

Prometheus® – ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren zur Leberunterstützung

ZUSAMMENFASSUNG

Beim fulminanten Leberversagen sammeln sich zahlreiche wasserlösliche und albumingebundene Giftstoffe im Blut des Patienten an. Dialyse- oder Hämofiltrationsverfahren allein sind bei Leberpatienten nicht in der Lage, die Entgiftungsfunktion der Leber zu übernehmen. Das Prometheus®-Therapiesystem ist eine Kombination aus einem Dialyse- und einem Adsorptionsverfahren. Die Sicherheit und Effektivität dieser Therapie wurde sowohl „in vitro“ als auch „in vivo“ nachgewiesen. Das Verfahren wird seit einigen Jahren erfolgreich beim Leberversagen unterschiedlicher Genese zur Unterstützung der Detoxikation des Blutes eingesetzt.

SCHLÜSSELWÖRTER

Leberversagen, Dialyse, Adsorption, Prometheus®

ABSTRACT

In patients with fulminant liver failure numerous water soluble or albumin-bound toxins are accumulating in the blood. Dialysis or hemofiltration alone is not sufficient to replace the detoxification ability of the liver. The Prometheus® therapy system is a combination of dialysis and adsorption. Safety and efficiency of this therapy have been proofed “in vitro” as well as “in vivo”. Since some years this system is successfully used in detoxifying the blood of patients with liver failure of different origins.

KEY WORDS

Liver failure, dialysis, adsorption, Prometheus®

EINLEITUNG

Bei Patienten mit schwerem Leberversagen unterschiedlicher Genese akkumulieren zahlreiche Toxine im Blut. Durch diese Überladung des Blutes mit giftigen Substanzen wird eine Regeneration der Leberzellen behindert und weitere Organe können geschädigt werden. Seit vielen Jahren wird versucht, die Entgiftungsfunktion

der Leber durch extrakorporale Blutreinigungsverfahren zu unterstützen. Hierfür ist eine Dialyse allein – oder mit ihr verwandte Verfahren wie die Hämofiltration – nicht ausreichend. Diese entfernen nur Toxine und Stoffwechselprodukte, deren Moleküle wasserlöslich und kleiner als Albumin sind. Beim Leberversagen müssen jedoch zusätzlich auch an das Transporteiweiß Albumin gebundene Toxine wie Bilirubin (konjugiert und/oder unkonjugiert), Gallensäuren, langkettige Fettsäuren, Phenole u. a. entfernt werden. Daher wurden schon frühzeitig verschiedene extrakorporale Blutreinigungsverfahren wie Hämo-perfusion, Plasmaperfusion oder Plasmaaustausch eingesetzt, die sich aber alle wegen mangelnder Wirksamkeit bzw. anderer Nachteile nicht im Klinikalltag behaupten konnten.

In einzelnen Fällen konnte die Wartezeit bis zur Lebertransplantation mit Hilfe eines modifizierten Dialyseverfahrens, der Single-Pass-Albumindialyse, erfolgreich überbrückt werden. Hierzu fügte man der Dialysierflüssigkeit kontinuierlich kleine Mengen

von Albumin hinzu und war so in der Lage, eine Reduzierung der albumingebundenen Toxine im Patientenblut zu erreichen [1, 2]. Erst mit dem 1993 vorgestellten MARS®-Verfahren (Molecular Adsorbent Recirculating System; damals Fa. Teraklin, Rostock, heute Gambro AB, Lund, Schweden) fand ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren in der leberunterstützenden Therapie weitere Verbreitung. Statt des offenen Dialysierflüssigkeitskreislaufs der Single-Pass-Albumindialyse, bei dem die Dialysierflüssigkeit verworfen wird, nachdem sie über den Dialysator mit dem Blut des Patienten in Kontakt gekommen ist, verwendet MARS einen geschlossenen Flüssigkeitskreis. Hier wird die albuminhaltige Dialysierflüssigkeit (Albumin, 20 %) nicht verworfen, sondern nach jeder Passage durch den Filter mit Hilfe eines Aktivkohleadsorbers, eines Anionenaustauschers und einer Low-Flux-Dialyse weitestgehend regeneriert und während der gesamten Behandlungsdauer immer wieder verwendet [3, 4].

Ein weiteres Verfahren, Biologic-DT®, ist im Wesentlichen nur in den USA ver-

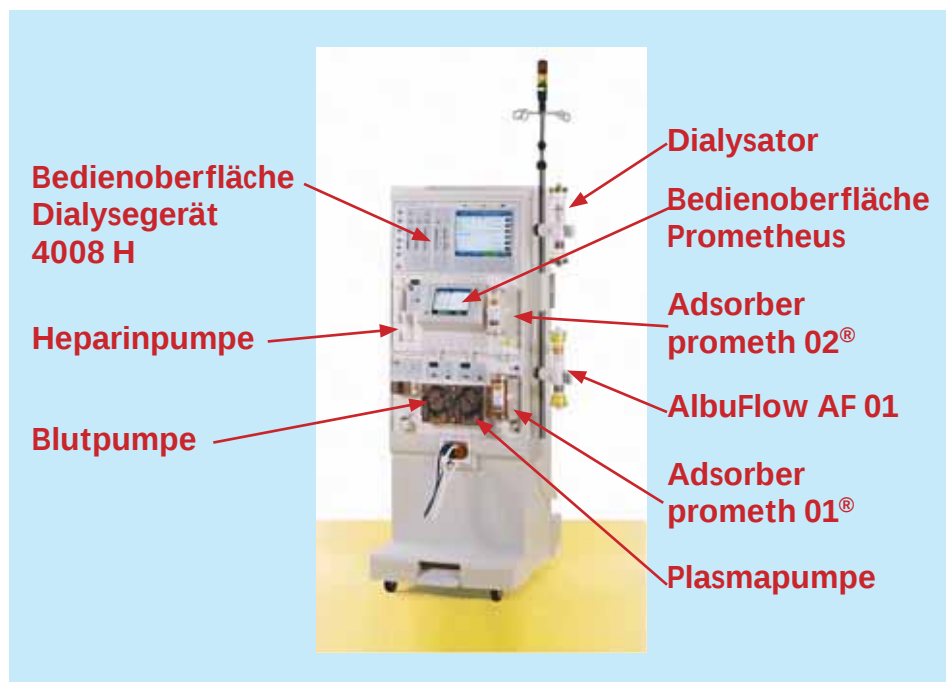


Abb. 1: Prometheus-Gerät zur extrakorporalen Leberunterstützungstherapie

breitet [5, 6]. Die Wirksamkeit der Verfahren kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden [7, 8, 9].

Einen neuen Weg zur extrakorporalen Behandlung des Leberversagens beschreibt das im Jahre 2001 erstmals eingesetzte FPAD-Verfahren (fraktionierte Plasmaseparation, Adsorption und Dialyse) [10]. Es ist eine Kombination von einer Hämodialysebehandlung mit einem adsorptiven Verfahren. Über einen speziellen Filter wird das Albumin des Patienten mitsamt den daran gebundenen Toxinen vom Patientenblut getrennt und zur Entfernung der Giftstoffe über Adsorber geleitet. Die wasserlöslichen Toxine werden durch Dialyse entfernt. Dieses Verfahren wird unter dem Namen Prometheus (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg) vertrieben.

FUNKTIONSWEISE DES PROMETHEUS-SYSTEMS

Die extrakorporalen Kreisläufe des Prometheus-Systems werden von einer um einige Zusatzmodule für die Lebertherapie erweiterten Hämodialysemaschine (4008 H, Fresenius Medical Care AG) gesteuert und überwacht (Abb. 1).

Kernstück des Prometheus-Systems ist ein neu entwickelter, albumindurchlässiger Spezialfilter (AlbuFlow AF 01, Fresenius Medical Care AG), durch dessen Membran Moleküle bis zu einer Größe von etwa 300.000 Dalton (cut-off) durchgelassen werden. Zellen, Blutplättchen und Substanzen mit größerem Molekulargewicht, wie zum Beispiel Fibrinogen, verbleiben im Blut. Da nur ein Teil des Plasmas, also eine bestimmte Plasmafraktion, den Filter passieren kann, spricht man von „fraktionierte“ Plasma. Die abfiltrierte, zellfreie Plasmafraktion mit toxinbeladenem Albumin wird mittels einer Schlauchrollenpumpe zuerst über einen Neutralharzadsorber (prometh 01, Fresenius Medical Care AG) und dann über einen Anionentauscher (prometh 02, Fresenius Medical Care AG) geleitet. Die Adsorber haben auf die Toxine eine sehr hohe Anziehungskraft und sind dadurch in der Lage, diese aus ihrer Albuminbindung zu lösen und an sich zu binden. Das so gereinigte Albumin wird zurück zum Albuminfilter geleitet und wieder dem Blut zugeführt.

In einem nachgeschalteten High-Flux-Dialysator wird dann das Blut einer konventionellen Dialyse unterzogen (Abb. 2). Sowohl der Albuminfilter als auch der Dialysator sind aus biokompatiblen Fresenius Polysulfon® hergestellt und wie die beiden Adsorber dampfsterilisiert, so dass die Ak-

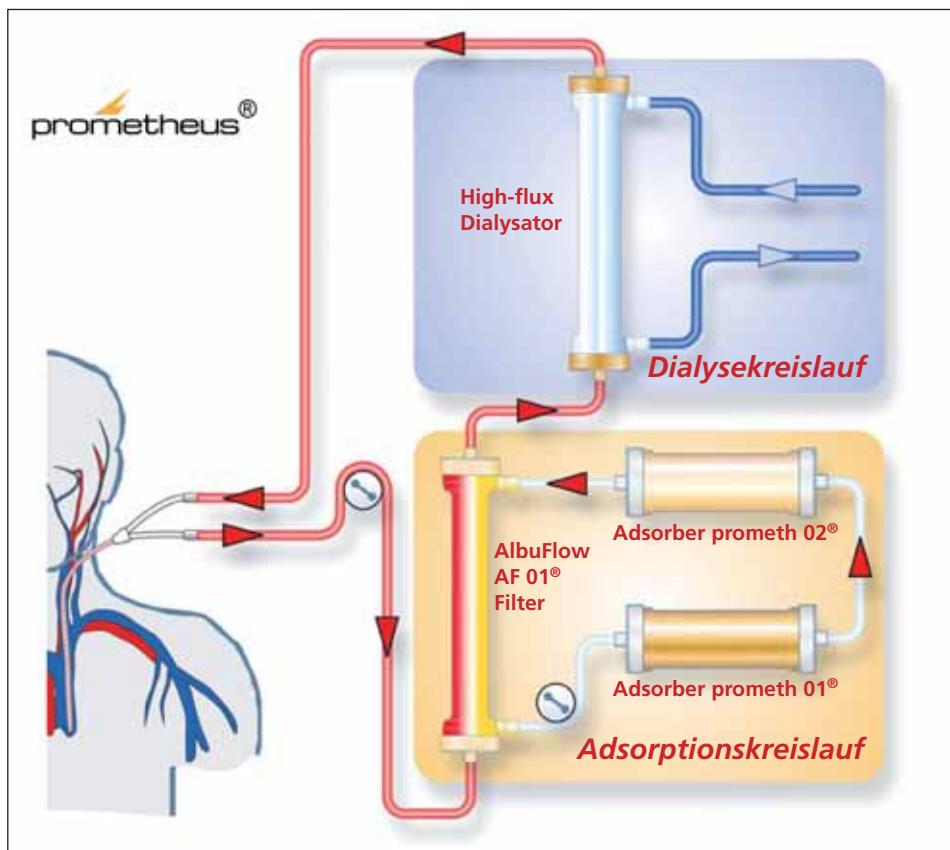


Abb. 2: Funktionsprinzip des Prometheus-Systems; schematische Darstellung der extrakorporalen Kreisläufe

tivierung der Granulozyten, Thrombozyten und des Plasmas stark reduziert wird.

SICHERHEIT UND EFFEKTIVITÄT

Bevor das Prometheus-System zum klinischen Einsatz gelangte, wurden intensive Laborstudien durchgeführt, um neben der Sicherheit des Verfahrens auch die Effektivität des Filters und der Adsorber nachzuweisen. Während einer zweistündigen experimentellen In-vitro-Behandlung wurde gezeigt, dass Prometheus in der Lage ist, albumingebundene Toxine wie Gallensäuren und Tryptophan effektiv zu entfernen. Insbesondere gilt dies auch für das unkonjugierte Bilirubin, welches sehr fest an Albumin gebunden ist und sich deshalb hervorragend für die Leistungsbewertung der Entgiftungskapazität von leberunterstützenden Therapiesystemen eignet. Unkonjugiertes Bilirubin wurde während dieses Experimentes von 195 mol auf 111 µmol gesenkt [11]. Ein weiteres Dauerexperiment belegte, dass das Prometheus-System trotz seiner hohen Rei-

nigungsleistung die Konzentrationen von physiologisch wichtigen Eiweißen nicht wesentlich beeinflusst. Die Werte von Albumin, Immunglobulin G (IgG), Fibrinogen oder Antithrombin III (AT III) blieben während des Versuchs für jeweils beide Adsorber auf über 90 % ihres Ausgangswertes (unveröffentlichte Daten, persönliche Mitteilung, W. Strobl, Donau-Universität, Krems). Diese Untersuchungen belegen, dass Prometheus nicht nur sehr effektiv, sondern auch selektiv ist.

Diese Laborergebnisse wurden erstmals von Rifai et al. [12] in einer Pilotstudie auch im klinischen Einsatz an 11 Patienten bestätigt (Tab. 1).

Krisper et al. [13] haben die beiden extrakorporalen leberunterstützenden Systeme

Biochemische Sicherheitsparameter			
Parameter	prä	post	p
Serumalbumin (g/l)	27 ± 5	28 ± 6	0,9
Leukozyten (Tsd/µl)	15,1 ± 1,9	22,7 ± 15,8	< 0,01
Hämatokrit (%)	26 ± 2	28 ± 3	< 0,05
Thrombozyten (Tsd/µl)	53 ± 21	61 ± 29	0,6
Faktor II (%)	30 ± 9	32 ± 14	0,8
Faktor V (%)	36 ± 9	42 ± 15	0,5
Fibrinogen (g/l)	2,4 ± 1,6	2,8 ± 1,9	0,6

Tab. 1: Die klinischen Sicherheitsparameter wurden in einer Pilotstudie an 11 Patienten ermittelt, die jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 5 Stunden mit Prometheus behandelt wurden [12].

me MARS und Prometheus im Hinblick auf Effektivität und Behandlungsdosis einem direkten, intra-individuellen Vergleich unterzogen. In die Studie wurden acht Patienten mit „akut-auf-chronischem“ Leberversagen eingeschlossen. Jeder Patient erhielt jeweils alternierend vier Behandlungen, zwei mit dem MARS-Gerät und zwei mit Prometheus (zwei Gruppen, Behandlungsfolge: MARS – Prometheus – MARS – Prometheus bzw. zweite Gruppe entsprechend, nur Start mit Prometheus). Für alle albumingebundenen Substanzen und für Harnstoff erzielte Prometheus bei gleichen Behandlungsbedingungen signifikant höhere Reduktionsraten (RR) als MARS. Die Reduktionsrate gibt an, um wie viel Prozent des Ausgangswertes die Konzentration eines Toxins abgesenkt werden kann.

$$\text{(genauer: } RR = 1 - \frac{\text{Konzentration}_{\text{prä}}}{\text{Konzentration}_{\text{post}}}).$$

Das unkonjugierte Bilirubin, eine aussagekräftige Kenngröße für fest an Albumin gebundene Substanzen, konnte nur mit Prometheus entfernt werden (Abb. 3). Entsprechende Ergebnisse lieferte auch eine belgische Vergleichsstudie der Systeme [14].

KLINISCHE ERFAHRUNGEN

Im Jahr 2003 ist die erste Publikation über eine klinische Anwendung von Prometheus erschienen. Es wurde der Fall eines jungen Mannes beschrieben, der infolge einer Ecstasy-Kokain-Intoxikation ein schweres Leberversagen erlitt, kombiniert mit Multiorganversagen und Hirnödemen. Die notfallmäßige Lebertransplantation – bis dato die einzige etablierte Behandlungsform bei fulminantem Leberversagen – wurde wegen einer vorliegenden Drogenabhängigkeit abgelehnt. Der Patient wurde über mehrere Tage mit hochvolumiger CVVH (continuous veno-venous haemofiltration) behandelt. Da die Ammoniak-Konzentration trotzdem auf über 300 µmol/l anstieg und sich ein Hirnödem entwickelte, begann man den Patienten mit Prometheus zu behandeln. Nach rascher Normalisierung des Ammoniakwertes begann sich die Leber innerhalb von 4 Tagen zu regenerieren und das Hirnödem bildete sich vollständig zurück. Der Patient konnte die Klinik in guter Verfassung mit nur geringen neurologischen Folgeerscheinungen verlassen [15].

In einem anderen Fall wurde bei einem 2-jährigen Kind (10 kg Gewicht) die Wartezeit bis zur Lebertransplantation mit Prometheus-Behandlungen erfolgreich überbrückt. Hier füllte man das extrakorporale

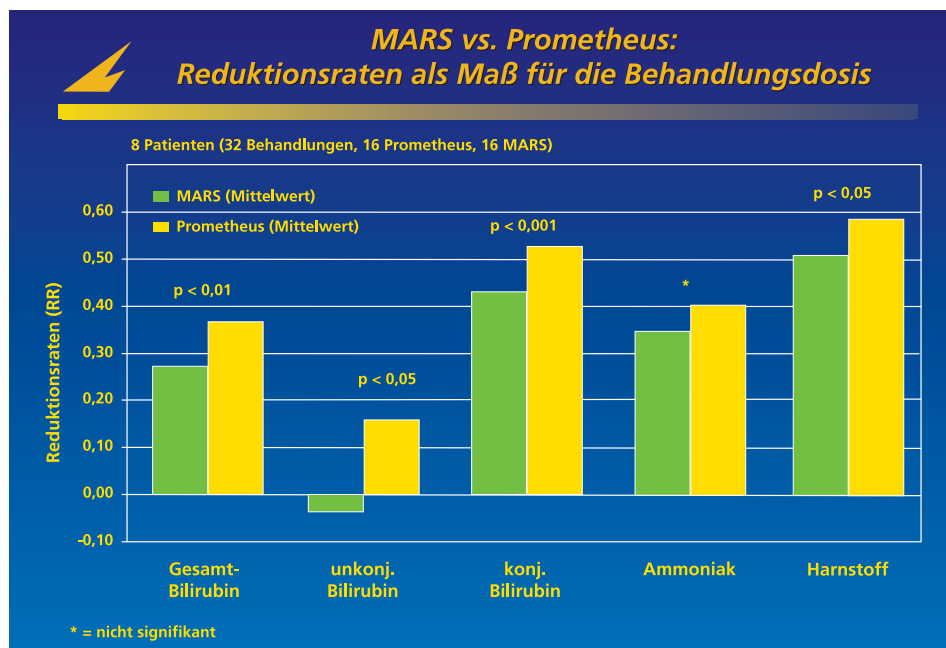


Abb. 3: Effektivitätsvergleich der extrakorporalen Leberunterstützungssysteme MARS (grüne Balken) und Prometheus (gelbe Balken). Darstellung modifiziert nach [14].

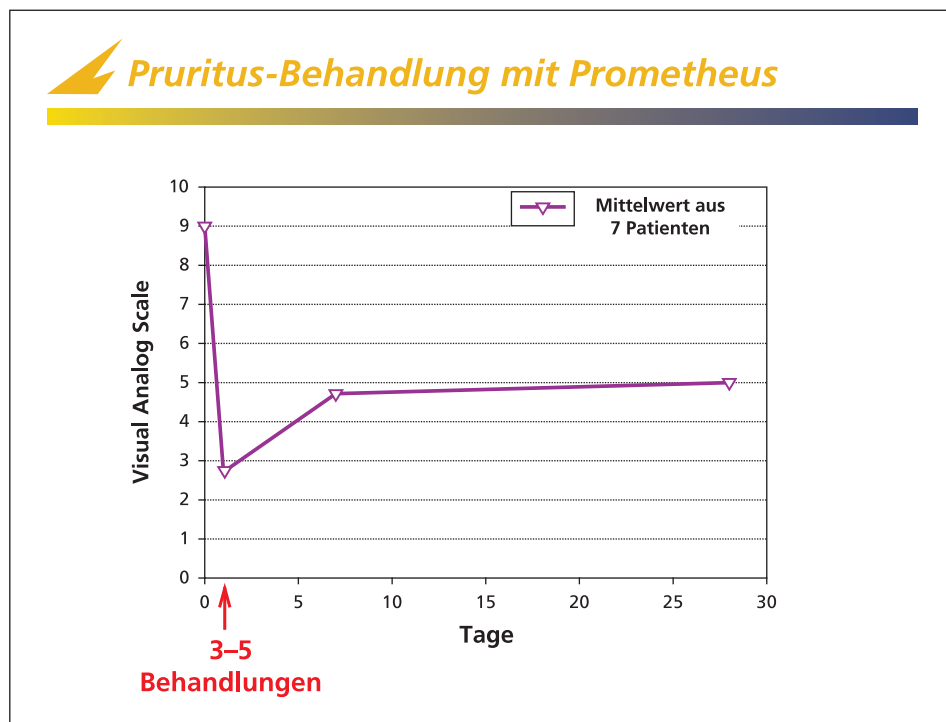


Abb. 4: Behandlung von refraktärem Pruritus mit Prometheus. Der Behandlungserfolg wurde mit der „Visual Analog Scale“ (VAS) bewertet. [VAS: der Patient markiert auf einer Linie von null (= keine Beschwerden) bis zehn (= maximal vorstellbare Beschwerden), wie er die Schwere der Beschwerden einschätzt.] Darstellung modifiziert nach [19].

Blutschlauchsystem vor der Behandlung allerdings nicht wie sonst üblich mit physiologischer Kochsalzlösung, sondern mit einer Mischung von Albumin und roten Blutzellen [16].

Üblicherweise sollte bei akutem Leberversagen die Transplantation innerhalb von zwei bis drei Tagen erfolgen. Bei einem 35-jährigen Patienten mit Leberversagen durch Pilzvergiftung gelang es in Tschechien, die Entgiftungsfunktion der Le-

ber mit einer Reihe von Prometheus-Behandlungen 20 Tage lang zu übernehmen, bis ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung stand [17]. 51 Tage ist der längste Überbrückungszeitraum mit einer extrakorporalen Lebertherapie, über den bisher berichtet wurde [18].

Refraktärer Pruritus, ein konventionell nicht behandelbarer Juckreiz, kann bei einer Vielzahl von Lebererkrankungen infolge von Gallenstauung auftreten. Unter

Umständen beeinflusst schwerer Pruritus die Lebensqualität so stark, dass Patienten ihren letzten Ausweg in einem Suizid sehen. Jüngst wurde eine Studie an sieben Patienten mit schwerem Pruritus, hervorgerufen durch verschiedene Lebererkrankungen, durchgeführt. Hier konnte bei allen Patienten mit erhöhten Gallensäurewerten im Blut eine signifikante Verbesserung des Pruritus durch drei bis fünf Prometheus-Therapien erreicht werden (Abb. 4). Weitere Untersuchungen haben das Ziel, diejenigen Patienten zu charakterisieren, die besonders gute Aussichten auf eine langfristige Linderung haben [19].

Insgesamt wurden bisher mit Prometheus über 1.000 Behandlungen durchgeführt. Mögliche Indikationen für extrakorporale Leberunterstützungsverfahren sind „akut-auf-chronisches“ Leberversagen, Hepatische Enzephalopathie, Cholestatischer Pruritus, Hepatorenales Syndrom, akute äthyltoxisch bedingte Hepatitis, spezielle Detoxikation (z. B.: Pilze, Medikamente), akutes Leberversagen und viele andere [20]. Das Anwendungsgebiet der extrakorporalen Entgiftung bei Lebererkrankungen ist, wie bei allen neuen Therapieverfahren, noch nicht exakt eingegrenzt. Die klinische Effektivität der Prometheus-Behandlung von „akut-auf-chronischem“ Leberversagen, der zurzeit bedeutendsten Indikation, wird gegenwärtig im Rahmen einer multi-zentrischen Studie untersucht.

LITERATUR

- [1] Kreymann B, Seige M, Schweigart U, Koop KF, Classen M: Efficient removal of copper as uremic and hepatic toxins by albumin containing dialysate – a case report. Abstract: JASN 1995; 6 (3): 495
- [2] Kreymann B, Seige M, Schweigart U, Koop KF, Classen M: Albumin dialysis: Effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. Hepatology 1999; 31: 1080
- [3] Stange J, Mitzner SR, Ramlow W, Gliesche T, Hickstein H, Schmidt R: A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. ASAIO J 1993; 39: M621–M625
- [4] Klammt S, Mitzner S, Peszynski P, Stange J: Extrakorporale Leberunterstützung durch Albumindialyse. Die gelben Hefte 2002; 42 (4): 147–158
- [5] Ellis AJ, Hughes RD, Nicholl D et al: Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the Biologic-DT. Int J Organs 1999; 22: 27–34
- [6] Mazariegos GV, Ash SR, Patzer JF: Preliminary results: randomized clinical trial of the Biologic-DT in treatment of acute hepatic failure (AHF) with coma. Abstract, Artif Organs 1997; 21: 529
- [7] Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C: Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. JAMA 2003; 289: 217–222
- [8] Rifai K, Ott M, Bahr MM, Schneider A, Manns MP: Lebertherapie. Internist 2003; 44 (12): 1485–1499
- [9] Khuroo Mohammed S, Khuroo Mahanaaz S, Faraht KLC: Molecular Adsorbent Recirculating System for Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: A Meta-analysis. Liver Transplantation 2004; 10 (9): 1099–1106
- [10] Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, Schrefl A, Linsberger I, Gerner FJ, Schoenhofen M: Fractionated Plasma Separation and Adsorption System: A Novel System for Blood Purification to Remove Albumin Bound Substances. Artificial Organs 1999; 23 (1): 81–86
- [11] Weber C, Strobl W, Ettenauer M, Weber V, Falkenhagen D: High performance adsorbents for a novel liver support system. ASAIO J 2003; 49: 195A
- [12] Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, Bahr MJ, Schneider A, Hafer C, Haller H, Manns MP, Fliser D: Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. J Hepatol 2003; 39 (6): 984–990
- [13] Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, Holzer H, Schneditz D: In vivo quantification of liver dialysis: Comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. J Hepatol 2005; 43: 599–603
- [14] Evenepoel P, Lalleman W, Wilmer A, Claes K, Maes B, Kuypers D, Bammens B, Nevens F, Vanrenterghem Y: Detoxifying Capacity and Kinetics of Prometheus – A new Extracorporeal System for the Treatment of Liver Failure. Blood Purif 2005; 23: 349–358
- [15] Kramer L, Bauer E, Schenk P, Steininger R, Vigl M, Mallek R: Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus). Wien Klin Wochenschr 2003; 115 (15–16): 599–603
- [16] de Jaeger A, Van de Voorde P, Vandewalle J, Robberecht E, de Hemptine B: The use of the Prometheus system as a bridge to retransplantation in a 2 y old child. First international joint meeting on Paediatric liver transplantation and Paediatric Intensive Care, organized by University of Padua, Venice/Italy June 5, 2004; meetings abstract book: poster 11–12 and 13: 118–120
- [17] Pressemitteilung: „New Prometheus device saves life of Czech patient with liver failure“. CTK Czech News Agency – March 16, 2006
- [18] Jung O, Asbe-Vollkopf A, Ditting G, Faust D, Betz C, Caspary W, Geiger H: Erfolgreiche Langzeitüberbrückung eines terminalen Leberversagens mit extrakorporaler Leberunterstützungstherapie. Poster: 36. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie, Saarbrücken, 17.–20.09.2005
- [19] Rifai K, Hafer C, Rosenau J, Athmann C, Haller H, Manns MP, Fliser D: Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®). Scandinavian Journal of Gastroenterology 2006, in press
- [20] Rifai K: Leberdialyse. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130: 193–252

Horst Christmann
Int. Marketing & Medicine
Fresenius Medical Care AG
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg
E-Mail: horst.christmann@fmc-ag.com