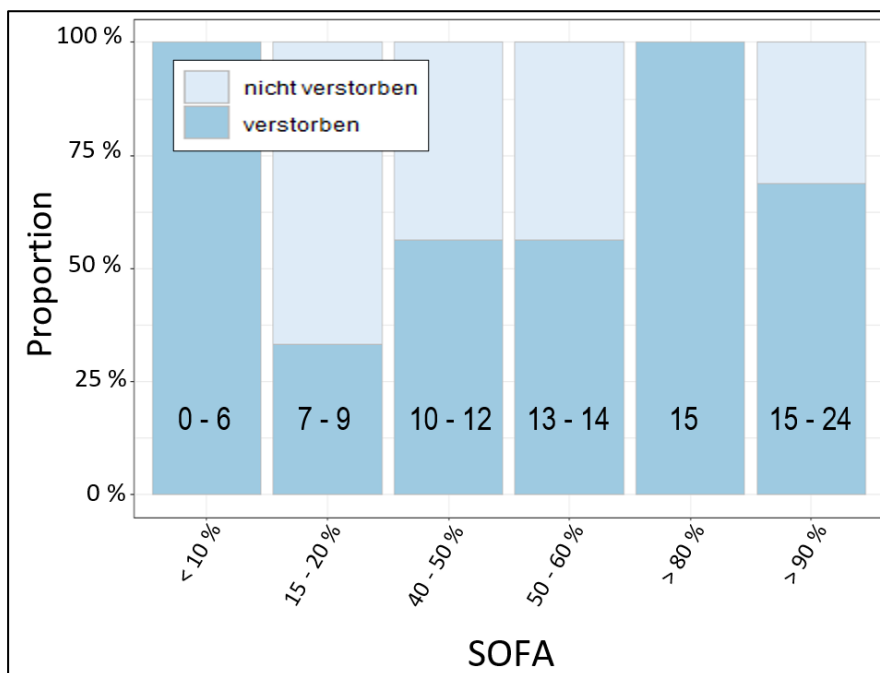


Abbildung 8: Verstorbene in Relation zur errechneten Prognose entsprechend SOFA

Für den SOFA-Score ergibt sich, dass mit steigenden Werten (Abb. 8) kein linearer Anstieg der Letalität eintritt ($p=0,13$).

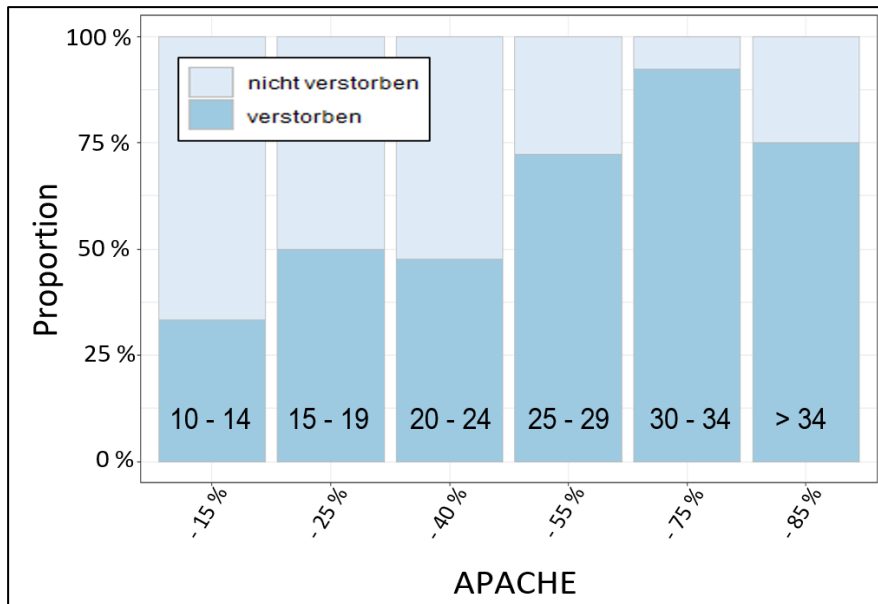


Abbildung 9: Verstorbene in Relation zur errechneten Prognose entsprechend APACHE II

Die Betrachtung des APACHE Score (Abb. 9) zeigt einen linearen Anstieg der Letalität mit steigenden Score-Werten ($p= 0,002$).

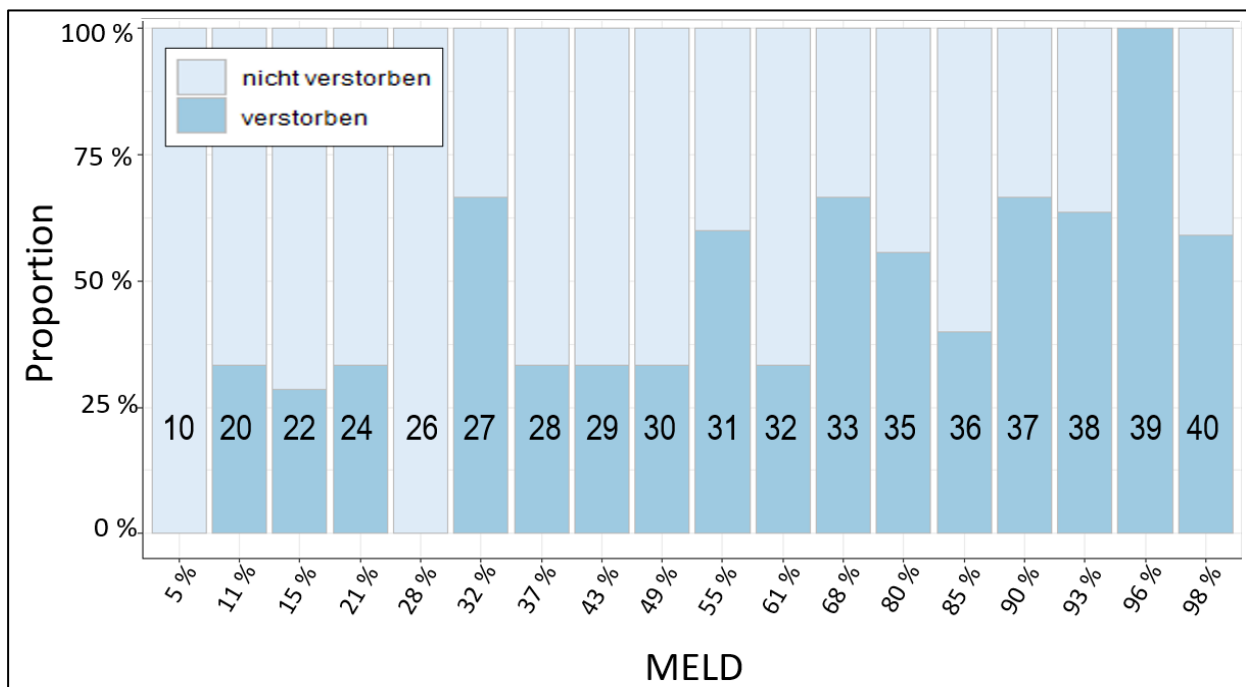


Abbildung 10: Verstorbene in Relation zur errechneten Prognose entsprechend MELD

Auch mit steigenden Werten des MELD Score (Abb. 10) geht ein linearer Anstieg der Letalität einher ($p= 0,002$).

Der Vergleich von SOFA, MELD, APACHE II mittels logistischer Regressionanalysen ergab folgende Ergebnisse: Eine Erhöhung von SOFA um eine Einheit ist mit einer

Erhöhung der Sterbewahrscheinlichkeit um ca. 6 % assoziiert (OR= 1,062 - 1). Es zeigen sich keine signifikanten Einflüsse (weder von SOFA noch von HRS) auf das Ereignis 28 Tage-Überleben. Für MELD ergibt sich ein adjustierter signifikanter Einfluss (Start) auf das Überleben ($p= 0,0002$). Eine Erhöhung von MELD um eine Einheit bedeutet eine Erhöhung der Sterbewahrscheinlichkeit um ca. 15 % (OR= 1,150 - 1). Auch für APACHE II ergibt sich ein adjustierter signifikanter Einfluss auf das Überleben ($p= 0,000.09$). Eine Erhöhung von APACHE um eine Einheit erhöht die Sterbewahrscheinlichkeit um ca. 15,6 % (OR= 1,1566 - 1). Die Diskriminierungsfähigkeit der untersuchten Scores differierte wie in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: ROC-Analyse für SOFA, APACHE II, MELD				
Score	cutpoint	AUC	Spezifität	Sensitivität
SOFA	15	0,5509	0,6216	0,5455
APACHE II	24	0,7829	0,7179	0,7727
MELD	33	0,6931	0,5735	0,7609

Dabei zeigte sich, dass sich die AUC von SOFA und APACHE II voneinander unterscheiden ($p= 0,005$), diejenigen von SOFA und MELD ($p= 0,653$) jedoch nicht. Für den Unterschied zwischen APACHE und MELD ($p= 0,061$) kann man von einer Tendenz sprechen. Zusammenfassend bedeutet dies, dass APACHE II mit einem Cutoff-Wert von 24 die beste Diskriminierungsfähigkeit der drei Scores zeigt.

Vergleicht man die von Moreau berechnete Letalität der verschiedenen ACLF Grade mit den in unserer untersuchten Gruppe erzielten Letalitäten so differieren diese bei Grad II und III nur geringfügig. Tabelle 9 zeigt diese prozentualen Verteilungen.

Tabelle 9: Vergleich der Letalität in der retrospektiven Studie mit den Prognosen nach Moreau				
ACLF (n=52)	Total (n=114)	verstorben	nicht verstorben	Vergleich Prognose Moreau
1	4 (7,7%)	0 (0 %)	4 (17,0 %)	22,1 %
2	16 (30,8%)	8 (27,6 %)	8 (34,8 %)	32,0 %
3	32 (61,5%)	21 (72,4 %)	11 (47,8 %)	76,7 %
kein ACLF/AD (n=11)	11 (17,5%)	1 (3,3 %)	10 (30,3 %)	4,7 %

9.1.5 Beeinflussung der Nierenfunktion

Serum-Kreatinin unterschied sich zum Beginn der Untersuchung signifikant zwischen den beiden Gruppen, der Mittelwert in der Gruppe HRS+ war deutlich höher ($p < 0,001$). Auch zu Behandlungsende unterschieden sich die Werte zwischen den Gruppen weiterhin signifikant ($p < 0,001$). Die Reduktion des Serum-Kreatinins vom Interventionsende zum Ausgangswert war in der Gruppe HRS+ stärker als in HRS-, die Veränderung aber nicht signifikant. Serum-Kreatinin war auch 10 Tage nach der letzten Prometheus®-Dialyse im Vergleich zum Ausgangswert in beiden Gruppen weiterhin reduziert. Diese Reduktion erwies sich in der Gruppe HRS+ als stärker, der Unterschied war aber nicht signifikant.

Tabelle 10 : Veränderung der renalen Ausgangs-Parameter (Mittelwerte mit Standardabweichung)				
Parameter	Alle Patienten	Gruppe 1 HRS+ (n= 45)	Gruppe 2 HRS - (n= 69)	p-Wert für Vergleich Einzelkriterien zw. Gruppe 1 und 2
Kreatinin mg/dl Behandlungsbeginn	1,87 ±1,52	2,64 ± 1,83	1,36 ± 1,02	< 0,001
Kreatinin mg/dl Behandlungsende	1,26 ± 0,81	1,64 ± 0,90	1,03 ± 0,67	< 0,001
Veränderung mg/dl (Beginn-Ende)	- 1,18 ± 1,18	- 1,03 ± 1,57	- 0,33 ± 0,63	0,398
Kreatinin 10 Tage später mg/dl	1,60 ±1,28	2,29 ± 1,52	1,06 ± 0,68	< 0,001
Veränderung zum Ausgangswert mg/dl		- 0,44 ± 1,93	- 0,11 ± 0,78	0,358
Natrium [mmol/l] Behandlungsbeginn	138 ± 6,44	137 ± 7,21	140 ± 5,57	0,044
Natrium [mmol/l] Behandlungsende	132 ± 25,4	133 ± 20,8	132 ± 28,4	0,796
Veränderung zum Ausgangswert [mmol/l]		- 1,21 ± 7,17	- 4,36 ± 18,5	0,227
Dialysepflicht Behandlungsbeginn [Anzahl Patienten]		12	10	0,914
Dialysepflicht nach Behandlungsende [Anzahl Patienten]		19	13	< 0,05

Die Dialysepflicht nach Ende der Behandlung war in der Gruppe mit HRS signifikant höher (19 Pat. vs. 13 Pat., $p < 0,05$). Die Veränderung des Serum-Natrium unterschied sich in den Gruppen nicht durch die Prometheus®-Behandlung. Tabelle 10 zeigt die Ausgangswerte und ihre Veränderung im Untersuchungszeitraum gruppenspezifisch.

9.1.6 Beeinflussung der Leberfunktion

Eine mögliche Beeinflussung der Leberfunktion durch Prometheus® wurde anhand der Parameter Bilirubin, Ammoniak, INR und MELD untersucht. Bilirubin unterschied sich im Mittelwert weder zu Beginn noch zu Behandlungsende zwischen beiden Gruppen. Eine Veränderung zum Ausgangswert im Sinne einer Reduktion konnte in beiden Gruppen gemessen werden. 10 Tage nach Behandlungsende war weiterhin in beiden Gruppen eine Reduktion des Bilirubin zu messen. Die Veränderung zum Ausgangswert war in beiden Gruppen annähernd gleich hoch ($p = 0,830$).

Die Messwerte für Ammoniak unterschieden sich in beiden Gruppen zum Beginn nicht. Zu Behandlungsende bestand auch kein Unterschied. In beiden Gruppen war eine Reduktion des Ammoniakwertes zu messen ($p = 0,225$).

Die INR wurde während des Behandlungszeitraumes nur geringfügig verändert. Zwischen den Gruppen zeigten sich keine Unterschiede in der Veränderung ($p = 0,649$). Tabelle 11 zeigt gruppenspezifisch die detaillierte Veränderung der Parameter mit Standardabweichung für den Untersuchungszeitraum.

Der MELD-Score wurde vor Beginn ($< 24h$) der ersten Behandlung, nach der letzten und 10 Tage nach der letzten Behandlung mit dem Prometheus®-System erhoben. Die Mittelwerte in den Gruppen unterschieden sich zu Beginn der Behandlung.

Der MELD der Patienten mit HRS war im Mittel signifikant höher (HRS+ $35,2 \pm 5,54$, HRS- $30,9 \pm 7,04$; $p < 0,001$). Beide Mittelwerte waren unmittelbar nach Therapieende angestiegen, die Differenz zum Ausgangswert unterschied sich dabei (HRS+ $1,48 \pm 5,12$, HRS- $5,0 \pm 6,4$; $p = 0,002$).

Tabelle 11 : Veränderung Ausgangs-Parameter (Mittelwerte mit Standardabweichung)				
Parameter	Alle Patienten	Gruppe 1 HRS+ (n= 45)	Gruppe 2 HRS- (n= 69)	p-Wert Vergleich Gruppe 1 und 2
MELD Start	32,6 ± 6,80	35,2 ± 5,54	30,9 ± 7,04	< 0,001
MELD Ende	36,1 ± 3,58	36,6 ± 3,45	35,8 ± 3,65	0,246
Veränderung zum Ausgangswert		1,48 ± 5,12	5,0 ± 6,4	< 0,050
MELD 10 Tage später	28,5 ± 8,65	32,5 ± 7,16	25,5 ± 8,53	< 0,001
Veränderung zum Ausgangswert		- 2,06 ± 5,91	- 3,37 ± 8,74	0,442
Bilirubin mg/dl Behandlungsbeginn	27,5 ± 12,6	26,6 ± 13,6	28,2 ± 11,9	0,511
Bilirubin mg/dl Behandlungsende	15,8 ± 8,05	15, 2 ± 8,25	16,4 ± 7,92	0,460
Veränderung zum Ausgangswert mg/dl		-11,6 ± 9,5	-12,0 ± 9,66	0,830
Bilirubin mg/dl 10 d später	13,4 ± 9,6	13,7 ± 10,0	13,2 ± 9,09	0,854
Veränderung zum Ausgangswert mg/dl		- 12,9 ± 11,7	-15,4 ± 13,6	0,478
Ammoniak μ mol/l Behandlungsbeginn	48,1 ± 31,8	46,3 ± 24,5	50,3 ± 42,0	0,608
Ammoniak Behandlungsende	42,3 ± 27,1	45,4 ± 25,4	40,5 ± 29,9	0,396
Veränderung zum Ausgangswert		-1,67 ± 30,2	-10,0 ± 30,2	0,225
INR Behandlungsbeginn	1.95 ± 0.829	2.13 ± 0.80	1.84 ± 0.81	0.063
INR Behandlungsende	2.37 ± 1.34	2.44 ± 1.20	2.32 ± 1.43	0.626
Veränderung zum Ausgangswert		0.40 ± 1.05	0.49 ± 1.07	0.649

10 Tage nach der letzten Behandlung war der MELD in beiden Gruppen reduziert zum Ausgangswert. Ein Unterschied in der Differenz zeigte sich nicht (HRS+ -2,06 (5,91), HRS- -3,37 (8,74); $p= 0,442$). Abb.11 verdeutlicht die gruppenspezifische Veränderung des MELD während der Therapie grafisch.

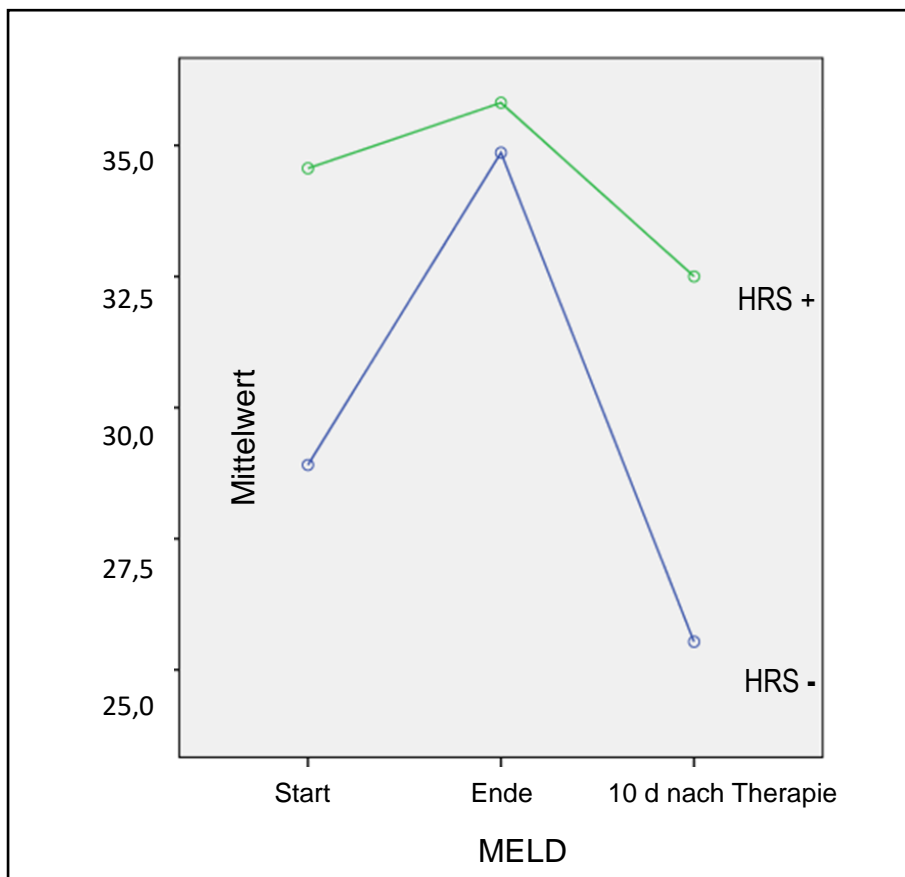


Abbildung11: Veränderung MELD im Untersuchungszeitraum Gruppe HRS+ und HRS -

9.1.7 Veränderung/ Beeinflussung von Albumin und Harnstoff

In beiden Gruppen fand sich zu Therapiebeginn ein näherungsweise gleicher Albuminwert. Auch zum Therapieende unterschieden sich die Mittelwerte nicht. Durch die Therapie ergab sich kein Unterschied in der Veränderung des Albumins zwischen den Gruppen ($p= 0,262$) (Tab. 12). Die Serumwerte für Harnstoff unterschieden sich zu Beginn, sie waren in der Gruppe mit HRS höher ($p < 0,001$). Zu Behandlungsende unterschieden sich die Mittelwerte zwischen den Gruppen nicht mehr.

Die Differenz zwischen End- und Ausgangswert war in der Gruppe mit HRS signifikant höher ($p= 0,002$). Tabelle 12 gibt einen Überblick der Veränderung der gruppenspezifischen Laborparameter.)

Tabelle 12 : Veränderung Ausgangs-Parameter Harnstoff und Albumin (Mittelwerte mit Standardabweichung)				
Parameter	Alle Patienten	Gruppe 1 HRS+ (n= 45)	Gruppe 2 HRS - (n= 69)	p-Wert für Vergleich Einzelkriterien zw. Gruppe 1 und 2
Harnstoff mg/dl Behandlungsbeginn	120,0 ± 65,2	149 ± 58,7	101 ± 62,5	< 0,001
Harnstoff mg/dl Behandlungsende	69,4 ± 45,6	74,3 ± 42,2	65,5 ± 48,7	0,313
Veränderung zum Ausgangswert mg/dl		- 81,05 ± 55,3	- 46,91 ± 53,2	< 0,05
Albumin g/dl Behandlungsbeginn	3,01 ± 0,53	3,04 ± 0,46	3,00 ± 0,58	0,713
Albumin Ende g/dl	3,0 ± 1,99	2,77 ± 0,84	3,23 ± 2,98	0,250
Veränderung zum Ausgangswert g/dl		-0,27 ± 0,96	0,32 ± 3,38	0,262

9.2 Ergebnisse der Pilotstudie

9.2.1 Allgemeine Daten der Patienten

Nach Anwendung der im CONSORT statement formulierten Leitlinie zur Publikation randomisierter Studien (93) mussten 8 Patienten aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden (Abb.12). Somit ergab sich zur Per Protocoll-Auswertung (PP) eine Anzahl von $n=5$ in der Standardgruppe sowie $n=5$ in der Interventionsgruppe. Zudem erfolgte für alle Parameter eine Full Analysis Set Auswertung ($n=17$, $S=8$, $P=9$). Das Full Analysis Set (FAS), Spezialform der Intention to treat Analyse (ITT), ist definiert als Auswertung aller Patienten, die einer Behandlungsgruppe randomisiert zugeteilt wurden und mindestens eine wirksame Behandlung erhielten.

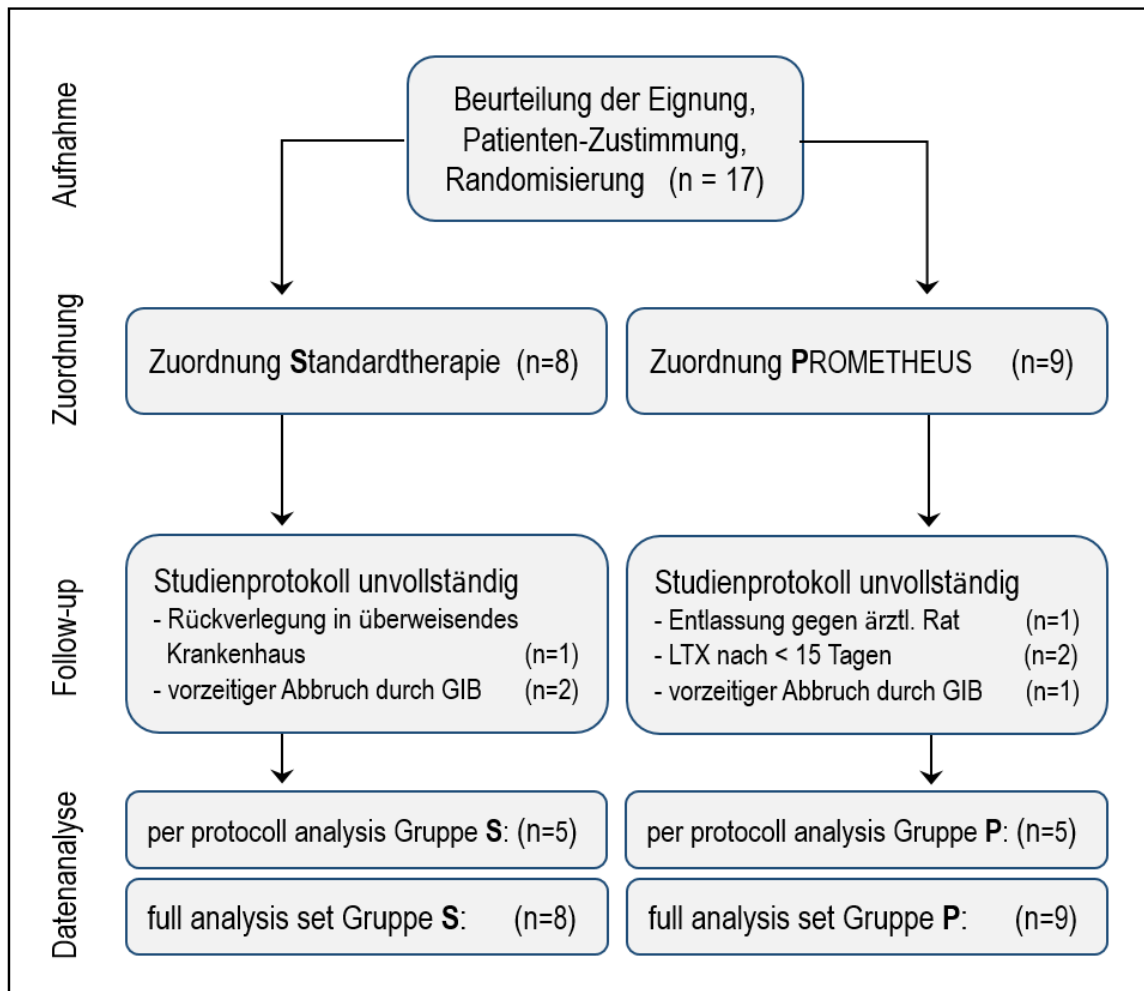


Abbildung 12: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Probanden

Das Durchschnittsalter betrug $50,6 \pm 21,6$ (P) sowie $52,2 \pm 8,6$ (S). Hinsichtlich der Überlebensprognose, des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Summe der intensivmedizinischen Scores sind die beiden Gruppen als homogen zu betrachten. Apache II ($24,5 \pm 12,4$ (P); $22,0 \pm 5,5$ (S), $p= 0,73$), SAPS 2 ($61,2 \pm 22,7$ (P); $52,2 \pm 12,2$ (S); $p= 0,52$) sowie SOFA Score ($11,0 \pm 5,7$ (P); $10,5, \pm 3,3$ (S); $p= 0,88$) unterscheiden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Der MELD Score zu Beginn der Therapie zeigt ebenso in beiden Gruppen vergleichbar hohe Werte ($34,2 \pm 5,5$ (P); $35,4 \pm 3,4$ (S); $p= 0,69$). Die Veränderungen von Hämoglobin und Thrombozyten sind während der Therapie ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch die FAS-Analyse (n= 17) zeigt keine Unterschiede der allgemeinen Parameter zwischen beiden Gruppen. In Tabelle 13 sind die Ausgangsdaten der Gruppen für FAS und PP gegenübergestellt.

Tabelle 13: Ausgangsdaten der Gruppen Prometheus/ Standard (Mittelwert mit Standardabweichung)					
	FAS-Analyse		Unterschied	PP-Analyse	
	Prometheus n= 9	Standard n= 8		Prometheus n= 5	Standard n= 5
Alter	$52,8 \pm 16,5$	$54,1 \pm 9,05$	nicht signifikant	$50,6, \pm 21,6$	$52,2 \pm 8,6$
Geschlecht	1 ♀, 8 ♂	6 ♀, 2 ♂		1 ♀, 4 ♂	5 ♀, 0 ♂
Charlson-Komorbiditätsindex	$4,8 \pm 1,7$	$3,4 \pm 0,5$		$4,8 \pm 1,9$	$3,4 \pm 0,5$
MELD	$35,0 \pm 5,7$	$35,8 \pm 4,3$	nicht signifikant	$34,2 \pm 5,5$	$35,4 \pm 3,4$
SOFA	$10,7 \pm 5,56$	$10,3 \pm 3,15$	nicht signifikant	$11,0 \pm 5,7$	$10,5 \pm 3,3$
APACHE II	$21,3 \pm 10,6$	$22,4 \pm 5,22$	nicht signifikant	$24,5 \pm 12,4$	$22,0 \pm 5,48$
SAPS 2	$59,3 \pm 18,8$	$56,4 \pm 14,2$	nicht signifikant	$61,2 \pm 22,7$	$52,2 \pm 12,2$
GFR	$24,3 \pm 13,3$	$17,8 \pm 6,24$	nicht signifikant	$16,5 \pm 4,1$	$16,3 \pm 5,0$
ALF	0	0	nicht signifikant	0	0
ACLF	9	8	nicht signifikant	5	5
1	2	2	nicht signifikant	1	2
2	4	3	nicht signifikant	2	1
3	3	3	nicht signifikant	2	2

9.2.2 28-Tage-Überleben

Zwischen den Gruppen Standardbehandlung und Prometheus zeigt sich kein Unterschied im 28-Tage-Überleben. Die Kaplan-Meier-Kurven (Abb. 13) weichen zu Beginn der Behandlung auseinander und nähern sich im weiteren Verlauf wieder einandern an ($p = 0,78$).

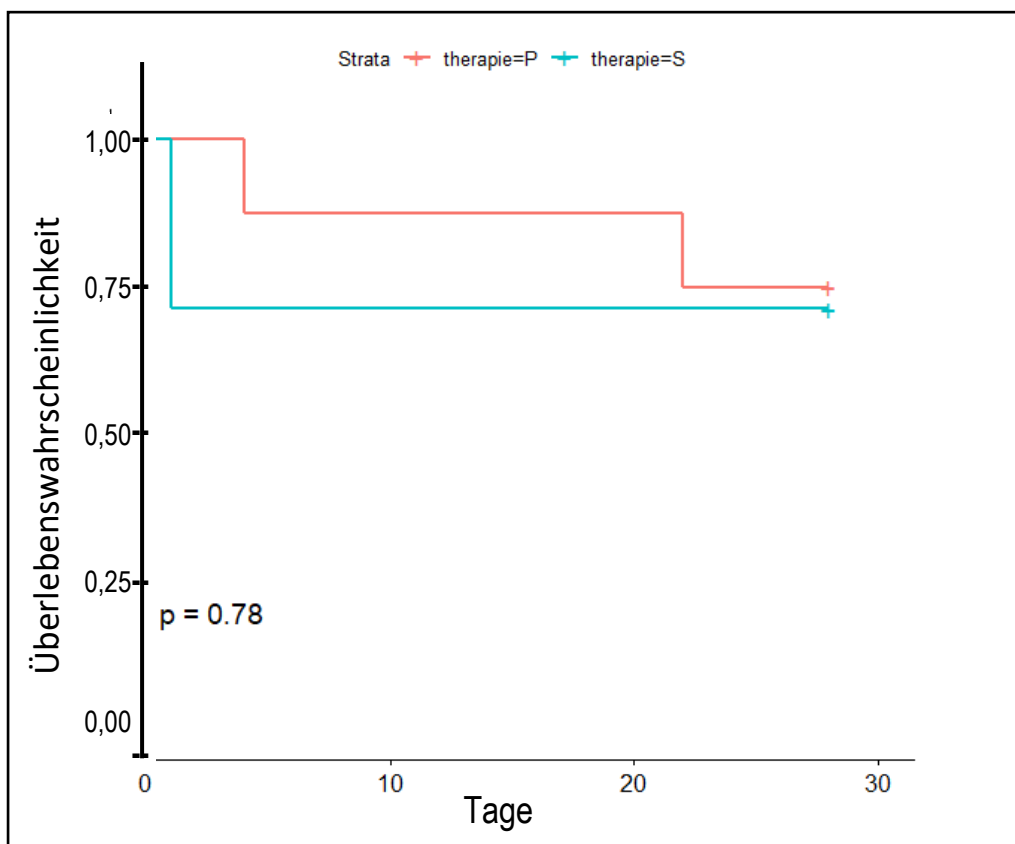


Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit 28 Tage - Vergleich der Gruppen Standard/ Prometheus®

9.2.3 Veränderung der Surrogatmarker

Tabelle 14 zeigt die Veränderungen aller Parameter im Gruppenvergleich. Angegeben sind die Differenzen zwischen Tag 15 – Tag 1 mit der Standardabweichung jeweils für FAS- und PP-Analyse.

Tabelle 14: Veränderungen der Surrogatmarker zwischen Tag 15 und Tag 1 (Mittelwert mit SD)

	FAS-Analyse		P	PP-Analyse		p
	Prometheus n= 9	Standard n= 8		Prometheus n= 5	Standard n= 5	
Kreatinin in mg/dl	- 0,70 ± 1,58	-1,79 ± 0,55	0,130	- 0,84 ± 1,69	-1,79 ± 0,55	0,287
Bilirubin ges. in mg/dl	- 10,37± 11,6	0,98 ± 17,1	0,242	- 6,68 ± 11,4	0,98 ± 17,1	0,433
Harnstoff in mg/dl	-40,57±46,7	0,80 ± 10,9	0,461	- 51,4 ± 51,2	0,80 ± 10,9	0,372
Hämoglobin in g/dl	-1,13 ± 1,70	-0,46 ± 1,15	0,437	- 1,26 ± 1,57	- 0,46 ± 1,15	0,389
Thrombozyten /nl	-38,86 ± 78,7	40,0 ± 59,5	0,077	21,20 ± 75,3	40,0 ± 59,5	0,194
CRP in mg/l	-3,39 ± 7,4	5,53 ± 8,03	0,204	- 5,15 ± 2,19	5,53 ± 8,03	0,138
INR	- 0,29 ± 0,97	- 0,19 ± 0,85	0,862	0,20 ± 0,60	- 0,19 ± 0,85	0,420

Veränderung der Kreatininwerte

In beiden Gruppen ist der Kreatininwert zunächst reduziert, steigt aber ab dem 9. Therapietag wieder an, dabei in der Interventionsgruppe (P) deutlich steiler.

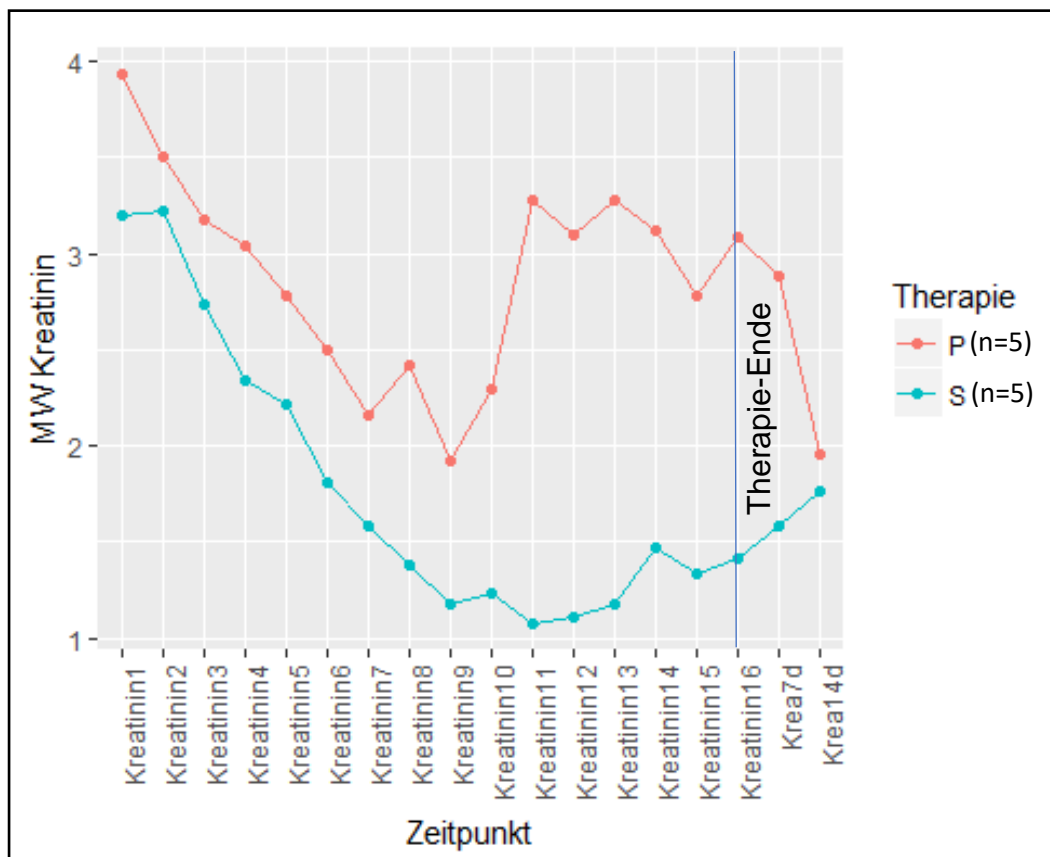


Abbildung 14: Veränderung Per Protocoll Analysis Kreatinin Start (Krea 1) bis Tag 15 (Krea 16)

Die Kreatininwerte unterscheiden sich an den Tagen 10-12 ($p= 0,02$, $p= 0,01$, $p= 0,02$). Serum-Kreatinin ist in der Gruppe der Standardtherapie (S) an Tag 15 niedriger ($p= 0,06$) (Abb. 14).

Die gleiche Tendenz zeigt sich auch im full analysis set: Kreatinin sinkt in der Standardgruppe stärker, Unterschiede bestehen hier an Tag 11-13 ($p= 0,04$, $p= 0,03$, $p= 0,03$) (Abb. 15). 7 und 14 Tage nach Ende der Beobachtung ist das Serum-Kreatinin weiterhin in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert reduziert.

Der Mittelwert der Kreatininspiegel 14 Tage nach Ende der Behandlung zeigt in beiden Gruppen ein ähnliches Referenzniveau. (Abb. 14 und 15).

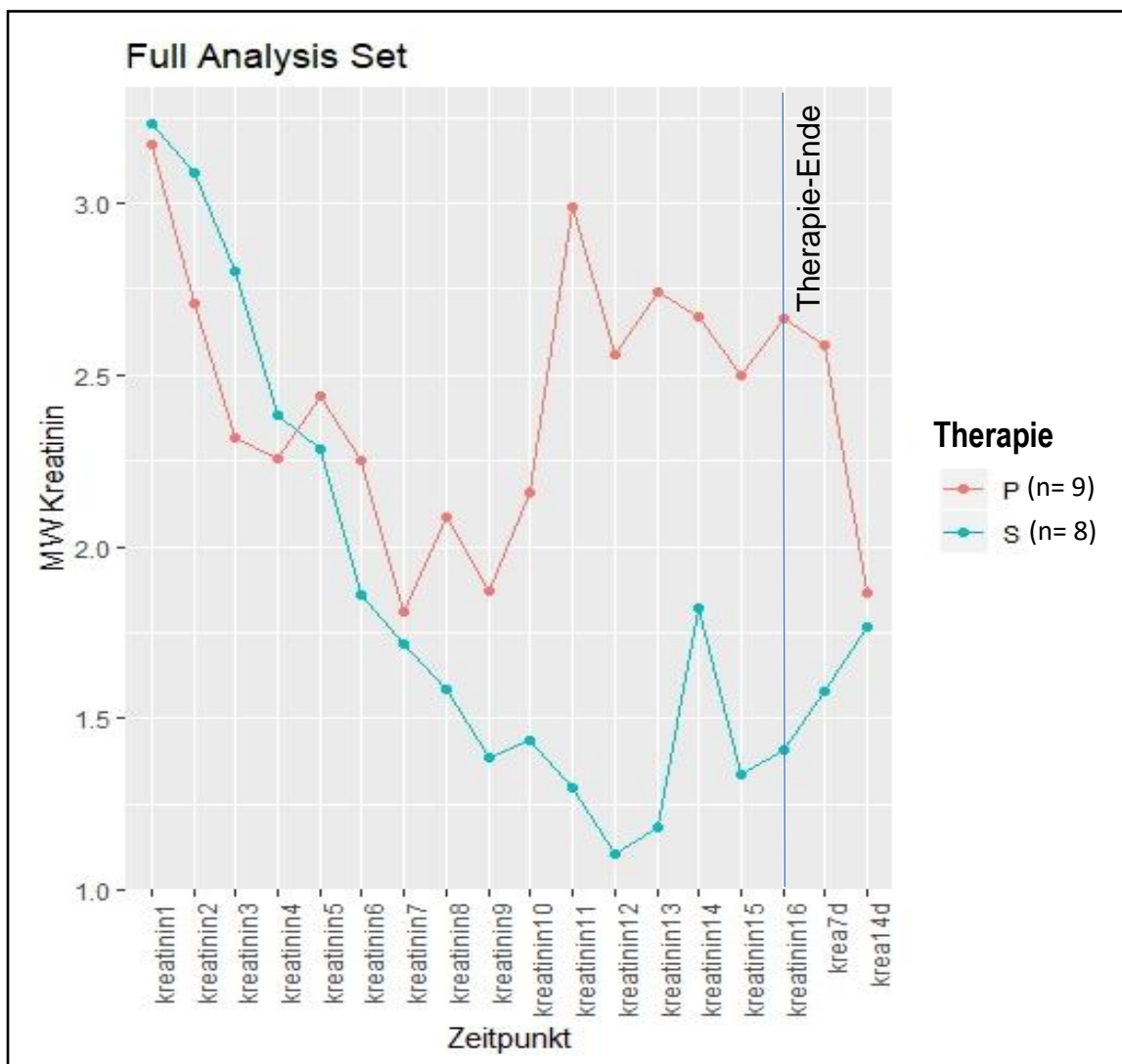


Abbildung 15: Veränderung Full Analysis Set Kreatinin Start (Krea 1) bis Tag 15 (Krea 16)

Beeinflussung der Leberfunktion

Der MELD unterscheidet sich zu Beginn nicht zwischen den Gruppen (Tab. 13). Seine Veränderung ist in beiden Gruppen annähernd gleich ($0,4, \pm 4,8$ (P); $0,4 \pm 4,5$ (S); $p=0,92$). Auch das full analysis set zeigt keine Unterschiede ($-0,9, \pm 7,4$ (P); $-0,5 \pm 4,6$ (S); $p=1$).

Der Serumwert für Gesamtbilirubin wird in beiden Gruppen durch die Therapie reduziert, dabei stärker in der Interventionsgruppe. Stärkste Reduktion erfolgt in beiden Gruppen zwischen Tag 7-9 ($8,5 \pm 6,2$ (P); $14 \pm 7,6$ (S); $p=0,41$). Zum primären Endpunkt (Tag 15) ist Bilirubin in der Standardgruppe gegenüber dem Ausgangswert nur leicht erhöht, in der Interventionsgruppe jedoch stärker reduziert ($-6,68 \pm 11,4$ (P); $0,98 \pm 17,1$ (S); $p=0,433$). An Tag 7 nach Studienende steigt Bilirubin in der Interventionsgruppe wieder leicht an, in der Standardgruppe fällt es weiterhin ($13,1 \pm 10,5$ (P); $13 \pm 6,6$ (S); $p=0,84$). 14 Tage nach Studienende bleiben diese Werte in beiden Gruppen reduziert ($11 \pm 10,2$ (P); $11 \pm 4,5$ (S); $p=0,40$) (Abb. 16).

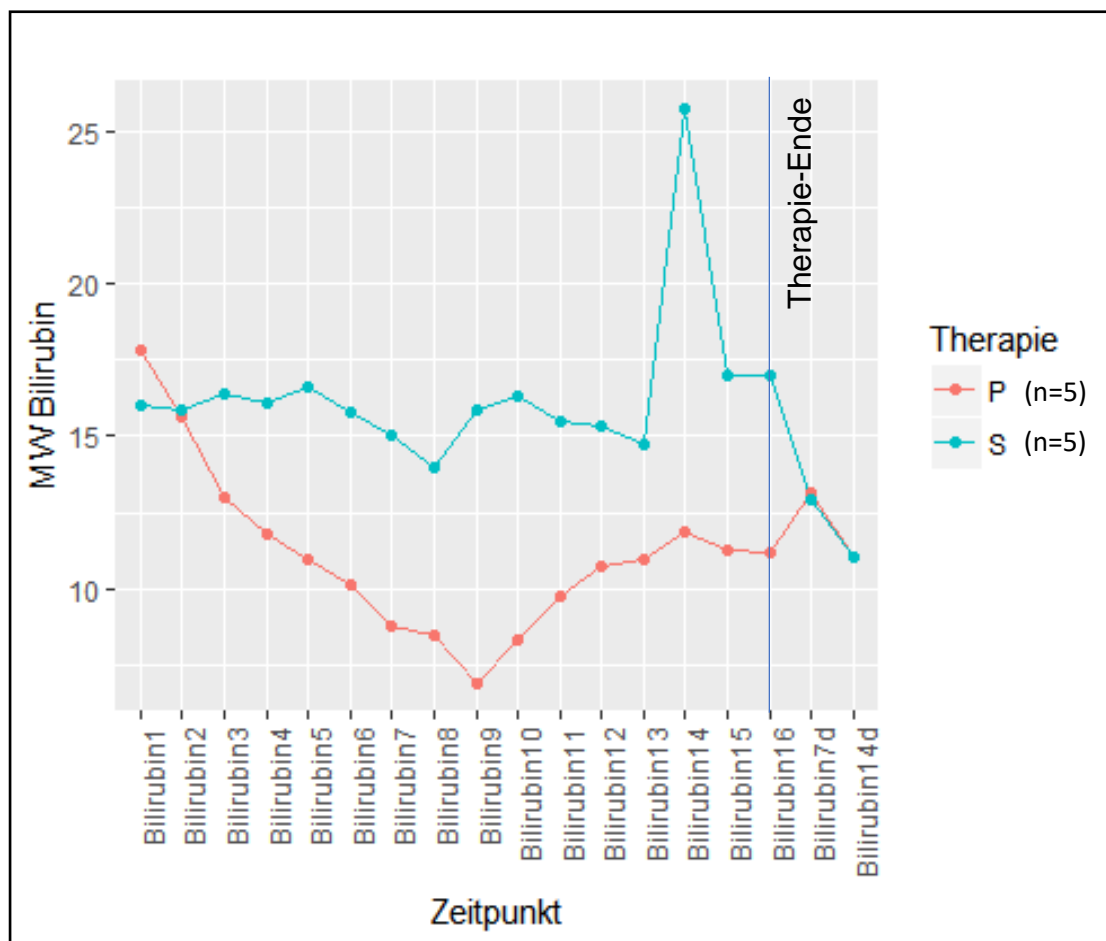


Abbildung 16: Veränderung Per Protocoll Analysis Bilirubin Start (Bili 1) bis Tag 15 (Bili 16)

Im full analysis set ist dieselbe Tendenz zu verzeichnen: Bilirubin wird bei annähernd gleichem Ausgangswert in der Interventionsgruppe stärker reduziert (Abb. 17).

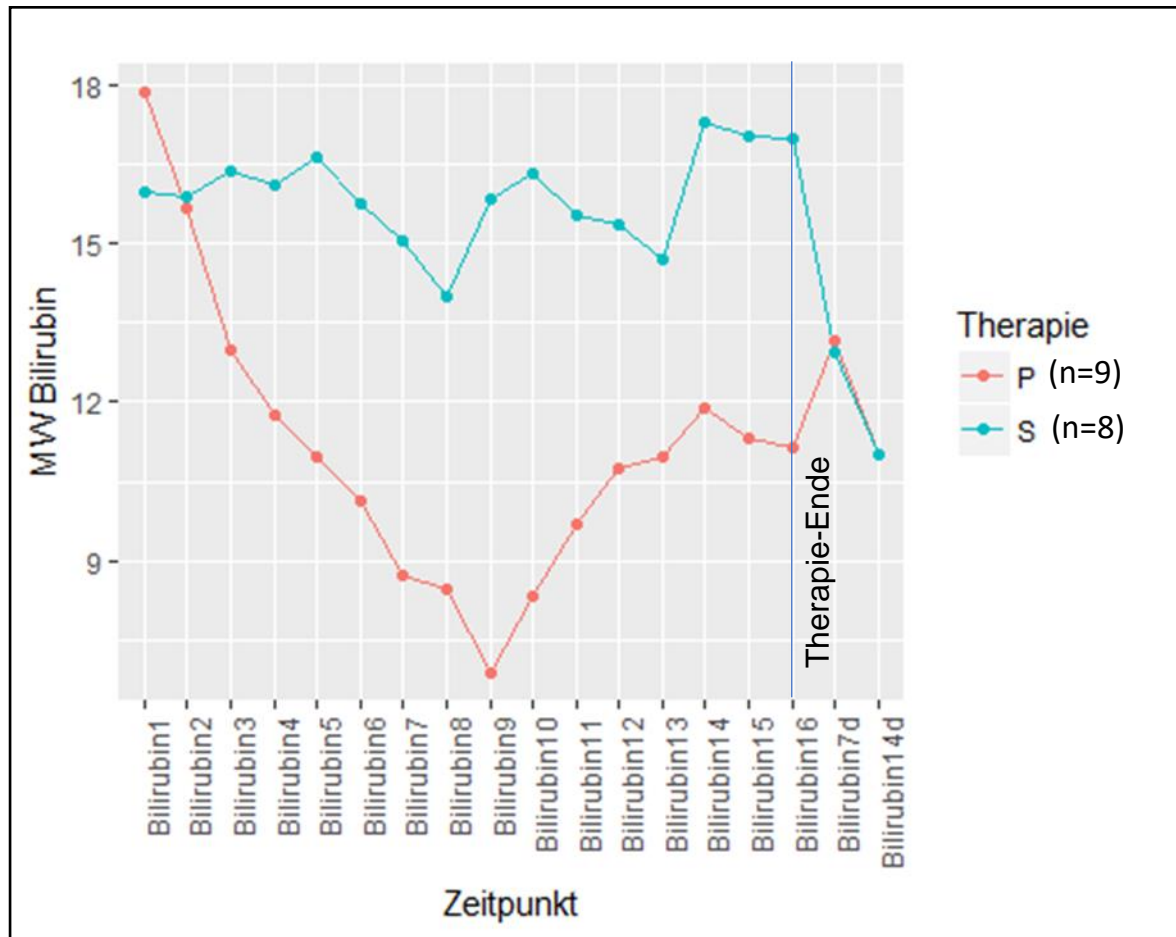


Abbildung 17: Veränderung Full Analysis Set Bilirubin Start (Bili 1) bis Tag 15 (Bili 16)

INR: Zu Beginn der Therapie liegt der INR in beiden Gruppen im Mittel bei 1,8 - 2,1. Im Verlauf sind in beiden Gruppen geringfügige Veränderungen der INR zu messen, die jedoch statistisch nicht signifikant sind ($0,20 \pm 0,60$ (P), $-01,9 \pm 0,85$ (S); $p = 0,420$).

Veränderung der Harnstoffwerte

In beiden Gruppen wird die Serumkonzentration von Harnstoff initial annähernd gleich stark durch die Therapie reduziert, bei höheren Ausgangswerten in der Interventionsgruppe. Die Harnstoffwerte steigen ab Tag 7/ 8 in beiden Gruppen wieder an (82 ± 52 (P); 62 ± 41 (S); $p= 0,56$) und bleiben während der letzten drei Therapietage in beiden Gruppen annähernd stabil auf fast gleicher Höhe (110 ± 60 (P); 115 ± 86 (S); $p= 0,99$).

14 Tage nach Therapie-Ende ist in der Standardgruppe nur eine geringe Reduktion gegenüber dem Ausgangswert erreicht. Dagegen ist dieser Wert in der Interventionsgruppe nahezu halbiert: 92 ± 53 (P); 102 ± 24 (S); $p= 0,86$ (Abb. 18).

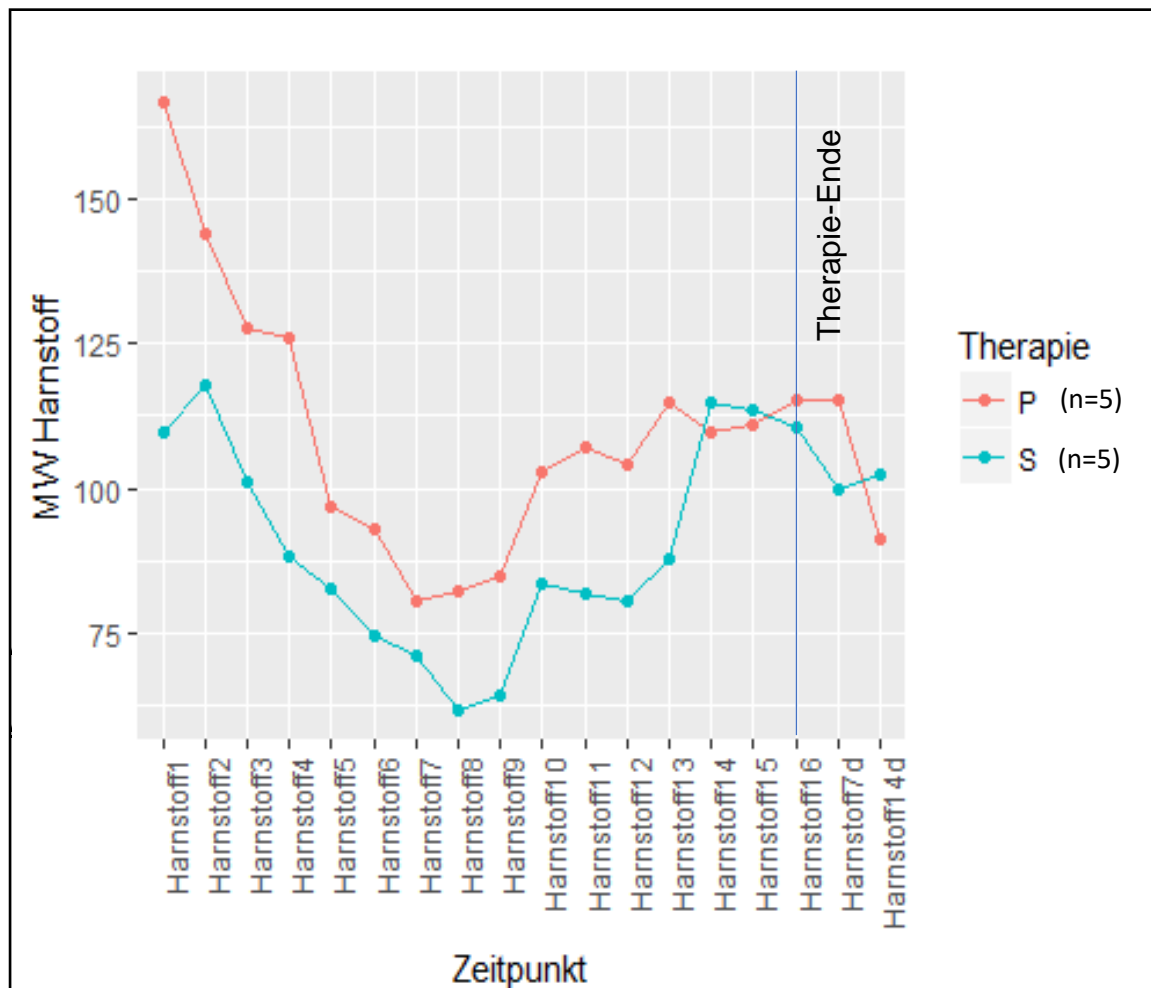


Abbildung 18: Veränderung Per Protocoll Analyse Harnstoff Start (H 1) bis Tag 15 (H 16)

Die gleiche Tendenz zeigt sich im full analysis set (Abb. 19).

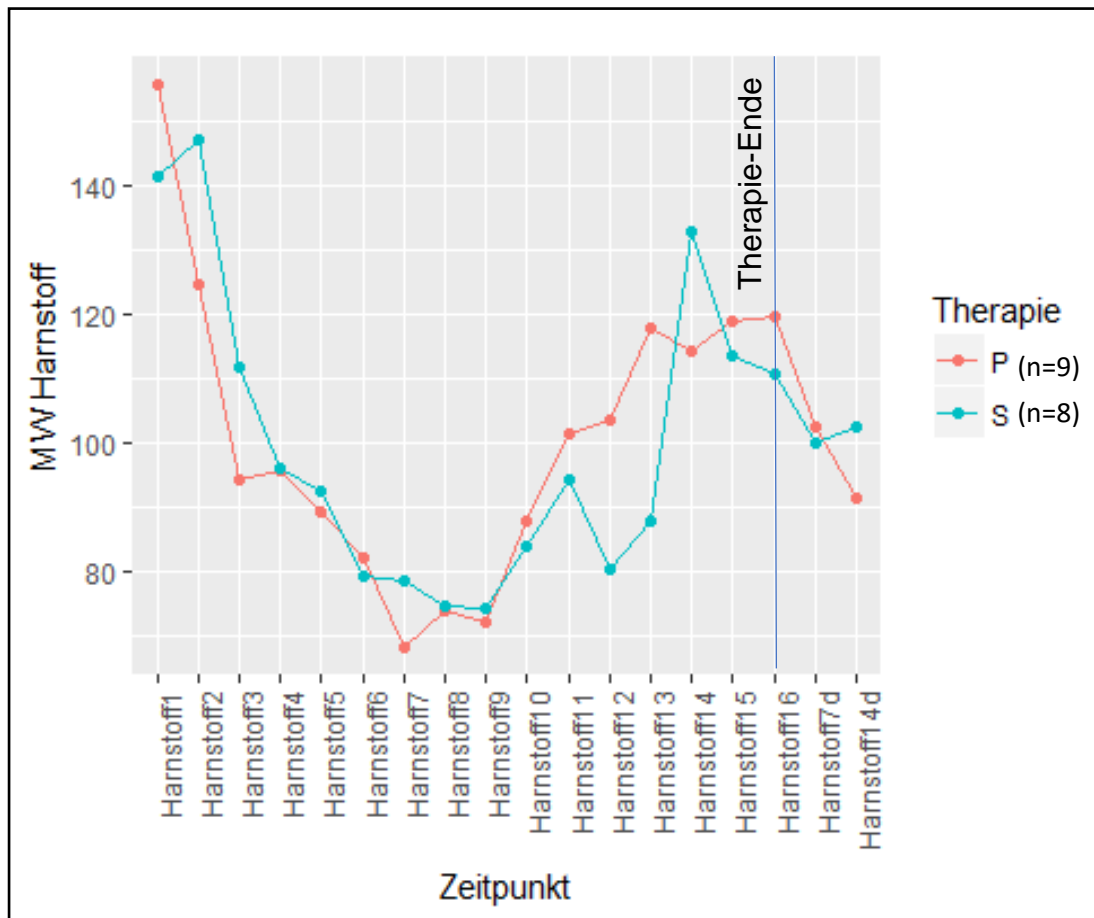


Abbildung 19: Veränderung Full Analysis Set Harnstoff Start (H 1) bis Tag 15 (H 16)

10. Diskussion

10.1 Diskussion der retrospektiven Ergebnisse

Die Helios-Studie deutet daraufhin, dass der Einsatz extrakorporaler Leberunterstützung einen Überlebensvorteil für spezielle Patientengruppen (HRS Typ I, MELD > 30) haben könnte. Fragestellung dieser Arbeit war es herauszufinden, ob dieser mögliche Vorteil gegenüber der Standardbehandlung bestätigt werden kann und ob er insbesondere bei Patienten mit HRS hervortritt. Daher wurde eine retrospektive Analyse von 114 Patienten durchgeführt, die aufgrund eines Leberversagens eine extrakorporeale Leberunterstützung mit Prometheus® erhielten. Diese Patienten wurde in Abhängigkeit des Auftretens eines HRS in zwei Gruppen (mit und ohne HRS) unterteilt. In der vorliegenden Arbeit findet sich trotz schlechterer Ausgangsprognose bei Vorlage eines HRS kein signifikanter Unterschied des 28 Tage Überlebens zwischen beiden Gruppen. Bei selektiver Betrachtung der Subgruppe mit einem MELD >30 verläuft die Kurve zwischen Tag 10 - 20 für die Gruppe HRS+ flacher als für der Gruppe HRS-. Es zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im 28-Tage-Überleben. Eine ähnliche Tendenz zeigt sich ebenso in der Betrachtung der intensivpflichtigen Patienten. Ein signifikanten Unterschied kann nicht nachgewiesen werden. Es könnte die These aufgestellt werden, dass vor allem kritisch kranke Patienten vom Einsatz des Prometheus® profitieren und so das Kurzzeitüberleben bis zu einer möglichen Leberspende erhöht werden könnte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Helios-Studie. In dieser wurden 145 Patienten mit ACLF randomisiert zugeteilt und erhielten eine Standard- oder Prometheus®-Therapie. Es zeigten sich keine Unterschiede im 28- oder 90 Tage Überleben zwischen den Therapiegruppen. Allerdings konnte hier ein Unterschied im 28 Tage Überleben der Subgruppe von Patienten mit einem MELD > 30 durch Prometheus® nachgewiesen werden. Auch in der Analyse der Subgruppe von Patienten mit HRS Typ I wurde ein Unterschied zugunsten Prometheus® gefunden. Da ein Großteil der Patienten mit einem MELD > 30 auch ein HRS aufwies, war dieser Unterschied nach Adjustierung mit dieser Variablen nicht mehr signifikant (70). Auch eine Multicenter Studie zum MARS®-System zeigte keinen Unterschied im 28-Tage Überleben im Vergleich zur Standardtherapie. Bei der Subgruppenanalyse der HRS-positiven Patienten fand sich auch hier kein Unterschied

im Überleben (12). Eine retrospektive Analyse von 101 Patienten, welche die Therapie SPAD vs. SPAD + 1 Zyklus Prometheus[®] gegenüberstellte, konnte einen Überlebensvorteil durch die zusätzliche Prometheus[®]-Therapie zeigen (94). Trotz gesteigerter Schwere der Lebererkrankung in der Gruppe mit HRS reduzierte sich der MELD Score ebenso in beiden Gruppen. Der MELD ist als exzellenter prognostischer Marker etabliert, der positiv prädiktive Wert wird mit 95%, der negativ prädiktive Wert mit 100% angegeben (92). Somit kann angenommen werden, dass durch Anwendung dieser Form der extrakorporalen Leberdialyse der mögliche Zeitraum bis zu einer Lebertransplantation verlängert werden kann. Eine Cochrane Meta-Analyse von 2003 kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass die Letalität von Patienten mit ACLF durch extrakorporale Leberdialyse signifikant verringert wird (13). Bereits in der Helios-Studie wurde die Vermutung diskutiert, dass der Nutzen der hier untersuchten Leberunterstützung nur in einer Subpopulation von Patienten mit Leberversagen hervortritt und somit auch nur den Outcome dieser prädeterminierten Gruppe verbessert. Dies betraf nach Ansicht der Autoren die Subgruppe mit einem MELD > 30 (70).

In der von uns untersuchten Population betrug der MELD im Mittelwert sowohl in der Gruppe mit und ohne Vorliegen eines HRS zu Beginn der Behandlung > 30.

In der Gruppe HRS+ lagen die Mittelwerte für MELD, Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff zu Behandlungsbeginn signifikant höher als in der Gruppe HRS-. Die intensivmedizinischen Scores zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos unterschieden sich für MELD und SOFA, nicht jedoch für APACHE II. Der APACHE II zeigt mit einem Cutoff-Wert von 24 die beste Diskriminierungsfähigkeit. Die vorhersagbare Wahrscheinlichkeit des APACHE II entspricht in unserer Untersuchung näherungsweise der tatsächlich ermittelten Letalität in dem Patientenkollektiv. Für MELD und SOFA trifft dies nicht zu. Auch Duseja schlussfolgert aus den Ergebnissen seiner Untersuchung zur Letalität bei Patienten mit ACLF, dass der APACHE II der beste Prädiktor zu sein scheint und damit SOFA und MELD überlegen ist (91). Figorilli untersuchte die Diskriminierungsfähigkeit der Scores für die vorhersagbare 3-Monats-Letalität bei Patienten mit ALV. Dabei stellte sich der SOFA als der beste prognostische Score (Sensitivität 0,77; Spezifität 0,71) heraus, gefolgt von APACHE II (Sensitivität 0,97; Spezifität 0,46). Auch hier bildete der MELD die vorhersagbare Mortalitätswahrscheinlichkeit am schlechtesten ab (Sensitivität 0,74; Spezifität 0,54) (95).

Als potentielle Risikofaktoren für die 30-Tage-Mortalität werden in der Literatur diskutiert: Alter, GCS, SOFA, APACHE II, SAPS 2, MELD, hoher INR, hohe Kreatininlevel, niedrige Albuminlevel (94). Zwei dieser möglichen Risikofaktoren, Kreatinin und MELD, unterschieden sich zu Beginn der Behandlung zwischen den Gruppen. Beide waren in der Gruppe HRS+ signifikant höher. Serumkreatinin war in der Gruppe HRS+ etwa doppelt so hoch im Vergleich zu HRS-. Kreatinin gilt zudem auch als Prädiktor der posttransplantären Mortalität und der posttransplantären Nierenfunktion (96, 97). Auch der MELD lag in Gruppe HRS+ signifikant höher. Trotz Vorlage dieser Unterschiede zeigte sich keine Veränderung des 28-Tage-Überlebens zwischen den Gruppen, was möglicherweise durch die supportive Unterstützung der angewendeten Leberdialyse erklärbar ist. Für Alter, APACHE II sowie INR konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Wir konnten zeigen, dass das Prometheus®-Verfahren bei Patienten mit und ohne HRS im Rahmen einer akuten oder subakuten Leberinsuffizienz zu einer Senkung des Serumkreatinin führt. Kreatinin wird in beiden Gruppen verlässlich durch dieses Verfahren eliminiert. Dies deckt sich mit den Literaturdaten zum Prometheus®-System: Eine retrospektive Studie an jeweils 9 mit Prometheus® und MARS® therapierten Patienten zeigte eine gute Detoxikationskapazität für Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin und Gallensäuren (75). Eine randomisiert kontrollierte Studie ergab sowohl nach Prometheus®- als auch Standardtherapie eine geringfügige Senkung des Serumkreatinins zum Ausgangsniveau (70). Ein weiterer RCT verglich an jeweils 8 Patienten die Effektivität von MARS®, Prometheus®- und Standardtherapie. Dabei senkten alle drei Verfahren den Kreatininspiegel gegenüber dem Ausgangswert, was sich bei MARS® und Standardgruppe auch als signifikant erwies (98). In unserer Untersuchung fand sich kein Unterschied der Kreatininabsenkung zwischen den Gruppen. Allerdings waren die Ausgangswerte unserer Studienteilnehmer unterschiedlich: Der Mittelwert in der Gruppe HRS+ betrug 2,64 mg/dl (1,83) während er in der Gruppe HRS- mit 1,36 mg/dl (1,02) nur wenig über dem Normwert lag. In der Helios-Studie wird eine mittlere Reduktion von 0,2 mg/dl bei Ausgangswerten von 2,3 (2,0) für Prometheus® angegeben. In der hier vorgelegten Studie war die mittlere Reduktion der Kreatininspiegel mit -1,03 mg/dl (1,57) in der Gruppe HRS+ und -0,33 mg/dl (0,63) in der Gruppe HRS- deutlich stärker. So war bezüglich dieses Parameters der dialysierende Effekt von Prometheus® insbesondere bei den Patienten mit der

Zusatzdiagnose HRS ausgeprägt. Der abgesenkte Kreatinin-Serumspiegel blieb jedoch nur bei den HRS- Patienten über wenigsten 10 Tage nach Dialyse-Abschluss nahezu stabil. In der Gruppe HRS+ stiegen sie wieder langsam an. Für diese Patienten beschränkte sich der Vorteil der Prometheus®-Therapie auf den unmittelbaren Therapiezeitraum. Nach Absetzen verschlechterte sich die Nierenfunktion sukzessive. Damit könnte aus der langfristigeren Abnahme des Serum-Kreatinins auf eine temporäre Verbesserung der Nierenfunktion bei Vorlage eines HRS durch Prometheus® geschlossen werden. Dem widerspricht allerdings, dass die Dialysepflicht nach Behandlungsende in der Gruppe mit HRS höher war. Eine Erklärung hierfür könnte die große Variabilität der Nebendiagnosen und auch die damit verbundenen additiven renalen Risikofaktoren sein.

Bei Bewertung dieser Ergebnisse gilt es zu berücksichtigen, dass der Serum-Kreatininspiegel zwar als ein gebräuchlicher Marker zur Einschätzung der Nierenfunktion gilt, er aber, insbesondere bei Vorliegen einer Leberzirrhose, von diversen Faktoren moduliert wird. So ist einerseits die tubuläre Kreatinin-Sekretion bei dieser Patientengruppe erhöht. Andererseits ist die Messung des Serum-Kreatinins abhängig von Volumenstatus und Körpergewicht, welche oft infolge von Ödemen oder Aszites verändert sind (99). Caregaro zeigt in seiner Studie ein Problem, welches bei alleiniger Betrachtung von Serum-Kreatinin und Berechnung der GFR auf dieser Grundlage auftritt: Bei Zirrhotikern wird der Grad des Nierenversagens aufgrund der hier niedrigen Sensitivität des Serum-Kreatinins oft unterschätzt. Er empfiehlt daher die Kreatinin-Clearance zur Bestimmung der GFR zu verwenden, was in der klinischen Routine nicht immer leicht umzusetzen ist (100). Retrospektiv waren Kreatinin-Clearance und GFR in unserer Untersuchung aufgrund lückenhafter Daten nicht zu erheben. Daher wurde zur adjuvanten Beurteilung der Nierenfunktion die Veränderung der Harnstoffspiegel mitbeurteilt. Die Harnstoff-Konzentration ist abhängig von der jeweiligen Stoffwechsellage, unterliegt zudem einer ausgeprägten tubulären Rückresorption und wird diureseabhängig renal eliminiert. Ein Anstieg im Serum erfolgt erst ab einer Nierenfunktionseinschränkung von 60-70 % (101, 102). Harnstoff wird in diesem Sinne nicht als Parameter zur Beurteilung der renalen Funktion angewendet, sondern als Parameter zur Verlaufsbeobachtung interpretiert (103). Die Harnstoffwerte lagen zum Beginn der Behandlung in beiden Gruppen weit über dem Normwert und wurden in beiden Gruppen effektiv reduziert. Zum Ende der Therapie lagen sie trotzdem

noch über dem angegebenen Normbereich. Die Reduktion war in der Gruppe HRS+ signifikant stärker. Eine mögliche Interpretation ist die effektive Dialysefunktion des Prometheus®-Systems, da es sich bei Harnstoff um ein gut wasserlösliches Solut mit einer Größe von nur 60 handelt. Allerdings weist Kreatinin ähnliche physikalisch/chemische Eigenschaften auf (Größe 113 Da). Wenn man insofern Harnstoff zur Verlaufsbeobachtung heranzieht, lässt sich daraus ein unterstützender Effekt von Prometheus® auf die Nierenfunktion ableiten. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei Vorliegen eines HRS mit dem untersuchten System Prometheus® eine sichere Elimination harnpflichtiger Substanzen erreicht wird. Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer klinischer Studien, die ebenfalls eine effektive Elimination von Harnstoff und Kreatinin zeigen (75).

Das Prometheus®-Verfahren bewirkte in unserer Untersuchung eine deutliche Elimination von Bilirubin in beiden Gruppen. Bei nahezu gleichen Ausgangswerten in den Gruppen HRS+/ HRS- erfolgt in beiden eine Senkung des Gesamtbilirubins um ähnliche Beträge. Die Bilirubinspiegel bleiben auch nach Abschluss der Behandlung konstant niedriger und reduzieren sich 10 Tage nach bereits beendeter Leberdialyse zudem in beiden Gruppen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass mit Prometheus® eine effiziente Senkung des Gesamtbilirubins bei bestehender Hyperbilirubinämie möglich ist, unabhängig davon, ob zusätzlich eine HRS besteht. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien zur Wirksamkeit der Fraktionierten Plasma-Separation und Adsorption (70, 104).

In unserer Untersuchung liegt trotz Senkung des Gesamtbilirubins um 11,6 mg/dl (HRS+) / 12 mg/dl (HRS-) zum Zeitpunkt des Absetzens der Leberdialyse immer noch eine Hyperbilirubinämie vor. Sie gilt als Kennzeichen für fortgeschrittenes Leberversagen, seine Höhe korreliert mit der klinischen Prognose. Allerdings wird das Bilirubin weniger als Toxin, sondern als Surrogatmarker diskutiert (105). Eine Hyperbilirubinämie kann ebenso bei Hämolyse, ineffektiver Erythropoese sowie prä- und posthepatischer Cholestase auftreten. Demnach kann Bilirubin nicht als sensitiver Indikator für eine hepatische Dysfunktion herangezogen werden. Diese wurde daher in unserer Untersuchung durch die Höhe des MELD Score kategorisiert.

Ammoniak wird ebenfalls in beiden Gruppen um annähernd gleiche Beträge reduziert. Somit kann möglicherweise der möglichen Ausbildung einer hepatischen

Enzephalopathie durch Anwendung der Prometheus®-Dialyse entgegengewirkt werden kann. Dies deckt sich mit anderen klinischen Untersuchungen, die eine Verbesserung des Grades einer hepatischen Enzephalopathie und der dadurch bedingten Letalität zeigten (13, 106).

Es stellt sich jedoch die Frage, warum keine Verbesserung im mittleren Überleben erreicht wurde, obwohl eine Senkung des Kreatininspiegels und eine gleichwertige Senkung des Bilirubin in beiden Gruppen zu verzeichnen ist. Einerseits kann die stark differierende Anzahl der Prometheus®-Behandlung je Patient (1-40 Behandlungen) und die daraus resultierende unterschiedliche Wirksamkeit des Systems ursächlich dafür sein. Andererseits wurde der Zeitpunkt zwischen Beginn des Leberversagens und Start der extrakorporalen Dialyse nicht erfasst. Somit ist davon auszugehen, dass sich einige der Patienten bereits im Endstadium des Leberversagens befanden und eine temporäre Unterstützung der Leber- und Nierenfunktion nicht mehr möglich war. Zudem unterscheiden sich die untersuchten Gruppen in der Form des Leberversagens signifikant. So lag in der Gruppe HRS+ häufiger ein ACLF vor, während in der Gruppe HRS- das ALF deutlich häufiger ursächlich war. Eine Meta-Analyse zum Einsatz von artifiziellen Leberunterstützungsverfahren kommt zu dem Ergebnis, dass diese das Kurzzeit-Überleben bei ACLF verbessern könnte, Auswirkungen auf das mittlere und Langzeitüberleben scheinen positiv zu sein, sind bisher aber nicht bewiesen (71). Zur Anwendung der Leberunterstützung durch Prometheus bei ALF finden sich nur wenige Studien. Diese zeigen keine Unterschiede im 28-Tage Überleben auf (79, 80). In der Therapie des ALF scheint die Plasmapherese effizienter zu sein, wie die Untersuchung von Larsen zeigt (81). Zudem wurden in unsere retrospektive Untersuchung Patienten mit primären und sekundären Ursachen des ALF eingeschlossen, wobei diese Unterteilung in der Literatur uneinheitlich ist. So wird die hypoxische Hepatitis von einigen Autoren als separate Entität mit einer deutlich höheren Letalität betrachtet (21).

Bezüglich des Alters, der Geschlechtsverteilung sowie der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung können die beiden Gruppen als homogen betrachtet werden. In der Helios-Studie wurde gezeigt, dass unabhängige Baseline Risikofaktoren wie Blutungsereignisse, weibliches Geschlecht, spontan bakterielle Peritonitis oder das gemeinsame Vorliegen von alkoholischer und viraler Leberschädigung keinen Einfluss auf das Überleben zu haben scheinen (70). Daher wurde auf die Betrachtung dieser Parameter in unserer Studie verzichtet.

Aufgrund der Ergebnisse der explorativen Datenanalyse der 114 Patienten stellten wir die Hypothese auf, dass die frühzeitige Behandlung mit Prometheus® den Verlauf eines HRS günstig beeinflussen könnte. Das 28-Tage Überleben betrug in unserer Analyse 60% (HRS+) und 59,5 % (HRS-). Unter der Annahme, dieses in der Gruppe HRS+ auf 65% zu steigern, wurde eine Poweranalyse durchgeführt. Dabei ergab sich eine notwendige Fallzahl von $n = 1471$ pro Gruppe. Eine konfirmatorische RCT erschien aufgrund der hohen Fallzahl klinisch nicht umsetzbar. Daher wurde eine Pilotstudie konzipiert, um eine Basis für eine zweite valide Poweranalyse zu bilden.

10.2 Diskussion der Pilotstudie

In der Pilotstudie wurde die Hypothese untersucht, ob eine frühzeitige Behandlung mit Prometheus® den Verlauf eines HRS günstig beeinflusst. Dazu wurde eine randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich der Gruppen S (Standardverfahren) und Gruppe P (Prometheus®-Verfahren) mit 17 Patienten durchgeführt. Die Veränderungen von Kreatinin, Bilirubin und Harnstoff wurden gruppenspezifisch von Therapitag 1 bis 15 betrachtet. Bis zu Tag 9 kommt es unabhängig vom Therapieverfahren in beiden Gruppen zu einer Verringerung der Serumwerte für Kreatinin, Bilirubin und Harnstoff. Dabei werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen verzeichnet. Allerdings scheint die Senkung für Bilirubin und Harnstoff bei Therapie mit Prometheus® tendenziell etwas stärker ausgeprägt zu sein. Die ermittelten p-Werte sind jedoch erstens aufgrund der geringen Stichprobengrößen und zweitens aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes kritisch zu bewerten. Im Vergleich mit dem full-analysis set sind dieselben Tendenzen aus den Messwerten zu lesen. Anhand dieser Tendenzen ließe sich die vage Hypothese aufstellen, dass Prometheus in der Senkung der Bilirubin- und Harnstoff-Spiegel dem Standardverfahren überlegen sein könnte. Unsere Ergebnisse sind vereinbar mit den Ergebnissen von Dethloff. 24 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose erhielten randomisiert Standardbehandlung, MARS®- oder Prometheus®-Therapie. Beide Systeme waren gegenüber der Standardbehandlung effektiver in der Elimination von Bilirubin, der Effekt erreichte aber keine statistische Signifikanz. Kreatinin wurde durch Hämodialyse oder MARS® stärker gesenkt als durch Prometheus® (98).

Hohe Kreatininwerte werden als ein Risikofaktor für die Sterblichkeit bei Leberversagen diskutiert. Die Ausgangsdaten zu Beginn der Intervention zeigen, dass die Kreatininspiegel in beiden Gruppen auf annähernd gleich hohem Niveau liegen. Durch die Standardtherapie wird Kreatinin tendenziell stärker eliminiert. Allerdings liegen die Werte 14 Tage nach Therapieende wieder auf ähnlichem Niveau, immer noch verringert zum Ausgangswert. Somit zeigt sich auf Basis dieser Daten keine Verbesserung der renalen Funktion durch Prometheus. Durch die Anwendung besteht bei Therapie des HRS aber auch kein Nachteil im Vergleich zur Standardtherapie. In der Literatur findet sich jedoch wenig Evidenz dazu (70, 85).

Die Gabe von Terlipressin gilt als Standardtherapie bei HRS. Die Ansprechrate einer Terlipressin-Therapie liegt zwischen 40-50 % (67). Ein Ansprechen wird als Reduktion auf mindestens 25 % des Baseline-Kreatinins definiert. Somit besteht die Möglichkeit, dass die Patienten der Gruppe mit Standardtherapie sich zufällig zum Großteil aus Respondern zusammensetzte und daher keine signifikanten Unterschiede (Kreatinin) zu verzeichnen waren. Andererseits fand Wong in seiner Untersuchung von 6 Patienten, dass MARS[®] ineffektiv bei der Therapie von Patienten mit HRS Typ I sei, die Nonresponder auf Terlipressin waren. Es zeigte sich eine vorübergehende signifikante Reduktion der Werte für Kreatinin, MELD und Child-Pugh. Er schlussfolgert jedoch, MARS[®] stelle keine Verbesserung der Nierenfunktion dar, da keine Veränderung der systemischen Hämodynamik und der GFR gemessen werden konnten (107). In unserer Untersuchung zeigte sich eine leichte Verbesserung der GFR in beiden Gruppen, in der Standardgruppe war die Verbesserung ausgeprägter ($p= 0,04$). Allerdings erfolgte die Abschätzung der GFR durch die MDRD-Formel. Die diagnostische Zuverlässigkeit der MDRD-Formel wird als schlecht eingestuft. Untersuchungen zeigen, dass die Abweichungen der eGFR von der mGFR in 90 % der Fälle ± 30 % der mGFR betragen. Zudem ist die Anwendung dieser Formel im steady state nicht empfohlen (108).

Auf Basis der Ergebnisse der Pilotstudie wurde eine erneute Fallzahlschätzung durchgeführt. Das 28-Tage Überleben betrug 75 % in der Standardgruppe gegenüber 77,8 % in der Prometheus[®]-Gruppe. Bei einer angenommenen Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ergäbe sich nun eine notwendige Fallzahl von $n= 7.156$ Patienten, um einen Unterschied im Überleben nachzuweisen.

10.3 Diskussion beider Ergebnisteile im Zusammenhang

Das Prometheus[®]-Verfahren scheint eine effektive Reduktion des bei Leberversagen akkumulierten Bilirubins zu bewirken, unabhängig davon, ob ein HRS vorliegt. Im Vergleich mit der Standardtherapie lässt sich auch bei Vorlage eines HRS kein Vorteil im Gesamtüberleben nachweisen. Es lässt sich nachweisen, dass einige Surrogatmarker wie Bilirubin und Harnstoff durch Prometheus[®] effektiver beeinflusst werden. Witzke untersuchte, welche Faktoren als unabhängige Prädiktoren des 30-Tage Überleben für eine Hämodialyse bei HRS gelten. Kreatinin, Bilirubin und Harnstoff stellen demzufolge keine Prädiktoren dar, jedoch gelten MELD, APACHE II und Child-Pugh als solche (65). Ein Unterschied in der Höhe der jeweiligen Scores bestand allerdings nur für den MELD der retrospektiven Analyse. Somit kann die Schwere der Erkrankung der Probanden (APACHE II) je Gruppe keinen unterschiedlichen Einfluss auf das Gesamtüberleben erzeugt haben, jedoch auf die Schwere der Lebererkrankung.

Die Autoren der Helios-Studie geben in ihrer Diskussion eine Fallzahlschätzung von 1000 zu untersuchenden Patienten an, um eine 9% Differenz in der Überlebenschance erreichen zu können (70). Unsere Fallzahlschätzung ergab sogar einen deutlich höheren Wert. Aus vielfältigen Gründen ist eine randomisierte Studie bei diesen kritisch kranken Patienten in dieser Fallzahl nicht umsetzbar. Auch die routinemäßige Forderung nach neuen und größeren Studien wird vermutlich in Betrachtung der vorhandenen Literaturdaten keine anderen Ergebnisse liefern als die bereits publizierten.

Prometheus scheint besonders bei kritisch kranken Patienten mit einem hohen MELD Score, stark erhöhten Kreatinin- und Bilirubin-Spiegeln einen Vorteil zu haben, der insbesondere darin besteht, die Zeit bis zu einer Transplantation zu überbrücken. Somit sollten weiterführende Untersuchungen das Augenmerk auf die Detektierung dieser Patienten legen. Der APACHE II scheint hierbei ein probater Score zur Diskriminierung zu sein.

10.4 Diskussion der Methodik/Fehlerdiskussion

Unsere Studie weist einige Limitationen auf: Es muss angenommen werden, dass die Ergebnisse aufgrund der bei einem solchen Patientenkollektiv unausweichlich

vorhandenen starken Heterogenität der Nebendiagnosen beeinflusst sind. Die Schwere der Erkrankung der Patienten wird durch die Verwendung der Scores SOFA, APACHE II und MELD und des Charlson-Komorbiditätsindex charakterisiert, hinsichtlich der zahlreichen Nebendiagnosen findet jedoch keine weitere Klassifizierung statt. Somit kann keine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit diese Nebendiagnosen die Letalität der Patienten mit beeinflussten. Im von uns untersuchten Patientenkollektiv wird nicht zwischen HRS I und II unterschieden. In der Literatur wird jedoch beschrieben, dass bei Patienten mit HRS Typ I, bei denen eine vasokonstriktive Therapie nicht angeschlagen hat, eine extrakorporale Albumindialyse ineffektiv sei (107). In der Helios Studie wurde wiederum eine signifikant höhere Überlebensrate bei Vorliegen eines HRS Typ I unter Therapie mit Prometheus® beschrieben. Allerdings war dieser Effekt nach Adjustierung mit dem MELD-Score nicht mehr nachweisbar (70). 2015 wurden die Diagnosekriterien des HRS erneuert und die bisher gebräuchliche Einteilung in HRS I und II verlassen. Die Erhebung der Daten und Diagnose des HRS fand jedoch von 2006-2013 noch unter Nutzung der alten Kriterien statt. Des Weiteren ist kritisch anzumerken, dass das HRS letztlich eine schwierig zu stellende Ausschlussdiagnose ist. Somit ist ein Bias durch möglicherweise fehlerhafte Zuordnung zu den Subgruppen nicht auszuschließen.

Beim Vergleich der verschiedenen Studien ist anzumerken, dass nicht immer aufgeführt ist, ob der untersuchte Zeitraum transplantatfrei war. Oft wurde während der Beobachtung eine Lebertransplantation durchgeführt. Auch in unserer retrospektiven Analyse erhielten einige Patienten während des Untersuchungszeitraumes ein neues Organ. Shen et al. merken in ihrer Meta-Analyse kritisch an, dass die Studienendpunkte oft unterschiedlich definiert werden. Sie zeigen, dass beim Vergleich der Studien mitunter widersprüchliche Ergebnisse auftreten. Dies könne nach Ansicht der Autoren verschiedene Ursachen haben:

- variable Nachuntersuchungszeiten,
- verschiedene Methoden der untersuchten extrakorporalen Systeme,
- große Variationen innerhalb der untersuchten Populationen (71).

Die Anzahl der Therapien scheint positiv mit dem Therapieeffekt zu korrelieren, jedoch fehlen Ergebnisse zur optimalen Behandlungsdauer (72). Dieser Aspekt wurde bei uns nicht mitbetrachtet, die Summe der Behandlungen variierte stark, unterschied sich jedoch im Mittelwert nicht zwischen den beiden Gruppen.

11. Zusammenfassung

Das hepatorenale Syndrom stellt eine schwerwiegende Komplikation im Rahmen des Leberversagens vor. Extrakorporale Leberunterstützungssysteme wie das hier untersuchte System Prometheus® stellen eine Möglichkeit in der Therapie des HRS dar. In klinischen Studien wurde verdeutlicht, dass sie sowohl wasserlösliche als auch proteingebundene Substanzen effektiv aus dem Blut entfernen. Die klinische Überlegenheit gegenüber den etablierten Standardverfahren konnte bisher nicht gezeigt werden. Daher führten wir eine explorative Datenanalyse durch. Basierend auf diesen Ergebnissen erfolgte im Anschluss eine Pilotstudie im Design einer randomisiert kontrollierten Untersuchung. Sowohl in der retrospektiven Analyse als auch in der Pilotstudie fand sich kein Unterschied im 28 Tage Überleben der Patienten bei Anwendung des Prometheus®-Verfahrens. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Leberdialyse einen positiven Effekt bei der Behandlung des Leberversagens hervorruft. Dieser war auch bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom nachzuweisen, der Effekt ist hier sogar noch größer. Die Serumspiegel von Kreatinin und Bilirubin wurden durch das Verfahren verlässlich reduziert. Die Daten deuten darauf hin, dass bei Vorliegen eines hepatorenalen Syndroms das Prometheus®-Verfahren dem Standardverfahren im Hinblick auf eine Verbesserung der Leberfunktion überlegen sein könnte, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Wie bereits in anderen Studien gezeigt, scheint die genaue Indikationsstellung des Einsatzes der verschiedenen Leberdialyseverfahren entscheidend für den Therapieerfolg zu sein (72). In verschiedenen Untersuchungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zur Standardtherapie erst bei Mitbeeinträchtigung extrahepatischer Organsysteme. Für die betroffenen Patienten ergibt sich daraus die Möglichkeit temporärer unterstützender Maßnahmen, die im Idealfall zur Regeneration des erkrankten Organs führen (52, 57, 67). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Patienten deren MELD > 30 beträgt, stärker von der Prometheus®-Dialyse profitieren. Zur Einschätzung der Sterblichkeit scheint bei Patienten mit HRS der APACHE II Score am besten geeignet.

12. Literaturverzeichnis

1. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol.* 2013;59(1):74-80.
2. Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(42):714-20.
3. Bower WA, Johns M, Margolis HS, Williams IT, Bell BP. Population-based surveillance for acute liver failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(11):2459-63.
4. Piano S, Tonon M, Vettore E, Stanco M, Pilutti C, Romano A, et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67(6):1177-84.
5. 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.
6. Stadlbauer V, Davies NA, Sen S, Jalan R. Artificial liver support systems in the management of complications of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):96-109.
7. Meltzer J, Brentjens TE. Renal failure in patients with cirrhosis: hepatorenal syndrome and renal support strategies. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(2):139-44.
8. Organtransplantation DS. Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland Frankfurt/ Main2020 [Available from: <https://www.dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202019.pdf>].
9. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl.* 2016;22(8):1136-42.
10. Rademacher S, Oppert M, Jorres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5(5):591-9.
11. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl.* 2000;6(3):277-86.
12. 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.* 2013;57(3):1153-62.
13. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(2):217-22.
14. Tandon BN, Bernauau J, O'Grady J, Gupta SD, Krisch RE, Liaw YF, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14(5):403-4.
15. Koch A, Trautwein C, Tacke F. [Acute liver failure]. *Gastroenterologie.* 2017;12(6):507-17.
16. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology.* 2008;47(4):1401-15.
17. Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung gem § 16 Abs 1 S 1 Nr 2 u 5 TPG. 2017.
18. Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(6):664-9 e2.
19. Rutter K, Horvatits T, Drolz A, Roedel K, Siedler S, Kluge S, et al. [Acute liver failure]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2016.
20. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, Larson AM, Seremba E, Sanders CM, et al. Risk factors and outcomes of acute kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):352-9.

21. Kobashi H, Toshimori J, Yamamoto K. Sepsis-associated liver injury: Incidence, classification and the clinical significance. *Hepatol Res.* 2013;43(3):255-66.
22. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Gines P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014;61(5):1038-47.
23. Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2137-45.
24. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
25. Biolato M, Araneo C, Marrone G, Liguori A, Miele L, Ponziani FR, et al. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1 Suppl):37-45.
26. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014;61(3):642-59.
27. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1280-8 e1.
28. Hubener P, Braun G, Fuhrmann V. [Acute-on-chronic liver failure: a diagnostic and therapeutic challenge for intensive care]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018;113(8):649-57.
29. Singanayagam A, Bernal W. Update on acute liver failure. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(2):134-41.
30. Tacke F, Luedde T, Trautwein C. Inflammatory pathways in liver homeostasis and liver injury. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36(1):4-12.
31. Van Aken HK, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T. *Intensivmedizin.* 2nd ed. Stuttgart New York: Thieme Verlag; 2007.
32. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion.* 2009;80(4):235-40.
33. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int.* 2013;33 Suppl 1:164-75.
34. Bauer M, Paxian M, Kortgen A. [Acute liver failure. Current aspects of diagnosis and therapy]. *Anaesthesist.* 2004;53(6):511-30.
35. Kierkdorf HP, Hasper D, Oppert M, John S, Kahl A, Jörres A, editor. *Akutes Nierenversagen bei Intensivpatienten.* 1st ed. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2010. p. 65-9.
36. Stauer K, Roedel K, Kivaranovic D, Drolz A, Horvatits T, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Renal replacement therapy in critically ill liver cirrhotic patients-outcome and clinical implications. *Liver Int.* 2017;37(6):843-50.
37. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P, Verslype C, Fevery J, Nevens F. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(3):351-63.
38. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2012;16(1):R23.
39. Bouchard J, Khosla N, Mehta RL. Emerging therapies for extracorporeal support. *Nephron Physiol.* 2008;109(4):p85-91.
40. 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.
41. Berry PA, Antoniadou CG, Hussain MJ, McPhail MJ, Bernal W, Vergani D, et al. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30(5):733-40.

42. Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ, et al. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology*. 2015;148(3):603-15 e14.
43. Brüning A, Homann N, Preuss R, Wellhöner P. Leber, Galle, Pankreas. In: Renz-Polster H, Krautzig S, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt, greifbar, verständlich*. München: Elsevier GmbH; 2013. p. 627-8.
44. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7447):1046.
45. Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1997;337(7):473-9.
46. Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology*. 2001;34(2):255-61.
47. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(4):514-9.
48. Loomba R, Wesley R, Bain A, Csako G, Pucino F. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):487-93.
49. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(5):509-18.
50. Davenport A, Sheikh MF, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit? *Kidney Int*. 2017;92(5):1058-70.
51. Jarczak D, Braun G, Fuhrmann V. [Extracorporeal therapies in hepatic diseases]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017;112(5):444-53.
52. Dundar HZ, Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol*. 2015;4(2):277-86.
53. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(6):935-44.
54. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y. Terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0431.
55. Sola E, Gines P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: current management and future perspectives. *J Hepatol*. 2010;53(6):1135-45.
56. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology*. 1996;23(1):164-76.
57. Hasper D, Jorres A. New insights into the management of hepato-renal syndrome. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 3:27-30.
58. Arroyo V, Guevara M, Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Gastroenterology*. 2002;122(6):1658-76.
59. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol*. 2015;62(4):968-74.
60. Belcher JM. Acute Kidney Injury in Liver Disease: Role of Biomarkers. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(5):368-75.
61. Fagundes C, Pepin MN, Guevara M, Barreto R, Casals G, Sola E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as biomarker in the differential diagnosis of impairment of kidney function in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;57(2):267-73.
62. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol*. 2012;56(6):1293-8.
63. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):941-8.

64. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut*. 2010;59(7):988-1000.
65. Witzke O, Baumann M, Patschan D, Patschan S, Mitchell A, Treichel U, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(12):1369-73.
66. Sibulesky L, Leca N, Blosser C, Rahnemai-Azar AA, Bhattacharya R, Reyes J. Is MELD score failing patients with liver disease and hepatorenal syndrome? *World J Hepatol*. 2016;8(27):1155-6.
67. Acevedo JG, Cramp ME. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and therapy. *World J Hepatol*. 2017;9(6):293-9.
68. Saliba F, Samuel D. Acute liver failure: current trends. *J Hepatol*. 2013;59(1):6-8.
69. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif*. 2002;20(3):252-61.
70. 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.
71. Shen Y, Wang XL, Wang B, Shao JG, Liu YM, Qin Y, et al. Survival Benefits With Artificial Liver Support System for Acute-on-Chronic Liver Failure: A Time Series-Based Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(3):e2506.
72. Gerth HU, Pohlen M, Pavenstadt H, Schmidt H. [Extracorporeal liver support of liver failure]. *Z Gastroenterol*. 2017;55(4):383-93.
73. Karvellas CJ, Bagshaw SM, McDermid RC, Stollery DE, Bain VG, Gibney RT. A case-control study of single-pass albumin dialysis for acetaminophen-induced acute liver failure. *Blood Purif*. 2009;28(3):151-8.
74. Umgelter A, Lange K, Kornberg A, Buchler P, Friess H, Schmid RM. Orthotopic liver transplantation in critically ill cirrhotic patients with multi-organ failure: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2011;43(10):3762-8.
75. 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. *Crit Care*. 2006;10(4):R108.
76. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr., McGuire B, Lynch P, Mehta R, et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(6):1853-62.
77. Pares A, Herrera M, Aviles J, Sanz M, Mas A. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol*. 2010;53(2):307-12.
78. 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. *Artif Organs*. 2006;30(4):276-84.
79. 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)). *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(2):171-6.
80. Senturk E, Esen F, Ozcan PE, Rifai K, Pinarbasi B, Cakar N, et al. The treatment of acute liver failure with fractionated plasma separation and adsorption system: Experience in 85 applications. *J Clin Apher*. 2010;25(4):195-201.
81. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016;64(1):69-78.
82. Demetriou AA, Brown RS, Jr., Busuttill RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*. 2004;239(5):660-7; discussion 7-70.
83. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, Dunne J, Langley PG, Kelly JH, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology*. 1996;24(6):1446-51.

84. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173(6):676-82.
85. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Postgrad Med J.* 2008;84(998):662-70.
86. 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 Med.* 1996;22(7):707-10.
87. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
88. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG 2017 [Available from: www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20170616.pdf].
89. Chen YC, Tian YC, Liu NJ, Ho YP, Yang C, Chu YY, et al. Prospective cohort study comparing sequential organ failure assessment and acute physiology, age, chronic health evaluation III scoring systems for hospital mortality prediction in critically ill cirrhotic patients. *Int J Clin Pract.* 2006;60(2):160-6.
90. Zauner CA, Apsner RC, Kranz A, Kramer L, Madl C, Schneider B, et al. Outcome prediction for patients with cirrhosis of the liver in a medical ICU: a comparison of the APACHE scores and liver-specific scoringsystems. *Intensive Care Med.* 1996;22(6):559-63.
91. Duseja A, Choudhary NS, Gupta S, Dhiman RK, Chawla Y. APACHE II score is superior to SOFA, CTP and MELD in predicting the short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Dig Dis.* 2013;14(9):484-90.
92. Al Sibae MR, Cappell MS. Accuracy of MELD scores in predicting mortality in decompensated cirrhosis from variceal bleeding, hepatorenal syndrome, alcoholic hepatitis, or acute liver failure as well as mortality after non-transplant surgery or TIPS. *Dig Dis Sci.* 2011;56(4):977-87.
93. Moher D, Schulz KF, Altman D, Group C. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials 2001. *Explore (NY).* 2005;1(1):40-5.
94. Piechota M, Piechota A. An Evaluation of the Usefulness of Extracorporeal Liver Support Techniques in Patients Hospitalized in the ICU for Severe Liver Dysfunction Secondary to Alcoholic Liver Disease. *Hepat Mon.* 2016;16(7):e34127.
95. Figorilli F, Putignano A, Roux O, Housel-Debry P, Francoz C, Paugam-Burtz C, et al. Development of an organ failure score in acute liver failure for transplant selection and identification of patients at high risk of futility. *PLoS One.* 2017;12(12):e0188151.
96. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931-40.
97. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35(5):1179-85.
98. Dethloff T, Tofteng F, Frederiksen HJ, Hojskov M, Hansen BA, Larsen FS. Effect of Prometheus liver assist system on systemic hemodynamics in patients with cirrhosis: a randomized controlled study. *World J Gastroenterol.* 2008;14(13):2065-71.
99. DeSanto NG, Anastasio P, Loguercio C, Spitali L, Del Vecchio Blanco C, Corvinelli M, et al. Creatinine clearance: an inadequate marker of renal filtration in patients with early posthepatic cirrhosis (Child A) without fluid retention and muscle wasting. *Nephron.* 1995;70(4):421-4.
100. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med.* 1994;154(2):201-5.
101. Tsinalis D, Binet I. Beurteilung der Nierenfunktion: Plasmakreatinin, Harnstoff und glomeruläre Filtrationsrate (GFR). *Schweiz Med Forum.* 2006;6:414-9.
102. Krautzig S. Niere. In: Renz-Polster H, Krautzig S, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-grreifbar-verständlich.* München: Elsevier Health Sciences Germany; 2013. p. 815-6.

103. HJ B, F B, Th D, HJ G, D K, H L, et al. *Klinische Chemie und Hämatologie*. 3rd ed. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag; 1998.
104. Oppert M, Rademacher S, Petrasch K, Jorres A. Extracorporeal liver support therapy with Prometheus in patients with liver failure in the intensive care unit. *Ther Apher Dial*. 2009;13(5):426-30.
105. Krisper P, Stadlbauer V, Stauber RE. Clearing of toxic substances: are there differences between the available liver support devices? *Liver Int*. 2011;31 Suppl 3:5-8.
106. Rifai K, Das A, Rosenau J, Ernst T, Kretschmer U, Haller H, et al. Changes in plasma amino acids during extracorporeal liver support by fractionated plasma separation and adsorption. *Artif Organs*. 2010;34(2):166-70.
107. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut*. 2010;59(3):381-6.
108. Thomas C, Thomas L. Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(51-52):849-54.

13. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dr. med. dent. Juliane Blankenstein, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Extrakorporale Leberunterstützung bei Patienten mit akutem und akut-auf-chronischem Leberversagen unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit einem hepatorenenalen Syndrom [extracorporeal liver support in patients with acut and acute-on-chronic liver failure with special consideration of patients with a hepatorenenal syndrome] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

14. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

15. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. A. Jörres für die freundliche Überlassung des Themas.

Ein besonderer und großer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Michael Oppert. Danke, dass Du mich nicht aufgegeben hast, auch wenn der Weg ein längerer war. Ich danke für deine kritischen Korrekturen und deine feinfühligte Motivation.

Ein lieber Dank an Gaby Kress, die mir auf der ITS und bei der Datenaquise stets freundlich behilflich war.

Bei Dr. Ulrich Gauger möchte ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanken. Es hat Freude gemacht, mit Ihnen zu diskutieren, Danke für Ihre Geduld!

Kathi, Dir danke ich für deine kritische, wissenschaftliche Durchsicht der Arbeit!

Danke Mami!

Und abschließend, mein lieber Felix, danke ich Dir für die Liebe und Geduld an den eins, zwei, vielen... Abenden und Nächten, an denen wir über die Arbeit diskutierten und am Satzbau feilten. Ich weiß, dass ich dabei manchmal ziemlich anstrengend war. Danke!