

Marie Felldin, specialistläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi (marie.felldin@surgery.gu.se)

Styrbjörn Friman, docent, verksamhetschef, enheten för transplantation och leverkirurgi

Michael Olausson, professor, verksamhetschef, verksamhetsområdet för kirurgi och transplantation

Lars Bäckman, docent, överläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi

Maria Castedal, med dr, specialistläkare, enheten för transplantation och leverkirurgi

Bo Larsson, docent, överläkare, intensivvårdsenheten

Bengt-Åke Henriksson, docent, överläkare, anestesikliniken; samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Annica Siewert-Delle, med dr, specialistläkare, tidigare enheten för transplantation och leverkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; nu Astra Zeneca, Mölndal

Leverdialys med MARS vid akut leversvikt

Lovande resultat i pilotverksamhet

■ Akut fulminant leversvikt är ett tillstånd med akut massiv levercellsnekros där tiden mellan första symtom och leversvikt är kortare än 8 veckor. Akut fulminant leversvikt utgör idag 10 procent av indikationerna för levertransplantation i såväl internationella som nationella register. Bland orsakerna finner vi akut fulminant hepatit (toxisk, virusbetingad) men även sällsyntheter som Budd–Chiari-syndrom, lymfom och Wilsons sjukdom. Förvånansvärt ofta är dock genesen helt okänd; hela 43 procent av fallen här i Skandinavien.

Terapin skall i möjligaste mån vara riktad mot bakomliggande orsak, men i många fall är detta inte tillräckligt utan leversvikten progredierar med utveckling av encefalopati, hepatorenalt syndrom och multiorgansvikt. I denna situation krävs intensivvård med bl a respiratorvård, korrektion av hypotension, hemofiltration och intensiv infektionsbekämpning.

Behandlingsresultaten vid encefalopati grad III–IV (skala I–IV) är starkt knutna till genesen till leversvikten, men resultaten har också successivt förbättrats genom åren. Mortaliteten är fortfarande betydande, och patienter som blir listade för akut levertransplantation hinner inte alltid få ett organ i tid. Vid akut leversvikt kan det också finnas behov av att överbrygga den kritiska perioden i väntan på leverregeneration så att levertransplantation kan undvikas. Om levertransplantation är oundviklig är det viktigt att få patienten i ett optimalt preoperativt skick. Postoperativ morbiditet och mortalitet efter akut levertransplantation är högre än efter elektiv transplantation vid kronisk leversjukdom. I vårt material är 1-årsöverlevnaden 60 procent vid akut levertransplantation jämfört med 90 procent vid kronisk leversjukdom [1].

I många år har man sökt efter metoder att ersätta leverns funktioner på artificiell väg. Man kan urskilja två utvecklingslinjer. Den ena inriktas på att ersätta leverns exkretoriska funktion med hjälp av olika dialys- och adsorptionsmetoder. Man har försökt med högpermeabla hemodialysfilter,

SAMMANFATTAT

Akut fulminant leversvikt är ett av medicinens mest dramatiska tillstånd. Behandlingsalternativen har varit begränsade till understödjande behandling och eventuellt akut levertransplantation.

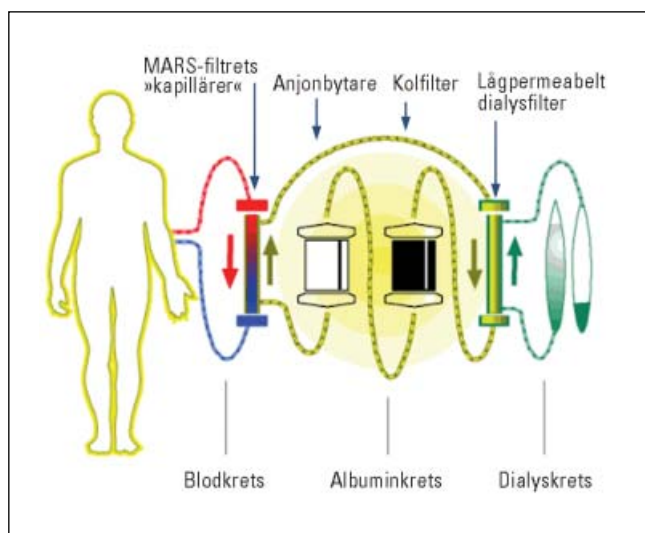
En ny teknik, en form av leverdialys, har utvecklats och bygger på hemodialysens principer. Med hjälp av ett speciellt kapillärfilter, där recirkulerande albuminlösning fungerar som dialysat, renas blodet från albuminbundna toxiner. Metoden kallas MARS (molecular adsorbent recycling system).

Vi rapporterar här våra tio första patienter som behandlats med MARS.

Patienterna har haft akut fulminant leversvikt, akut svikt av levertransplantat eller akut dekompenisering av kronisk leversjukdom. Samtliga har behövt intensivvård samt varit aktuella för akut levertransplantation.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

kolfilter, anjonfilter och olika kombinationer av dessa, men med nedslående resultat. På senare år har plasmaferes med färskfrusen plasma använts, men resultaten har inte varit övertygande [2]. Den andra modellen innebär att man dessutom ersätter leverns syntesfunktion med hjälp av ett biologiskt system, antingen genom perfusion av en hel lever (före-



Figur 1. Principskiss av MARS. Patientens venösa blod pumpas genom MARS-filtrets »kapillärer« och tillbaka till patienten. En albuminrik lösning pumpas åt motsatt håll på utsidan av kapillärerna. Vattenlösliga och albuminbundna toxiner passerar från patientens blod till albuminlösningen. Den senare renas sedan i tre steg (anjonbytare, kolfilter, konventionellt dialysfilter) och cirkulerar runt i ett slutet system. (Publiceras med tillstånd från Teraklin, Rostock, Tyskland.)

trädesvis från gris) eller över membran täckta med hepatocyter (företrädesvis humana celler av tumörursprung). Metoderna är komplicerade, dyrbara och inte lätta att applicera i klinisk praxis, men kliniska prövningar pågår [3].

I Rostock har en grupp forskare och nefrologer sedan början av 1990-talet arbetat med att vidareutveckla en »leverdialys«. De har tagit fasta på att flertalet av de toxiner som antas orsaka leverencefalopati är starkt proteinbundna. De har därför utvecklat en modifierad hemodialys med albumin för att bättre kunna avlägsna albuminbundna toxiner. En beskrivning av metoden publicerades första gången 1993 och döptes då till »molecular adsorbent recycling system« – MARS [4]. Det har inte rapporterats några allvarliga biverkningar av behandlingen. Trombocytopeni kan förekomma, liksom blödning vid insticksstället för den centrala venkatetern. Ökad hemodynamisk instabilitet kunde befaras, men motsatsen har rapporterats med minskat behov av inotrop stöd [5].

Vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset fick vi vetskap om metoden 1998 och beslöt då att själva pröva den. Vi har hittills reserverat behandling med MARS för patienter med akut leversvikt som varit aktuella för akut levertransplantation.

II Material och metoder

Access till blodbanan nås med en dialys-CVK (central venkateter) med dubbellumen. Patientens blod leds genom ett högerpermeabelt dialysfilter (MARS-filtret) med högsta porstorlek 50 000 dalton (jämför med albumin, som har 68 000 dalton) och yta 2,4 m². Som dialysat cirkulerar en 20-procentig albuminlösning i en sluten krets där albuminet »renas« via ett kolfilter och ett anjonfilter samt ett konventionellt lågerpermeabelt dialysfilter (Figur 1). MARS-filtret har en mycket oregelbunden yta som innebär att blodets albumin och albuminet på dialysatsidan kommer mycket nära varandra, varpå toxiner från blodsidan kan avges till dialysatet.

Blodkretsen drivs av en konventionell hemodialysapparat (AK100, Gambro, Sverige) och albuminkretsen av MARS-monitorn (Teraklin AG, Rostock, Tyskland). En mobil vattenreningsmodul av typen WRO200 (Gambro, Sverige) används, eftersom behandlingarna utförs på intensivvårdsav-

Tabell I. Sammanfattning av tio patientfall som behandlats med en ny teknik (MARS) som kan liknas vid leverdialys. Fallen är här sorterade efter antal MARS-behandlingar.

Patient	Kön	Ålder	Orsak till leversvikt	Antal behandlingar	Utgång
1	M	61	Artärtrombos, levertransplanterat	1	Retransplantation av lever, utskriven
2	M	41	Okänd	1	Ej levertransplantation, behandlingen avbruten, död
3	M	63	Kryptogen cirros	1	Levertransplantation, utskriven
4	M	63	Toxisk hepatit	1	Levertransplantation, utskriven
5	Kv	54	Levercancer	2	Ej levertransplantation, behandlingen avbruten, död
6	Kv	46	Paracetamol-intoxikation	5	Ej levertransplantation, utskriven
7	M	24	Värmeslag	5	Ej levertransplantation, utskriven
8	M	64	Toxisk hepatit	7	Levertransplantation, utskriven
9	M	28	Akut fulminant hepatit/oklar levertransplantatsvikt	2/7	Levertransplantation, död i väntan på retransplantation
10	Kv	25	Mb Wilson	15	Levertransplantation, utskriven

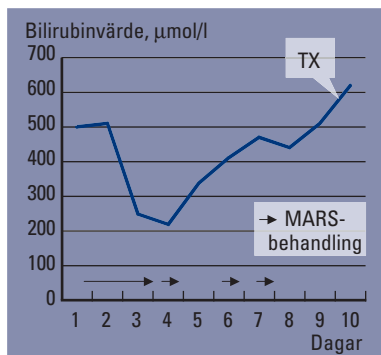
delning. Både blodflöde och albuminflöde har varit 150 ml/min, medan dialysatflödet varit 500 ml/min med bikarbonatbuffert vid det lågerpermeabla dialysfiltret. Detta filtersteg innebär att patienten samtidigt får hemodialys där vattenlösliga substanser avlägsnas och där möjlighet finns att ultrafiltrera bort överskottsvatten. Dialyserna har näst intill undantagslöst skett heparinfritt. Flera patienter har i perioder behandlats kontinuerligt där varje filteruppställning använts under maximalt 22 timmar, men i huvudsak har vi behandlat intermittellt under 4–12 timmar. Mellan leverdialysbehandlingarna har flertalet patienter behandlats med kontinuerlig venovenös hemodialys (CVVH, dvs kontinuerlig dialys med lågt blod- och dialysatflöde) (av typen Prisma, Gambro, Sverige).

Normalvärden för laboratoriedata: hemoglobin (Hb 116–166 g/l), trombocyter (TPK 120–400 × 10⁹/l), vita blodkroppar (LPK 4,0–10,0 × 10⁹/l), bilirubin (3,4–21 µmol/l), ASAT (0,20–0,80 µmol/l), ALAT (0,20–0,80 µmol/l) och kreatinin (50–120 µmol/l), PK representeras av INR (International Normalized Ratio) (normalt <1,2).

II Resultat

Sedan starten våren 2000 har vi nu behandlat tio patienter (Tabell I). Etiologin till den akuta leversvikten har varit mycket variabel, och i flera fall har diagnosen varit okänd vid start av behandlingen. Patient 1–5 (Tabell I) har bara behandlats med 1–2 behandlingar under maximalt 2 dygn. Behandlingen avbröts därefter i två fall på grund av att de blev transplanterade (patient 1 och 4). En patient blev förbättrad och transplanterad 1 vecka senare (patient 3). I två fall konstaterades en grav hjärnskada (patient 2 och 5), varvid behandlingen avbröts.

Patient 6–10 har fått 5–15 behandlingar där alla utom en patient överlevde. Patient 9 fick 2 behandlingar före transplantationen, 7 behandlingar när transplantatet sviktade; det



Figur 2. Fall 8 illustrerar bilirubinutvecklingen under kontinuerlig respektive intermittent leverdialys. Från ankomsten till IVA till levertransplantation (TX).

var denna patient som avled. I fall 7 upplevde vi inte att MARS hade vare sig positiv eller negativ effekt, varför behandlingarna avbröts. Patienten blev sedan långsamt förbättrad. Fall 10, med Mb Wilson, är publicerat i en separat publikation [6]. Övriga tre fall redovisas nedan.

Fall 6 är en kvinna på 46 år med tidigare mångårig svår ångest. I suicidsyfte intog hon 15 g av ett paracetamolpreparat (Panodil) och sökte 3 dagar senare sjukvård. Hon var då medtagen, medvetandegrad 2–3 enligt reaktionsgradsskalan RLS (grad 1–3 kontaktbar patient, 4–8 inte kontaktbar), och laboratorievärden visade Hb 121, TPK 64, ASAT 155, ALAT 196, PK 4,1 och kreatinin 411. Kontakt togs med transplantationsenheten vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, och hon överfördes till vår IVA-enhet och listades för akut levertransplantation.

Efter ankomsten försämrades patienten snabbt: Hon utvecklade anuri, sjunkande medvetandegrad, behov av inotrop stöd, och hon lades i respirator. Patienten utvecklade så sträckkramp, och förhöjt intrakraniellt tryck (45 mm Hg) konstaterades; spontant PK var då 6,8 och RLS 7. Kontinuerlig hemofiltration (CVVH) med albuminlösning startades, men dagen därpå var patienten ytterligare försämrad med sjunkande kroppstemperatur. MARS-behandling startades och pågick kontinuerligt under 3 dygn.

Efter första behandlingsdygnet fick vi ett erbjudande om en lever att transplantera, men patienten hade då förbättrats varför vi avstod från transplantation. Efter 3 dygn var levervärdena påtagligt förbättrade och det intrakraniella trycket normaliserat, MARS-behandlingen kunde därför avbrytas. En successiv normalisering av lever- och njurfunktion följde, och patienten utskrevs till hemmet efter ytterligare 2 veckor helt återställd somatisk.

Fall 8 är en 64-årig man med nydebuterad hjärtsvikt där ekokardiografi visade dilaterad vänsterkammare, ejektionsfraktion 25 procent, varpå patienten insattes på enalapril. Patienten inkom 8 dagar senare på grund av ikterus med förhöjda levervärden (ASAT 27,6, ALAT 36,9, bilirubin 279). PK var 3,9 och kreatinin normalt. Patienten utvecklade akut fulminant leversvikt och överfördes till Sahlgrenska Universitetssjukhuset 5 dagar senare.

Vid ankomsten var ASAT 2,5, ALAT 14, bilirubin 500, PK 5,3, kreatinin 177. Leversvikten bedömdes vara orsakad av enalapril. Patienten försämrades med tilltagande slöhet, oliguri och kaffesumpsliknande kräkning. Patienten listades för akut levertransplantation och överfördes till IVA där han intubades och kontinuerlig dialys (CVVH) startades; patienten var dessutom i behov av inotrop stöd. Ny ekokardiografi visade ejektionsfraktion på 40 procent.

Ett dygn senare startades MARS. Patienten var då i ett kritiskt tillstånd: instabil hemodynamiskt och blödning från alla

insticksställen. De följande 3 dygnen fick patienten kontinuerlig leverdialys. Varje filteruppsättning användes i genomsnitt 9 timmar. Därefter gjordes ett behandlingsuppehåll under ett dygn då patientens tillstånd stabiliserats och han inte längre hade behov av inotrop stöd. Patienten fick därefter två intermittenta behandlingar men blev sedan levertransplanterad (Figur 2). Efter en lång rehabilitering skrevs patienten hem.

Fall 9 är en 29-årig man som insjuknade med kräkningar under semesterresa till Grekland. Han lades in på sjukhus där och överfördes till infektionskliniken vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset efter ytterligare 5 dagar. Leverproven var förhöjda (ASAT 17, ALAT 23, bilirubin 140) och INR 3,2. Vid utredningen framkom ett högt intag av hälsokostpreparat Echinacea (från trädgårdsväxten *echinacea purpurea*) under en längre tid. Viss misstanke om autoimmun hepatit fanns också, och patienten behandlades med prednisolon men försämrades ändå successivt.

Drygt 4 veckor senare överfördes patienten till IVA och listades för akut levertransplantation. Han behandlades med MARS dag 2 och 4. Dag 5 levertransplanterades han med höger leverlob från en levande donator (fadern). En vecka efter transplantationen steg transaminasvärdena raskt, biopsi talade för ischemi, men en akut angiografi var utan anmärkning. På misstanke om rejektion gavs först metylprednisolon (Solu-Medrol) och sedan ett monoklonalt anti-T-cellspreparat (murmonab CD3).

Patienten utvecklade ånyo leversvikt med anuri, koma, koagulopati och behov av inotrop stöd varför han listades för akut retransplantation på dag 15, och MARS-behandling gavs under 10 timmar.

Patienten försämrades med uttalad laktacidosis och kraftig cirkulationspåverkan dag 16 varför han, på vitalindikation, explanterades och således blev anhepatisk. Vi startade då kontinuerlig MARS-behandling i kombination med dagliga plasmafereser för att kunna tillföra tillräckligt stora mängder koagulationsprodukter. Under 2 dygn kunde vi hålla en god vätskebalans och adekvat cirkulation utan tecken på hjärnskada vid den kontinuerliga EEG-registreringen. Tyvärr fick vi inget erbjudande om en ny lever, och efter 36 timmar försämrades patienten mycket snabbt, han blev kraftigt generellt ödematös och gick ad mortem. Orsaken till graftförlusten är inte helt säkerställd.

II Diskussion

Vi har här rapporterat våra erfarenheter av de första tio patienterna behandlade med albumindialys (MARS). Vårt patientmaterial är heterogent, och det är därför svårt att dra några säkra slutsatser kring behandlingens effektivitet. Hälften av fallen är därtill behandlade under endast 1–2 sessioner. De 5 fall där MARS-behandlingen pågått vid 5 eller fler behandlingstillfällen var alla således kritiskt sjuka, tyvärr förlorade vi den siste patienten (fall 9). I fall 8, 9 och 10 fick vi inte heller tillgång till en lever inom de 3 dygn som ett »urgent call» varar. I fall 6 erbjöds vi en lever, men vi tackade nej eftersom patienten kliniskt förbättrats markant. Vid 3 av de 5 fall där vi behandlade under längre tid uppfattar vi att det var MARS-behandlingen som hjälpte patienten över »tröskeln» (fall 6, 8 och 10). I fall 7, med värmeslag, hade MARS ingen säker effekt och avbröts därför.

Vi har inte funnit att behandlingen i sig varit skadlig för patienterna, även om vi noterat en viss trombocytkonsumtion som kanske kan tillskrivas MARS.

Experimentellt har man visat att albuminbundna substanser såsom bilirubin, gallsyror, aromatiska aminosyror, fria fettsyror, teofyllin, endogena bensodiazepiner med flera kan

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

avlägsnas i filtret, vilket för flera av substanserna även gäller in vivo (bilirubin, gallsalter) [7, 8].

MARS-systemet togs tidigt i kliniskt bruk, först i Tyskland [9], men det är nu redan spritt över hela världen. Till dags dato har totalt 2 000 patienter behandlats, men dokumentationen av den kliniska effekten består av små patientserier. En större, välkontrollerad studie saknas ännu. Rostockgruppen har dels publicerat en rapport omfattande 26 patienter med akut dekompenisering av kronisk leversvikt där man såg kliniskt goda resultat [10], dels en randomiserad prospektiv studie, även den på akut dekompenisering av kronisk leversvikt [11]. Denna studie stoppades tyvärr i förtid av den lokala etiska kommittén när 24 av planerat 48 patienter inkluderats. Anledningen var att överlevnaden efter 30 dagar var 11 av 12 i behandlingsgruppen mot 6 av 12 i kontrollgruppen.

Större välkontrollerade studier behövs

Ingen kontrollerad studie finns bland patienter med akut fulminant leversvikt. I Helsingfors har man sedan drygt 1 år använt MARS, och därifrån presenterades vid en nylig internationell transplantationskongress 26 fall med akut fulminant leversvikt som behandlats med MARS. Överlevnaden uppgick till 77 procent i hela materialet; av de patienter som listades för akut levertransplantation överlevde 12 av 16.

Vi har inom sjukvården mycket stränga krav vid introduktion av nya läkemedel. Skulle vi ha ställt samma krav på MARS-behandlingen hade metoden inte introducerats i sjukvården utan resultat från invändningsfria kontrollerade studier. Sådana resultat saknas, och metoden är dessutom kostsam. Trots detta har metoden spridits snabbt och kommit in i klinisk rutin. Skälet till att vi började tillämpa MARS-behandling tidigt är att dessa få patienter är i en desperat situation och att man därför tillgriper även »sannolikt« fungerande behandling om denna har en gynnsam biverkningsprofil och i sammanhanget överkomliga kostnader.

MARS är en ny teknologi för behandling av leversvikt. Ännu saknas större randomiserade studier, men sådana är på gång. Vi har i våra första fall noterat en förbättring av några patienters kliniska status. Vi tycker att MARS är en lovande teknologi som vi i första hand kommer att använda även fortsättningsvis för patienter med akut fulminant leversvikt. Dess plats i behandlingsarsenalerna vid leversvikt måste dock bevisas med hjälp av kontrollerade studier, och vi kommer nu att medverka till att sådana kommer till stånd.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*

Lena Löfgren, Karin Bengtsson, Helena Persson och övriga dialyssköterskor vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, har med sina specialkunskaper möjliggjort denna pilotverksamhet.

Referenser

1. Olausson M, Mjörnstedt L, Bäckman L, Lindner P, Olsson R, Krantz M, et al. Levertransplantation – från experiment till rutinsjukvård. Erfarenheter från de första 500 levertransplantationerna i Göteborg. *Läkartidningen* 2001;98:4556-62, 4564.
2. Malchesky PS. Nonbiological liver support: Historic overview. *Artif Organs* 1994;18:342-7.
3. Kaptanoglu L, Blei AT. Current status of liver support systems. *Clin Liver Dis* 2000;4:711-29.
4. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 1993;17:809-13.
5. Schmidt LE, Rømming Sørensen V, Svendsen LB, Hansen BA, Stolte Larsen F. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute or chronic liver failure. *Liver Transplant* 2001;7:1034-9.

6. Sen S, Felldin M, Steiner C, Larsson B, Gillett GT, Olausson M, et al. Albumin dialysis and Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) for acute Wilson's disease. *Liver Transpl* 2002;8:962-7.
7. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Peszynski P, Schmidt R, Noldge-Schomburg G. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(Suppl 17):S75-S82.
8. Awad SS, Rich PB, Kolla S, Younger JG, Reickert CA, Downing VP, et al. Characteristics of an albumin dialysate hemofiltration system for the clearance of unconjugated bilirubin. *ASAIO J* 1996;43:745-9.
9. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular Adsorbent Recycling System (MARS): Clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999;23:319-30.
10. Stange J, Mitzner SR, Klammt S, Freytag J, Peszynski P, Looock J, et al. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl* 2000;6:603-13.
11. Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):949-58.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

»Liver dialysis« using MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) in acute hepatic failure
Promising results in a pilot setting

Marie Felldin, Styrbjörn Friman, Michael Olausson, Lars Bäckman, Maria Castedal, Bo Larsson, Bengt-Åke Henriksson, Annica Siewert-Delle
Läkartidningen 2003;100:3836-41

Acute hepatic failure (AHF) is a life threatening condition with a high mortality rate. There is a need to buy time, either waiting for the liver to regenerate or waiting for urgent liver transplantation. Different modalities of »liver dialysis« have been used during the last decades but of no true success. However, a new technique has been developed called the MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) built upon the same principle as haemodialysis but with the capacity to also remove albumin bound compounds thought to be toxic to the liver. This is a report of our ten first cases, all having AHF and considered for liver transplantation. The survival rate was 7/10 and of the 5 patients in need of 5 or more treatments all but one survived. In these cases the MARS-treatment seemed to have positive effects on the course and outcome of the disease but there are a need for controlled trials to clearly prove the benefit of the treatment.

Correspondence: Marie Felldin, Dept of Transplantation and Liver Surgery, Sahlgrenska University Hospital, S-413 45 Göteborg, Sweden (marie.felldin@surgey.gu.se)