

Erste Erfahrungen mit dem ADVOS®-Verfahren (Advanced Organ Support) bei Patienten mit alkoholischer Steatohepatitis (ASH)

W. Huber, B. Henschel, T. Lahmer, M. Braun, U. Mayr, R. Schmid, A. Al-Chalabi¹

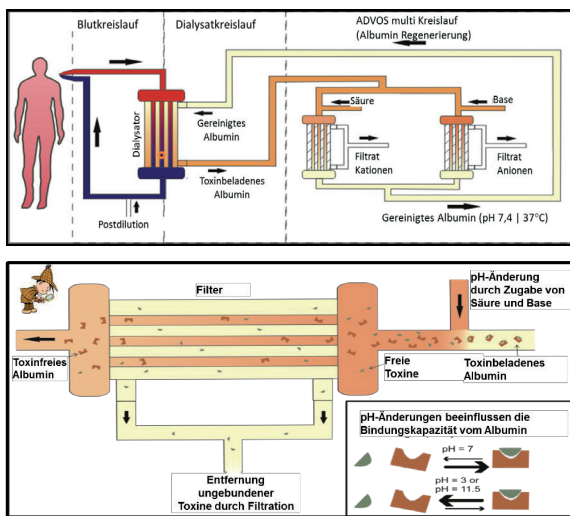
II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Hintergrund, Fragestellung

Die alkoholische Steatohepatitis (ASH) ist ein Krankheitsbild mit relevanter Morbidität und hoher Mortalität. Die anti-inflammatorische Therapie mit Steroiden und/oder Pentoxifyllin ist wenig effektiv. Die Lebtransplantation (LTX) senkt die Mortalität signifikant, wird aber in den meisten Ländern im Hinblick auf den Mangel an Spender-Organen und die in der Regel nicht bestehende 6-monatige Alkohol-Karenz nicht durchgeführt. Die 6-Monats-Mortalität ohne LTX liegt bei Patienten mit ungünstigen Prognose-Scores (z.B. Lille-Score) bei 70-80%. Im Hinblick auf die wenig effektive pharmakologische Therapie ist ein passagerer extrakorporaler Organersatz zur Überbrückung bis zur Transplantabilität oder bis zur oft langwierigen Ausheilung der ASH eine relevante Therapie-Option.

Daher analysierten wir in der vorliegenden Fallserie Machbarkeit und Effektivität des neuen Albumindialyse- und Multiorgan-Unterstützungsverfahrens ADVOS® (Abbildung 1, 2) bei 5 Patienten mit ASH.

Abb. 1, 2: ADVOS-Verfahren



Methodik

Subgruppenanalyse von Patienten mit nachgewiesener ASH unter 14 Patienten, die im Rahmen der HEPATICUS-1 oder -2 Studien bzw. nach CE-Zertifizierung des Verfahrens Studien-unabhängig mit ADVOS behandelt wurden.

Endpunkte: Effektivität der Elimination von Bilirubin, Kreatinin und BUN. 28-Tage Überleben. LZ-Outcome.

Statistik: SPSS 23; Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben.

ADVOS ist ein neuartiges Extrakorporalverfahren, das auf einer Albumindialyse basiert, bei der das Toxin-beladene Albumin über zwei Regenerationskreisläufe kontinuierlich regeneriert wird. Dabei wird die Bindungskapazität des Albumins in den Regenerationskreisläufen biochemisch (Ansäuerung bzw. Alkalisierung) und physikalisch (Temperaturänderung) moduliert, um die Toxine herauszufiltern und das Albumin zu regenerieren.

Ergebnisse I: Patienten –Charakteristika (Tab. 1)

5 Patienten, 3 Männer, 2 Frauen; Alter 46±12 Jahre. Bei 3 Patienten zusätzlich zur ASH chronischer Leber-Parenchymschaden. MELD 34±5, CLIF-SOFA-Score 13±2. Bei allen Patienten lag ein akutes Nierenversagen vor (Serum Kreatinin 2,1±0,8mg/dl; BUN 41±20mg/dl) vor. Es erfolgten 6-101 (27±41) ADVOS-Behandlungen. Wegen der sehr unterschiedlichen Zahl an Behandlungen wurden die Eliminations-Daten primär für die jeweils erste Behandlung erhoben. Durchschnittliche Behandlungsdauer: 540±238 Minuten.

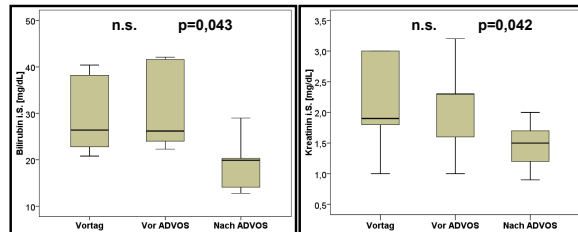
Tabelle 1: Patientencharakteristika

Art des Leberversagens	Aufnahme-Grund	Zirrhose	Alter [Jahre]	Geschlecht	CANONIC [ACLF-grade]	Child-Pugh [Punkte]	MELD [Punkte]	CLIF-SOFA [Punkte]	ANV
AoCLF	ASH	+	52	W	2	12 (C)	26	14	+
AoCLF	ASH	+	53	M	3	13 (C)	37	15	+
AoCLF	ASH	+	28	M	3	11 (C)	34	13	+
ALF	ASH	-	39	M	n.a.	n.a.	39	9	+
ALF	ASH	-	56	F	n.a.	n.a.	35	14	+
Mean±SD; %			46±12	60% M 40%F	2.7±0.6	12±1	34±5	13±2	100%

Ergebnisse II: Elimination von Bilirubin, Kreatinin und BUN

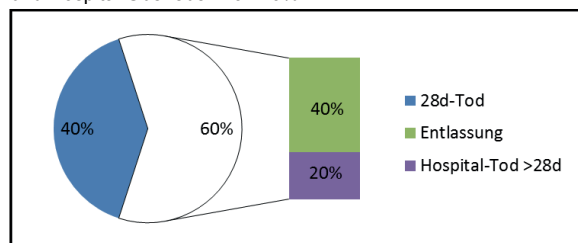
Durch das ADVOS-Verfahren wurden Bilirubin (19,2±6,4 vs. 31,2±9,8mg/dL; p=0,043; **Abb. 3**) Kreatinin (1,46±0,43 vs. 2,08±0,83mg/dL; p=0,043; **Abb. 4**) und BUN (25,4±9,2 vs. 40,8±19,6mg/dL; p=0,043) signifikant gesenkt (Abb. 2; 3). Die Eliminationsraten von 38%, 30% und 38% sind dabei für Bilirubin und harnpflichtige Substanzen vergleichbar hoch.

Abb. 3, 4: Elimination von Bilirubin und Kreatinin Tag 1



Ergebnisse III: Outcome

Das 28-Tage-Überleben betrug 3/5 (60%). Einer dieser drei Patienten verstarb nach insgesamt 101 ADVOS-Behandlungen nach Therapie-Limitierung bei infauster cerebraler Blutung bei Aspergillus- und CMV-Infektion. Insgesamt zwei der fünf Patienten konnten entlassen werden. Daraus ergibt sich ein ICU- und Hospital-Überleben von 40%.



Schlussfolgerung:

- 1.) Bei Patienten mit ASH ist das ADVOS-System in der Elimination von Eiweiß-gebundenen (Bilirubin) sowie Wasser-löslichen (Kreatinin, BUN) Substanzen hoch-effektiv. Die Eliminationsraten von 30-38% bei einmaliger Therapie sind hoch verglichen mit anderen Extrakorporal-Verfahren.
- 2.) 101 Behandlungen bei einem Patienten sprechen für eine wiederholte und sichere Durchführbarkeit des Verfahrens.
- 3.) Auch bei Berücksichtigung der Limitation einer sehr kleinen Fallzahl sprechen die Daten dafür, dass Extrakorporal-Verfahren wie ADVOS die Prognose der ASH verbessern könnten.

KOMMENTAR

Der Einsatz des ADVOS-Verfahrens bei alkoholischer Hepatitis mit Nierenversagen zeigt, dass:

1. ADVOS proteingebundene Substanzen ebenso gut entfernt wie nierengängige.
2. Mit ADVOS auch über längere Zeit sicher behandelt werden kann.
3. Die Überlebensraten nach ADVOS Therapie anderen Verfahren überlegen sein könnten.

Fazit: Diese ermutigenden ersten Ergebnisse sollten in größeren Studien bestätigt werden.