

9<sup>ο</sup>

Περιφερειακό Συνέδριο  
Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης

29-30/9 &  
1/10/2023



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

**Στρογγυλό Τραπέζι  
«Αιμαφαίρεση και Ηπατική Νόσος»**

**Τεχνητό Ήπαρ και Ηπατική Ανεπάρκεια**

**Γεώργιος Α. Κόντος**

**Παθολόγος**

**Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ.**

**Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. - Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»**

9<sup>ο</sup>

Περιφερειακό Συνέδριο  
Ελληνικής Εταιρείας Αιμοφαίρεσης

# Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων

# Περίγραμμα ομιλίας

- Ήπαρ
- Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια - Οξεία επί Χρονίας Ηπατική Ανεπάρκεια
- Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πολυσυστηματικής προσβολής στην Ηπατική Ανεπάρκεια
- Ο ρόλος της Αλβουμίνης
  
- Συσκευές εξωσωματικής υποστήριξης ηπατικής λειτουργίας
- Τεχνητές και βιοτεχνητές συσκευές
- Ενδείξεις - Στόχοι - Εφαρμογή
- Περιγραφή διαθέσιμων μεθόδων
- Μελέτες αποτελεσματικότητας
  
- Κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών εταιρειών

# Ήπαρ: Ένα ιδιαίτερο όργανο

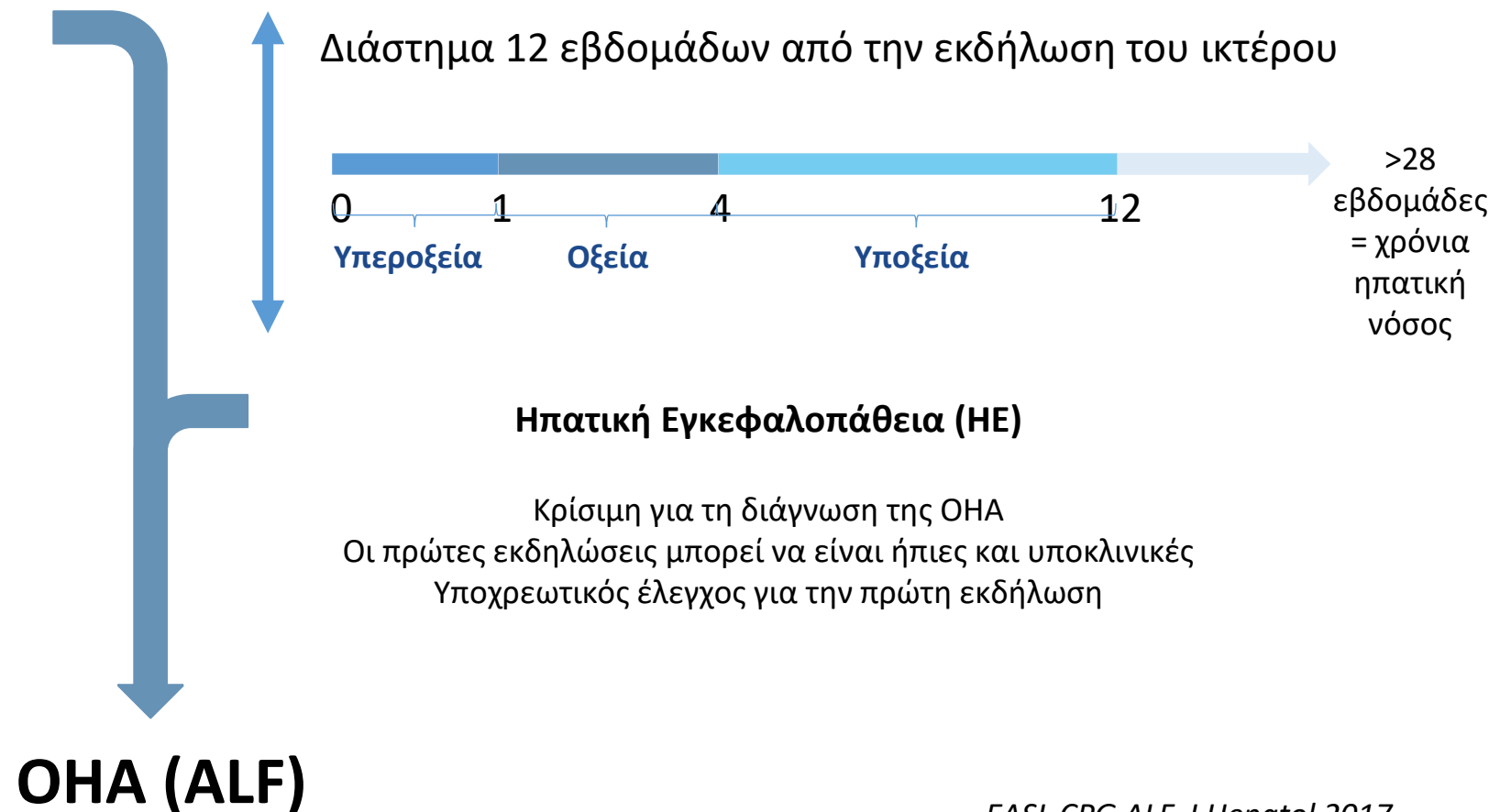
- Ήπαρ: Το μεγαλύτερο και ένα από τα πιο σύνθετα ανθρώπινα όργανα
- Πολλαπλοί ρόλοι
  - Μεταβολισμός γλυκόζης
  - Πρωτεϊνοσύνθεση
  - Υποστήριξη του ανοσοποιητικού
  - Αποτοξίνωση: Απομάκρυνση υδατοδιαλυτών (αμμωνία, μερκαπτάνες) και συνδεδεμένων με την αλβουμίνη (χολερυθρίνη, χολικά οξέα, λιπαρά οξέα, αρωματικά αμινοξέα) τοξινών
- Η ανεπάρκειά του αποτελεί απειλητική για τη ζωή κατάσταση

# Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια (ALF)

- Ειδικό και σπάνιο σύνδρομο
- Οξεία επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενή με προηγουμένως υγιές ήπαρ

## Σοβαρή Οξεία Ηπατική Βλάβη (ALI)

- Απουσία προϋπάρχουσας ηπατοπάθειας
- Ηπατική βλάβη  
(Τρανσαμινάσες 2–3 x ULN)
- Επηρεασμένη ηπατική λειτουργία  
(Ικτερος και διαταραχές πήξης - INR > 1,5)



# Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια (ALF)

- **Επιδημιολογία**
  - ΗΠΑ: 2000 περιπτώσεις ετησίως
  - Η.Β.: 1-8/1.000.000 πληθυσμού
- **Αιτιολογία**
  - Παρακεταμόλη, Τοξίνες, Βότανα, Φάρμακα (DILI), Ιογενείς ηπατίτιδες, Αυτοάνοση Ηπατίτιδα, Ηπατική Ισχαιμία, Λοιπές Ηπατοπάθειες (N. Wilson, Σ. Budd-Chiari) κ.α.
  - Μπορεί να παραμείνει άγνωστη
- Πολυοργανική ανεπάρκεια
- Υψηλή θνητότητα (40 - 100 %)
- Μοναδική οριστική θεραπεία η μεταμόσχευση ήπατος (Ετήσια επιβίωση >65%)

# Οξεία επί Χρόνιας Ηπατική Ανεπάρκεια (ACLF)

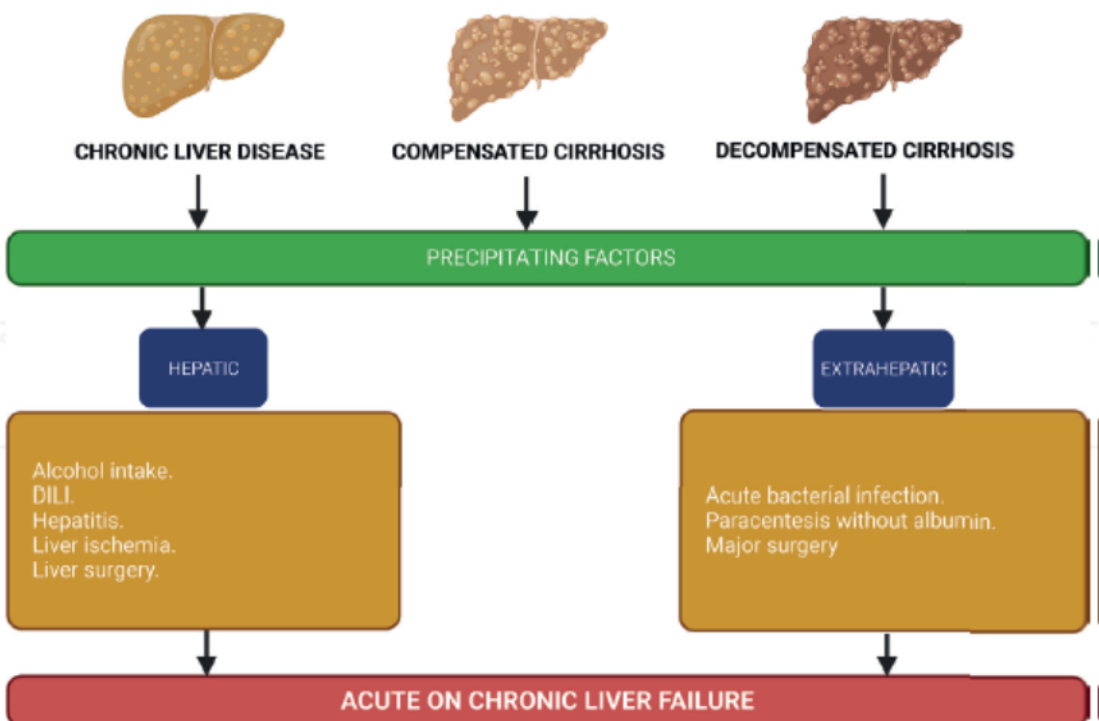
- Οξεία ρήξη αντιρρόπησης σε υπόστρωμα χρόνιας ηπατοπάθειας με συνοδό ανεπάρκεια ενός ή περισσότερων οργάνων και μεγάλη βραχυπρόθεσμη θνητότητα
- Υπέρμετρη συστηματική φλεγμονώδης απάντηση (SIRS)
- Πυροδοτείται από κάποιο προδιαθεσικό γεγονός (λοίμωξη/σήψη, αλκοολική ηπατίτιδα κλπ)
- 30% νοσηλευόμενων και 25% εξωτερικών ασθενών
- Θνητότητα 50%

# Οξεία επί Χρονίας Ηπατική Ανεπάρκεια (ACLF)

APASL	EASL-CLIF	NACSELD	WGO
Acute liver damage manifesting as Jaundice (BT 5 mg/dl) and coagulopathy (INR > 1.5), complicated within 4 weeks with ascites and encephalopathy in a patient with diagnosed or undiagnosed chronic liver disease.	Pre-existing CLD acute deterioration, related to a precipitating event associated with multiorgan failure with high mortality at 28 and 90 days.	Syndrome characterized by acute deterioration in a patient with cirrhosis, due to an infection, developing failure of two or more extrahepatic organs.	Syndrome in CLD with or without previously diagnosed cirrhosis is characterized by acute hepatic decompensation, resulting in liver failure (jaundice and prolonged INR) and failure of one or more extrahepatic organs with high mortality at 28 and 90 days.

*Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), European Association for the Study of Chronic Liver Failure (EASL-Clif), North American Consortium for the Study of End-Stage Liver Disease's definition of acute-on-chronic liver failure, and World Gastroenterology Organization (WGO).*

# Οξεία επί Χρονίας Ηπατική Ανεπάρκεια (ACLF)



**Cerebral**

- HE grade I-II (West-Haven criteria)
- HE grade III-IV (West-Haven criteria)

**Respiration**

- $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  or  $SpO_2/FiO_2 \leq 214$

**Circulation**

- Need for vasopressor

**Liver**

- Bilirubin  $\geq 12.0$  mg/dl

**Coagulation**

- INR  $\geq 2.5$

**Kidney**

- Creatinine 1.5-1.9 mg/dl
- Creatinine  $\geq 2$  mg/dl
- Need for renal replacement therapy

**Organ function assessment**

Organ dysfunction (green/yellow/red segments)  
Organ failure (red segment)

**Heart**

- Cirrhotic cardiomyopathy

**Immune system**

- Immune deficiency
- Systemic inflammation

**Adrenal glands**

- Adrenal insufficiency

**Gut**

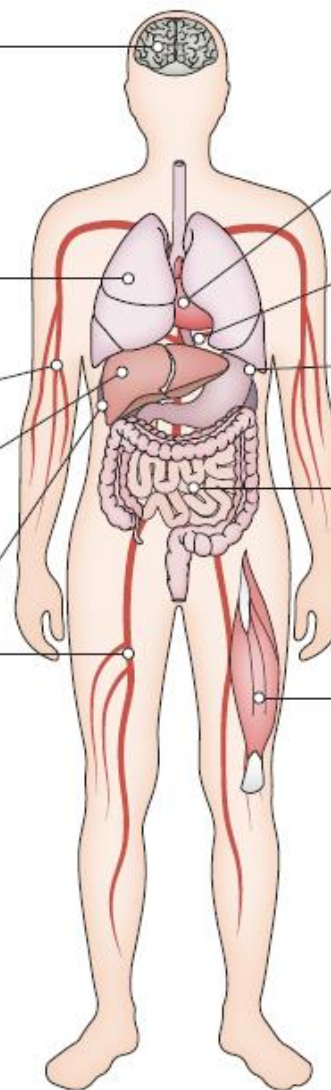
- Barrier dysfunction
- Bacterial translocation

**Muscle**

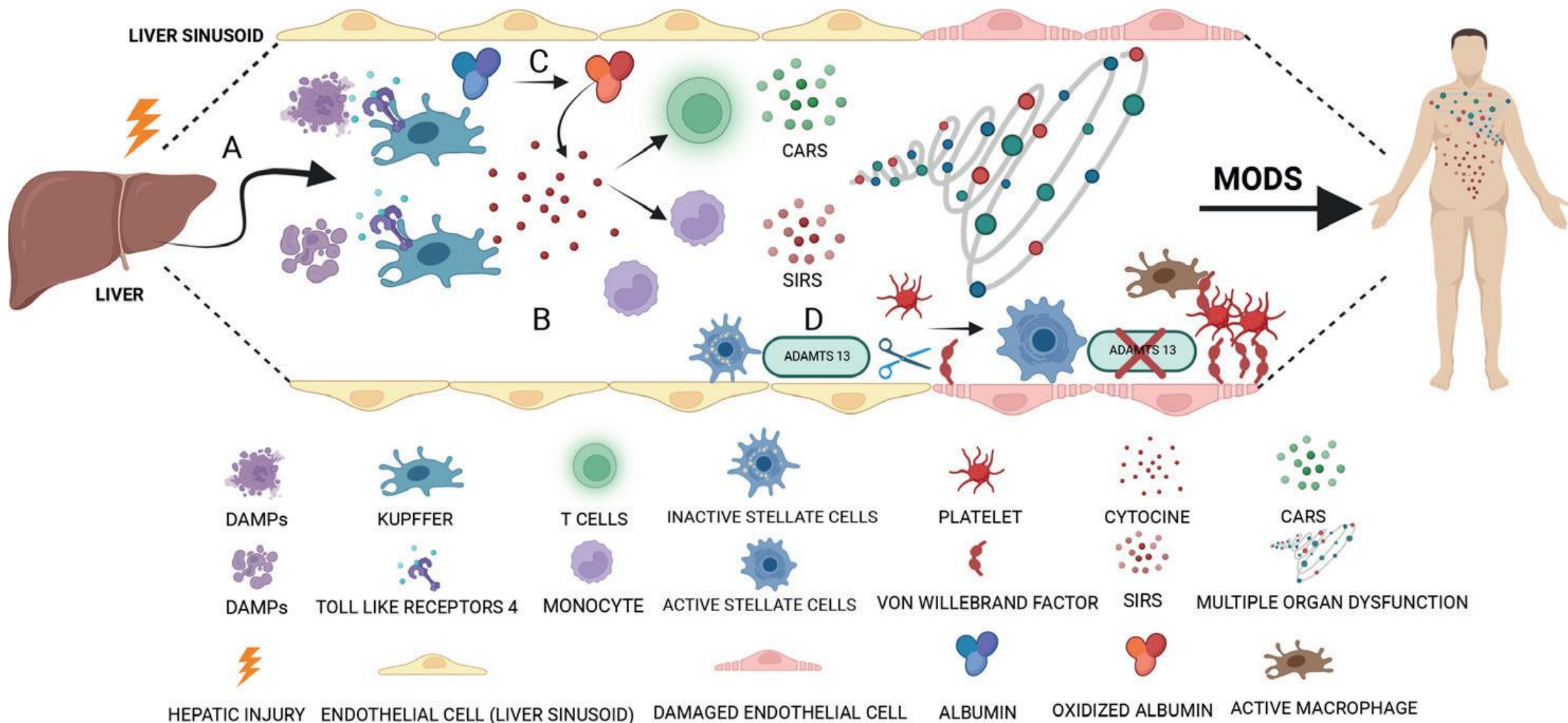
- Sarcopenia
- Frailty

**ACLF grade**

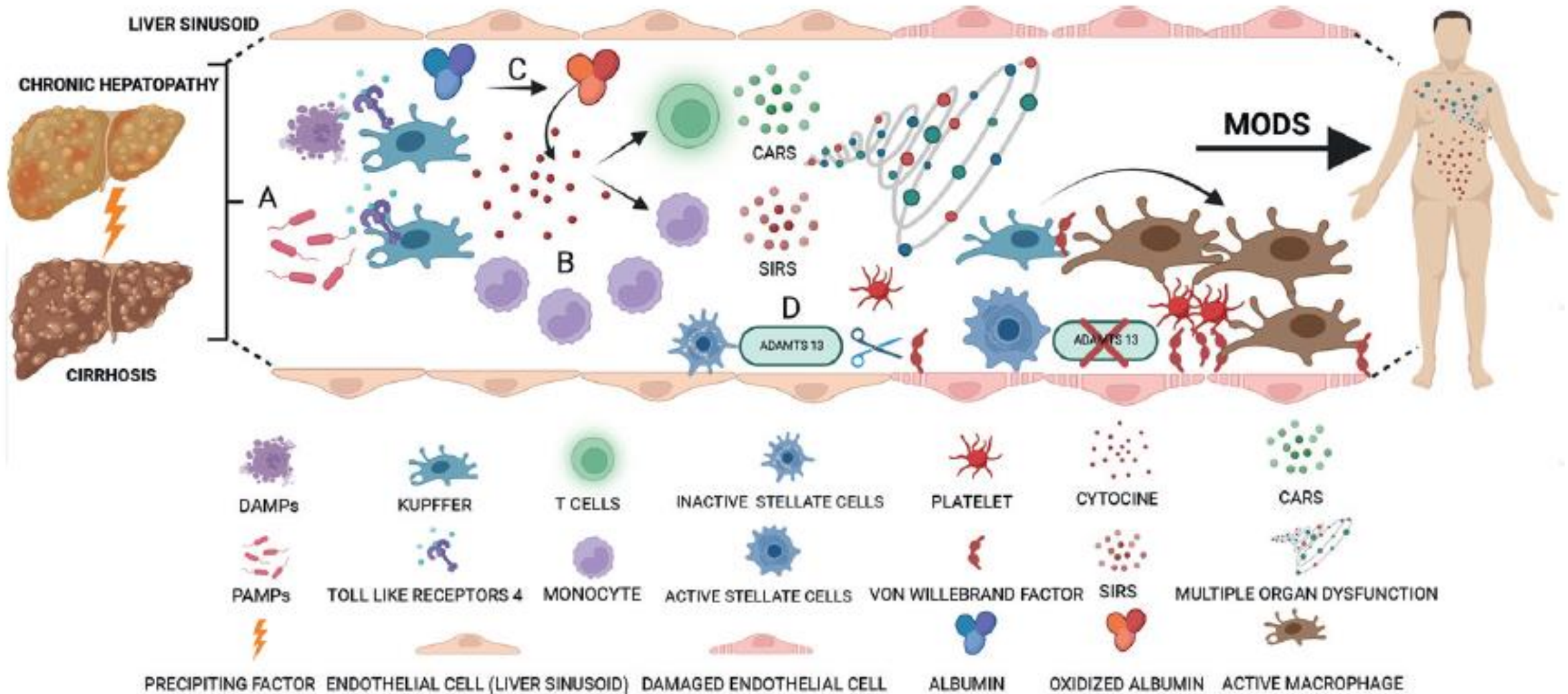
- ACLF 1a: 1 organ dysfunction
- ACLF 1b: 1 organ failure (Except for kidney + or/and)
- ACLF 2: 2 organ dysfunction
- ACLF 3a: 3 organ dysfunction
- ACLF 3b: 4 organ dysfunction or more



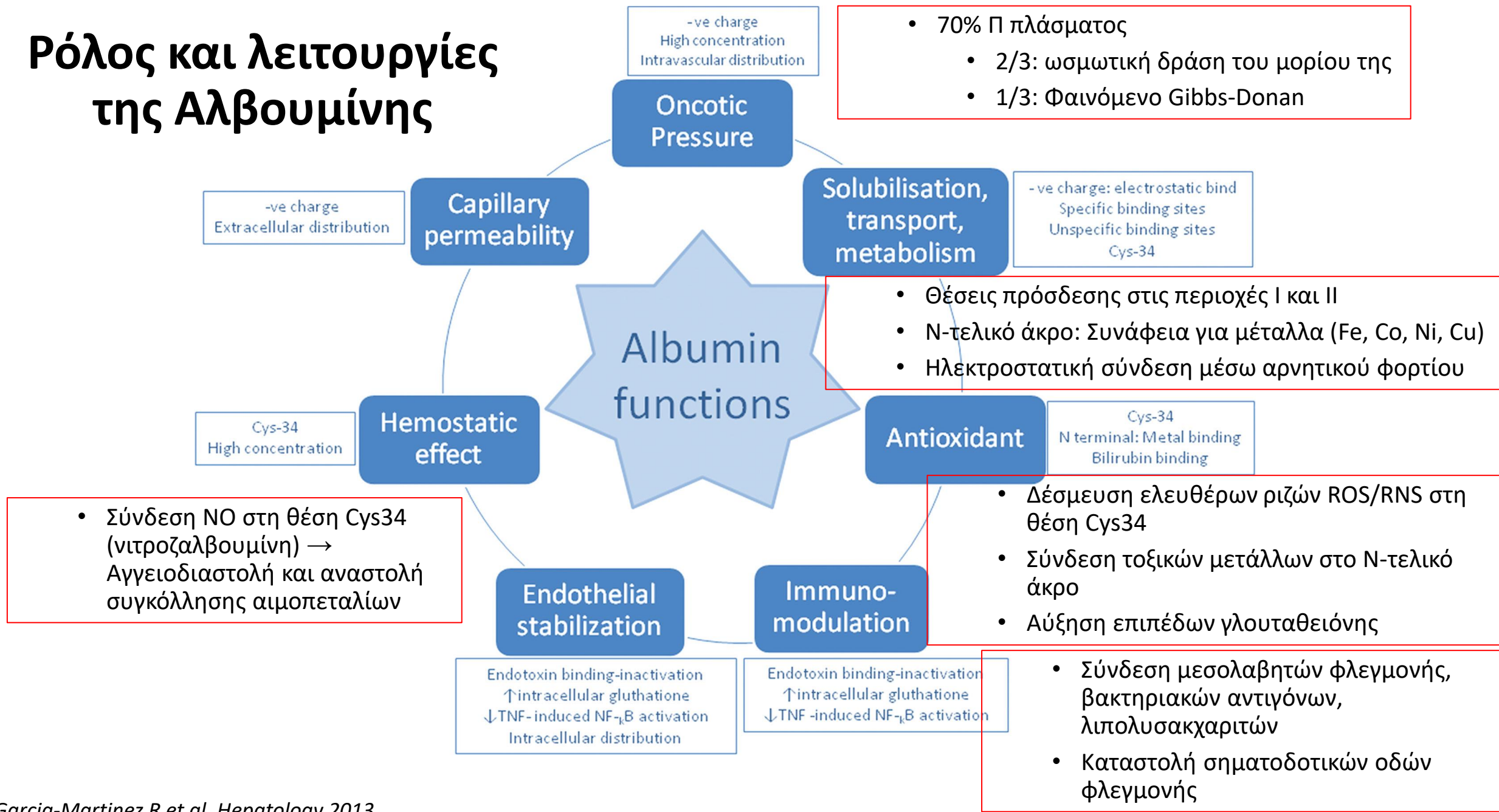
# Μηχανισμός Πολυοργανικής Δυσλειτουργίας στην ΟΗΑ και την ΟΕΧΗΑ



# Μηχανισμός Πολυοργανικής Δυσλειτουργίας στην ΟΗΑ και την ΟΕΧΗΑ

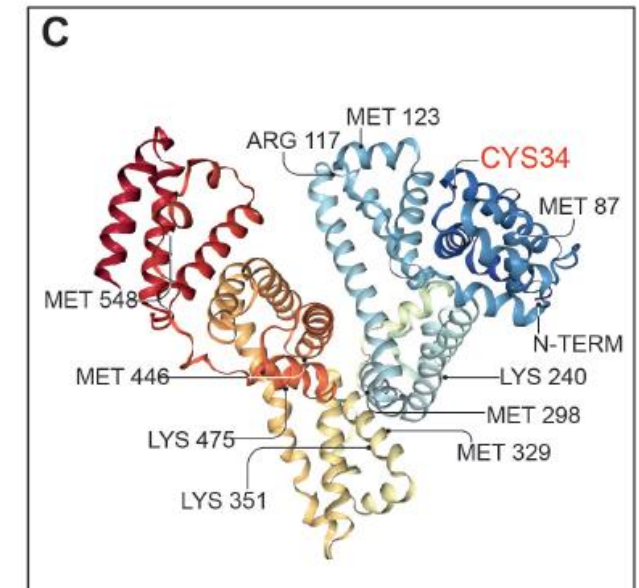
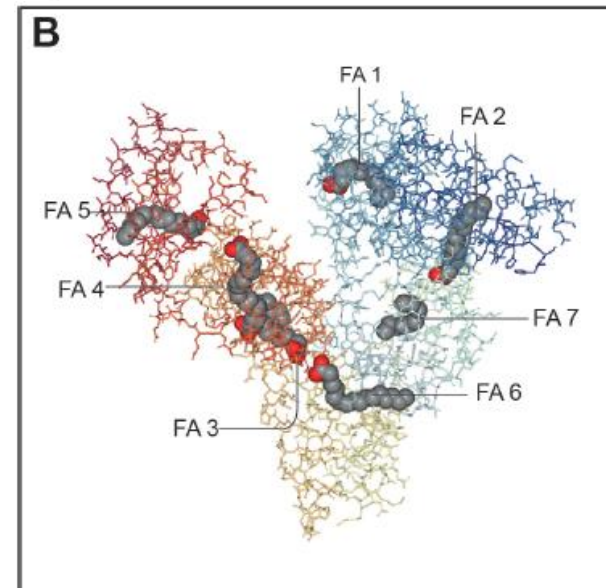
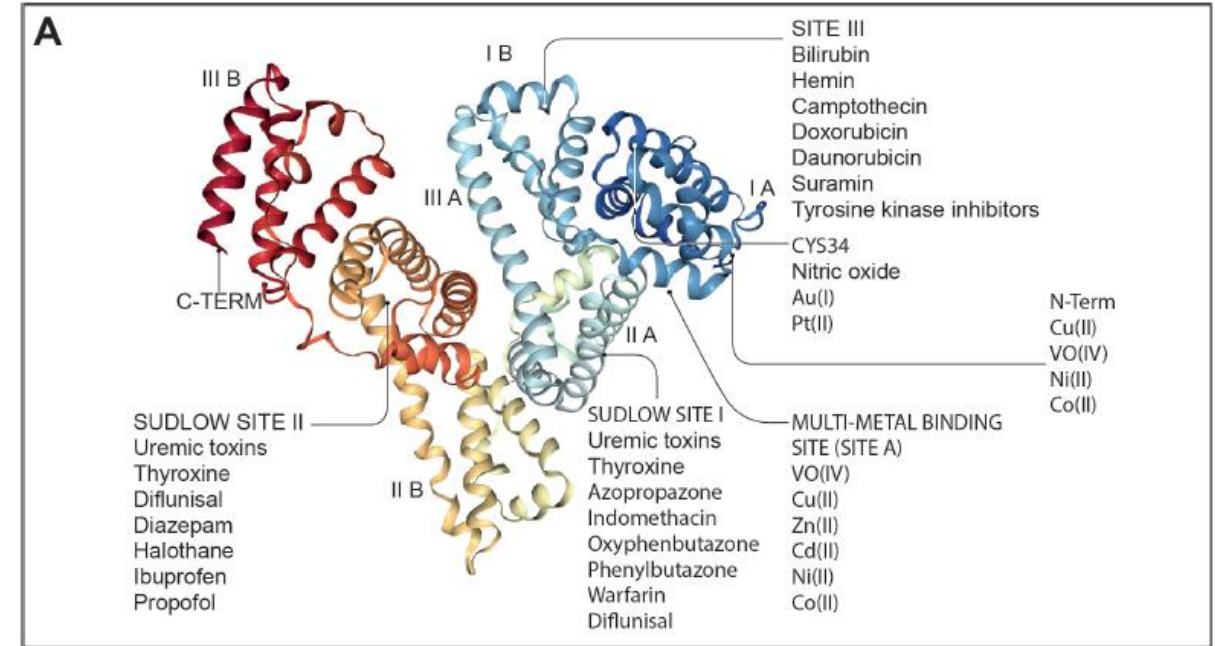


# Ρόλος και λειτουργίες της Αλβουμίνης



# Στερεοτακτική δομή αλβουμίνης και θέσεις πρόσδεσης μορίων

- Επηρεάζει τη διαλυτότητα και ευοδώνει τη μεταφορά
- Εξωγενή μόρια
  - Φάρμακα, τοξίνες, μέταλλα
- Ενδογενή μόρια
  - Χολερυθρίνη, χολικά οξέα, λιπαρά οξέα, στεροειδή, βιταμίνη D, θυροξίνη
- Ανταγωνισμός στις θέσεις πρόσδεσης
- Επίδραση σε απομακρυσμένες θέσεις πρόσδεσης με αλλαγή στερεοτακτικής δομής
- Επίδραση στο χρόνο ημίσειας ζωής ουσιών και την τοξικότητα φαρμάκων

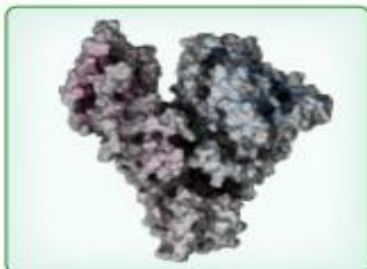


# Αλβουμίνη σε υγεία και κίρρωση

## Albumin in healthy individuals

### Oncotic ——— Properties ——— Non-oncotic

**Regulation of fluid distribution**  
Negative net charge  
High molecular weight  
High plasma concentration



Most abundant circulating protein  
(50-60% of the total proteins)  
Reference lab range: 3.5-5.0 g/dl

**Binding, transport, detoxification**  
*Many endogenous and exogenous compounds including drugs*

**Antioxidant activity**  
*Free radical and metal ion scavenging*

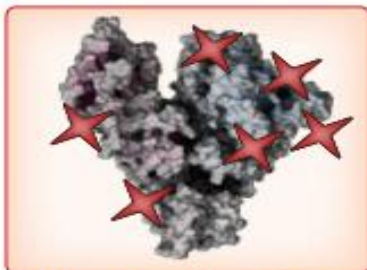
**Endothelial stabilisation**

**Haemostatic effect**

**Immune/inflammatory response modulation**  
*LPS binding, activation of pro-inflammatory genes, modulation of intracellular redox state, PGE<sub>2</sub> binding*

## Albumin in patients with decompensated cirrhosis

**Structural damage**  
*Reversible and irreversible oxidation*  
*Glycation*  
*N- and C-terminal truncation*  
*Dimerisation*



**Reduced plasma concentration**  
*Reduced synthesis*  
*Increased catabolism*  
*Increased trans-capillary rate*

**Impaired functions**  
*Reduced antioxidant activity*  
*Reduced binding/detoxification capacities*  
*Reduced anti-inflammatory activity*  
*Others?*

Albumin form	Biological function	Evidence in liver disease
Oxidized	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Antioxidant properties.</li> <li>• ↓ Binding to endogenous ligands and drugs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ 50% HNA-1 and ↑ 200% HNA-2 in liver cirrhosis.</li> <li>• Associates with CPT and MELD.</li> <li>• Associates with ascites, HRS and bacterial infection.</li> <li>• Associates with mortality.</li> </ul>
IMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Heavy metals binding</li> <li>• ↓ Free-radical scavenging ability.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMA and IMAr ↑ in liver cirrhosis and ACLF.</li> <li>• Associates with fibrosis.</li> <li>• Associates with CPT and MELD.</li> <li>• Associates with bacterial infection.</li> <li>• Associates with mortality.</li> </ul>
Glycosylated	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ 50% binding to albumin and 95% binding to fatty acids.</li> <li>• ↓ Binding to copper.</li> <li>• ↓ Antioxidant properties.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In liver cirrhosis.</li> <li>• Associates with CPT.</li> </ul>
Dimers	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Useful as a biomarker.</li> <li>• Binding ability seems preserved.</li> <li>• May have ↑ plasma circulating life.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ In liver cirrhosis.</li> <li>• ↑ Associates with mortality.</li> </ul>

- Εξωσωματικές συσκευές υποστήριξης ηπατικής λειτουργίας
- Ρόλος «γέφυρας» μέχρι την αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας ή τη μεταμόσχευση
- 2 κατηγορίες συσκευών
  - **Πλήρως τεχνητές**
    - Χρησιμοποιούν άβια στοιχεία για την αποτοξίνωση αίματος/πλάσματος
    - Φυσικοχημικά πηλίκια (κλίσεις πίεσης ή συγκέντρωσης) και μηχανισμοί προσρόφησης
  - **Βιοτεχνητές**
    - Χρησιμοποιούν επιπλέον κυτταρικά στοιχεία για να υποκαταστήσουν τη συνθετική λειτουργία
    - Χρήση ηπατοκυττάρων ανθρώπου ή χοίρου, καρκινικών κυττάρων, προγονικών κυττάρων

# Τεχνητό Ήπαρ: Διαθέσιμες Μέθοδοι

Table 1

Summary of the main artificial and bioartificial liver support devices

Type of Device	Main Mechanism of Action
<b>ALS based on Conventional Extracorporeal Procedures</b>	
Hemodialysis	Exchange diffusion across a semipermeable membrane
Hemofiltration	Continuous convective solute removal across a semipermeable membrane
Hemodiafiltration	Convection (large molecules) and diffusion (small molecules) removal across a semipermeable membrane
Plasmapheresis and high-volume plasmapheresis/plasma exchange with or without hemodiafiltration	Exchange of variable amount of plasma volumes combined or not with hemodiafiltration
Hemodiabsorption	Dialysis against a combination of charcoal and ion exchanger
<b>ALS using albumin dialysis</b>	
MARS	Removal of protein-bound and water-soluble substances across a specialized membrane against albumin-enriched dialysate that recirculates in an intermediate circuit
Single Pass Albumin dialysis (SPAD)	Removal of protein-bound and water-soluble substances across a membrane against albumin enriched dialysate
Fractionated plasma separation and adsorption FPSA (Prometheus)	Hemodiafiltration using albumin dialysate
<b>Bioartificial liver support systems</b>	
ELAD	Large aggregates of C3a Hepatoma line cells. No additional detox devices
HepatAssist	Irregular aggregates of porcine, cryopreserved cells. Charcoal column previous to bioreactor
Bioartificial liver support system	Collagen entrapped porcine, freshly isolated cells. No additional detox devices
TECA Hybrid Artificial Liver Support System	Porcine, freshly isolated cells Charcoal column previous to bioreactor

# Τεχνητό ή Βιοτεχνητό Ήπαρ: Υπέρ και Κατά

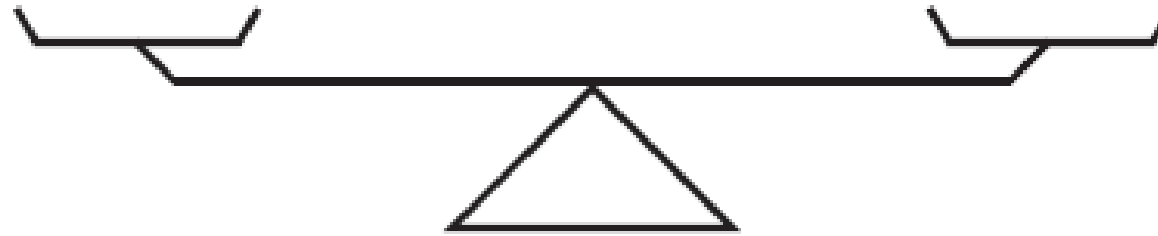
## ARTIFICIAL LIVER SUPPORT SYSTEMS

### PROS

- Relatively easy to use
- Ameliorates pathophysiological features
- More advanced clinical development

### CONS

- Lack of synthetic functions
- Inspecificity in removal of some compounds
- Cost



## BIO-ARTIFICIAL LIVER SUPPORT SYSTEMS

### PROS

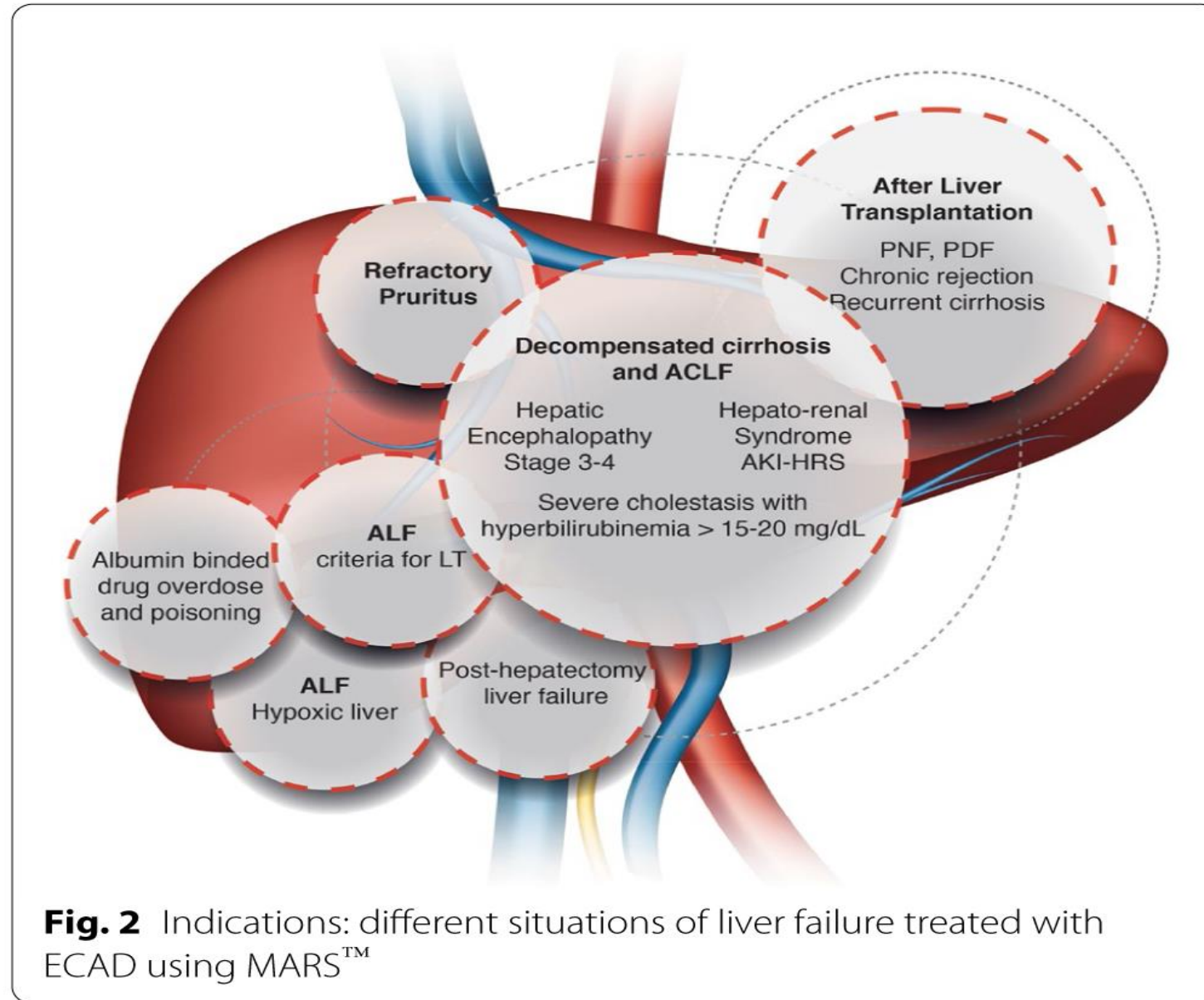
- Potential to provide synthetic functions

### CONS

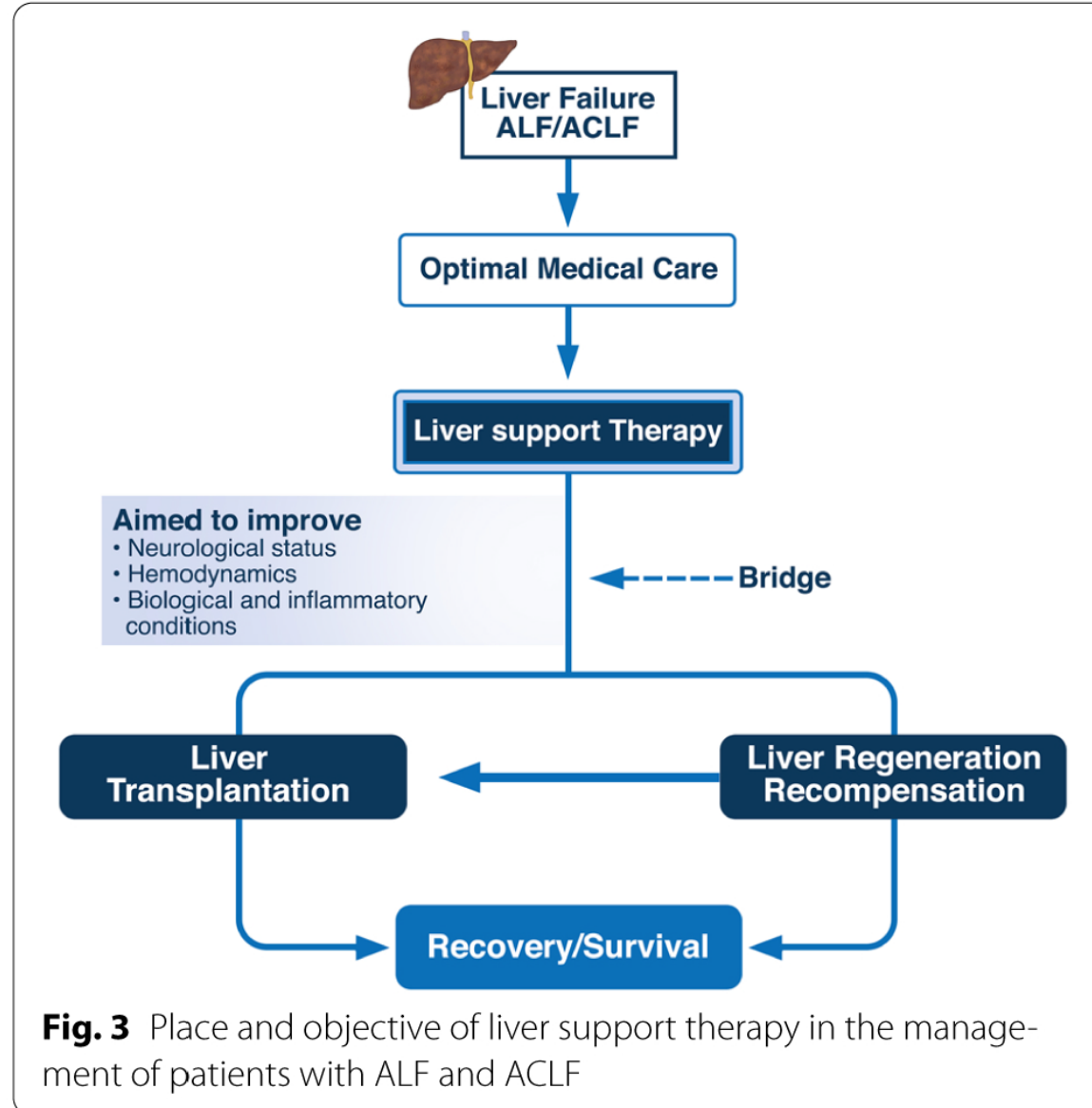
- Cell source
- Need for critical bioactive mass
- Complex technology
- Potential xenotransmission
- Cost



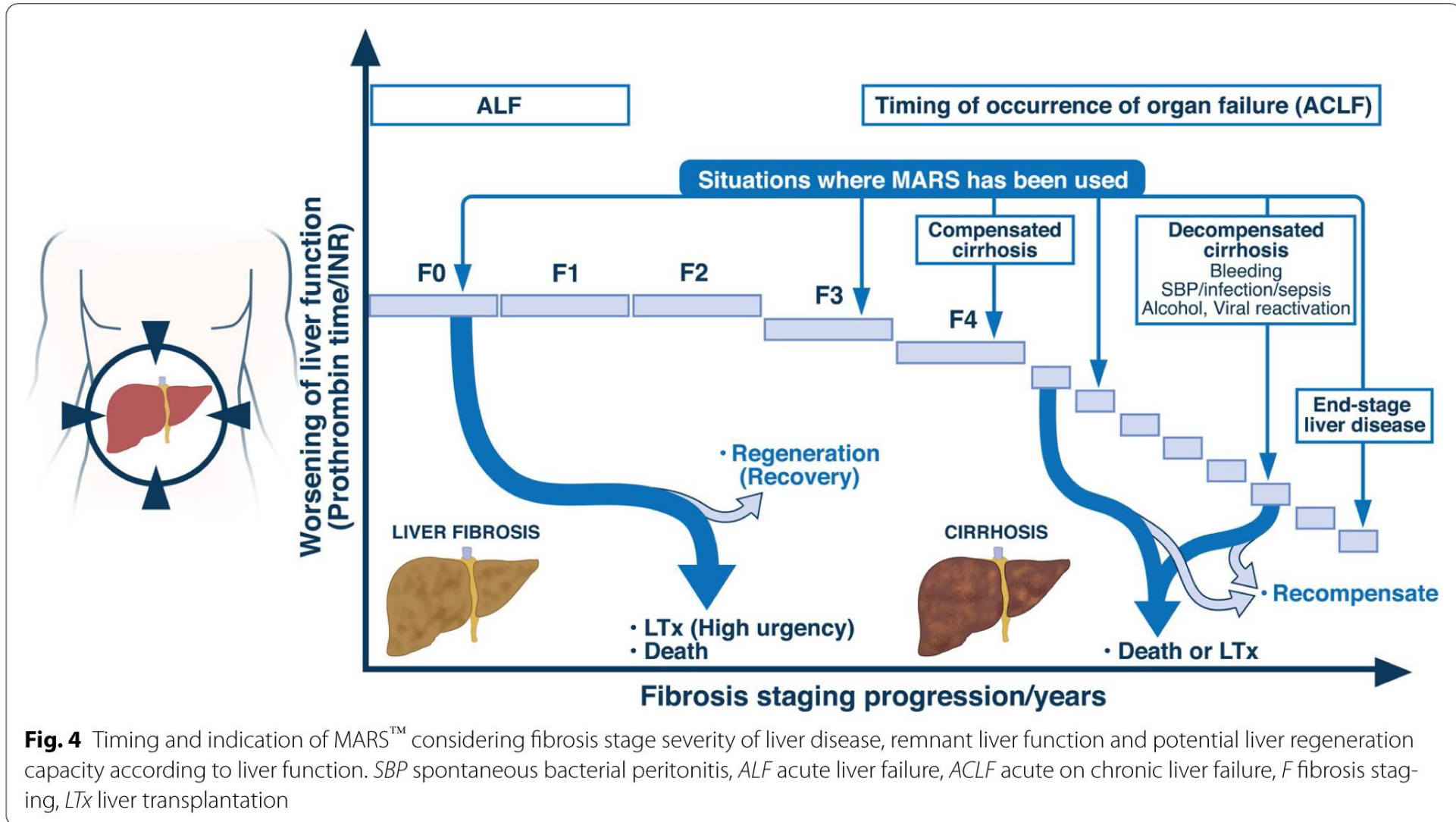
# Ενδείξεις χρήσης τεχνητού ήπατος



# Στόχος της εξωσωματικής υποστήριξης



# Χρόνος εφαρμογής τεχνητού ήπατος στη φυσική ιστορία της ηπατοπάθειας



# Εξωσωματική Υποστήριξη με Κάθαρση Αλβουμίνης

- Η πλέον μελετημένη και ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος
- Οφέλη
  - Βελτίωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας
  - Βελτίωση αιμοδυναμικών παραμέτρων πυλαίας και συστηματικής κυκλοφορίας (SVR, MAP)
  - Μείωση χολόστασης/ικτέρου
  - Βελτίωση νεφρικής λειτουργίας
  - Μείωση κνησμού
- Χρήση σε εξειδικευμένα κέντρα από έμπειρο προσωπικό
- Επίδραση στην επιβίωση: Αμφιλεγόμενη – Εξαρτάται από τον πληθυσμό και την ένδειξη
  - Βελτίωση επιβίωσης 21 ημερών στην ΟΗΑ από παρακεταμόλη
  - Καμία αλλαγή στη μακρόχρονη επιβίωση (6 και 12 μήνες)

# Εξωσωματική Υποστήριξη με Κάθαρση Αλβουμίνης

- Πρέπει να εφαρμόζεται έγκαιρα, πριν την εμφάνιση MODS, διαφορετικά δεν αποφέρει αποτέλεσμα
- Αντενδείκνυται στην ανεξέλεγκτη, εξελισσόμενη σήψη
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα προς τη μεταμόσχευση ή την ανάκαμψη
  - Ιδίως στην ΟΗΑ από παρακεταμόλη
- Έγκαιρη έναρξη
  - Πρώιμο στάδιο Ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (στάδιο 2-3)
  - Εκπλήρωση κριτηρίων για μεταμόσχευση
- Αριθμός και διάρκεια συνεδριών
  - Τουλάχιστον 3 συνεδρίες, στην ΟΗΑ >5 στις πρώτες 7-10 μέρες (οι 3 πρώτες σε συνεχόμενες μέρες)
  - 6-8 ώρες ανά συνεδρία

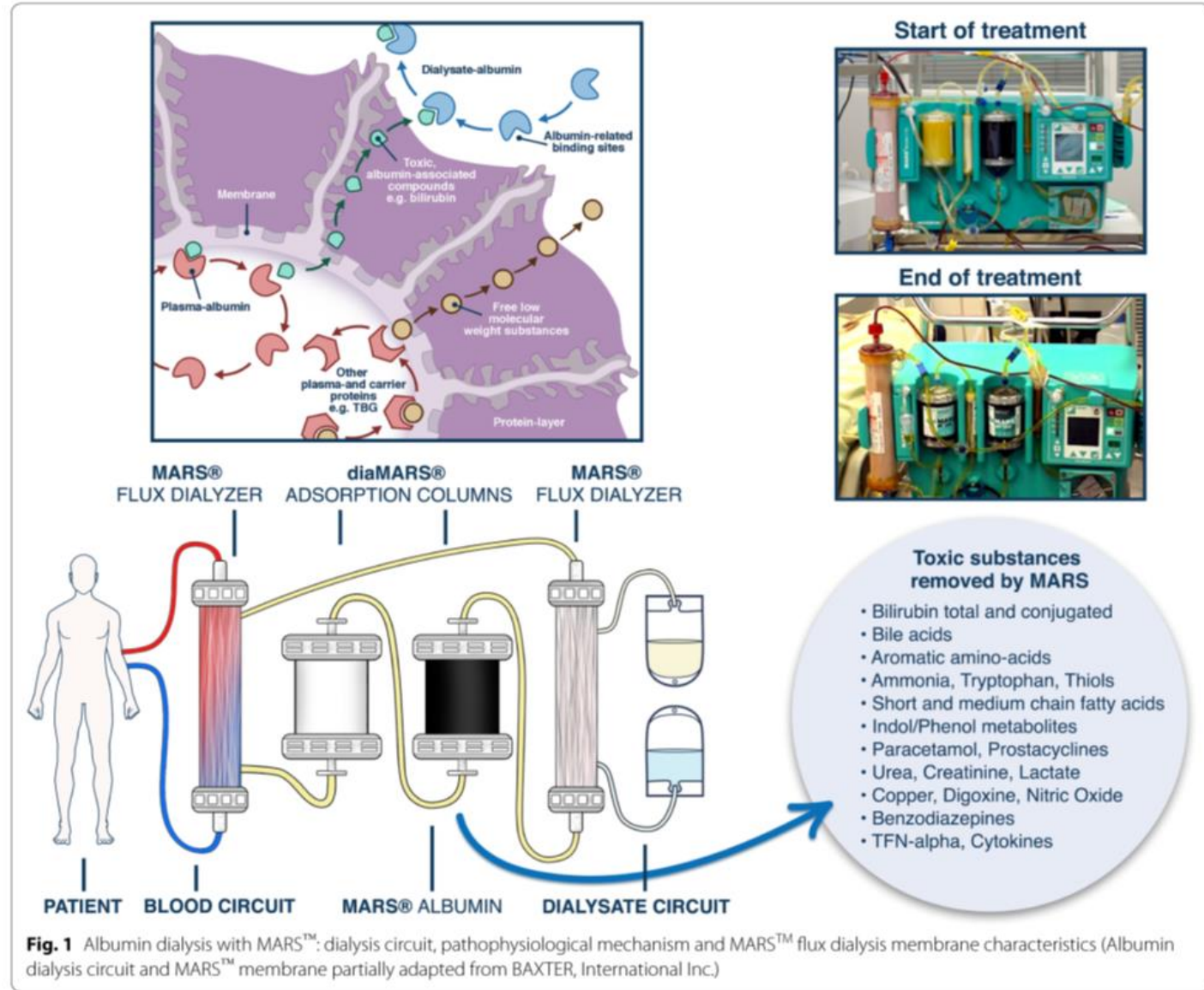
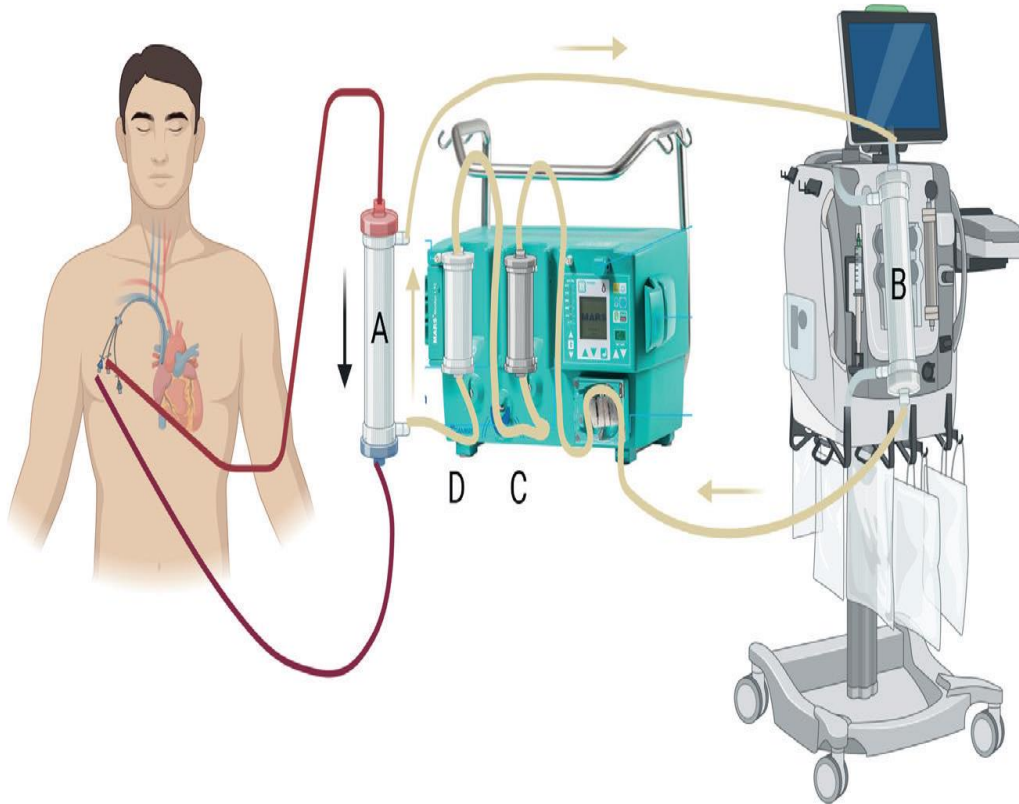
# Εξωσωματική Υποστήριξη με Κάθαρση Αλβουμίνης

- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο
  - Θρομβοπενία (PLT < 40.000/mm<sup>3</sup>)
  - INR > 2,5
  - Ινωδογόνο < 1 g/l
- Κίνδυνος ινωδόλυσης και ΔΕΠ
- Αντιπηξία
  - Χρήση με εκτίμηση κινδύνου για αιμορραγικές επιπλοκές
  - Χρήση καθαρής ηπαρίνης για αποφυγής σχηματισμού θρόμβου στο κύκλωμα και τις μεμβράνες
  - Χρήση κιτρικών: Εναλλακτική επιλογή με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης έναντι ηπαρίνης
- Παρακολούθηση
  - Περιβάλλον ΜΕΘ – Παρακολούθηση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων
  - Προσοχή στην επίδραση της διαδικασίας στο μεταβολισμό φαρμάκων

# Εξωσωματική Υποστήριξη με Κάθαρση Αλβουμίνης

- Επιπλοκές
  - Θεωρείται ασφαλής διαδικασία
  - Κατανάλωση αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξης
  - Αιμορραγία από το αντιστόμιο της κεντρικής γραμμής
  - Θρόμβωση κεντρικού καθετήρα (1-2%)
  - Εμβολή αέρα (πολύ σπάνια)
  - Χρήση κιτρικών: Συσσώρευση με μεταβολικές διαταραχές και υπασβεστιαμία
  - Παρακολούθηση επιπέδων ιονισμένου ασβεστίου

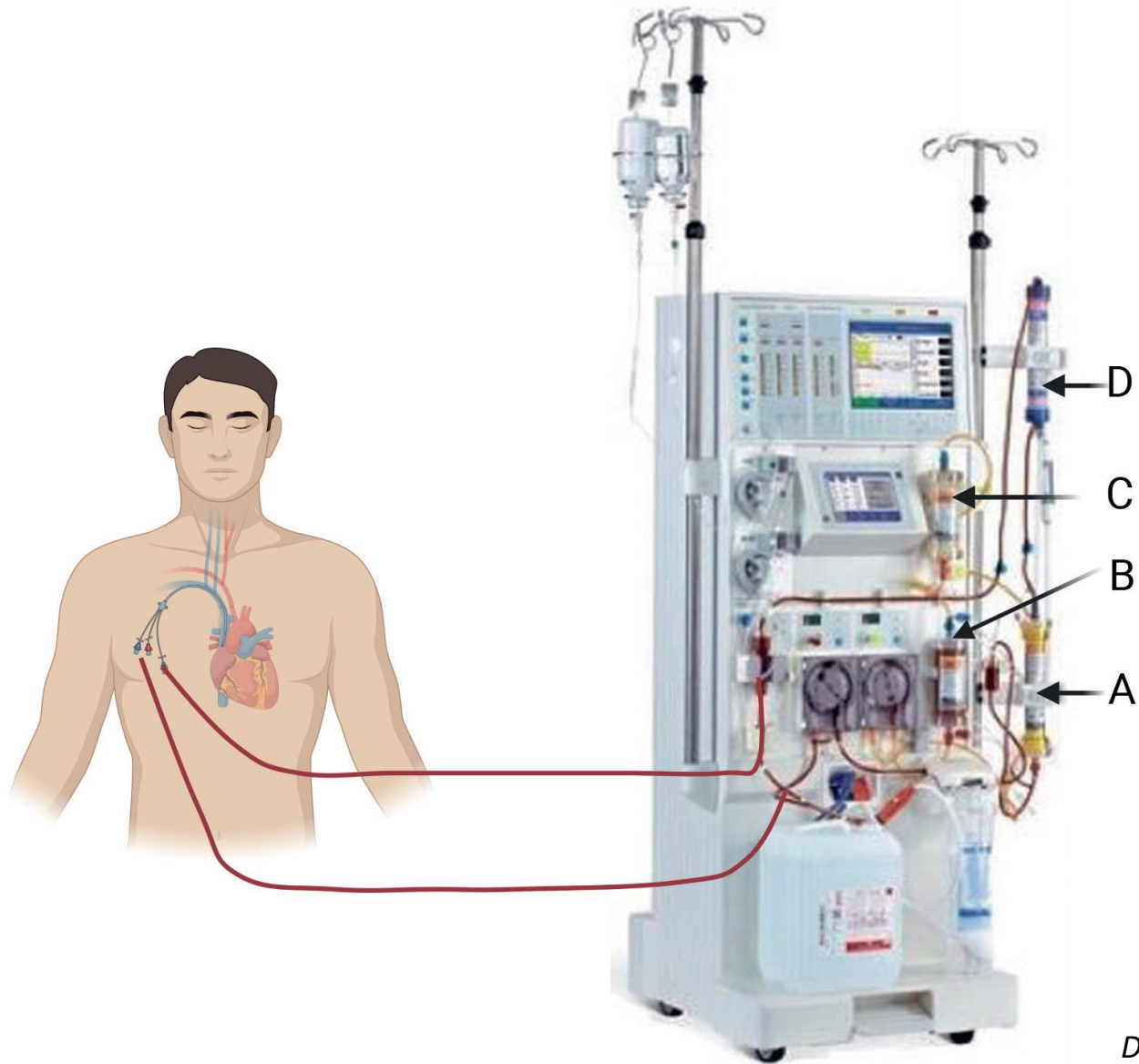
# Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)



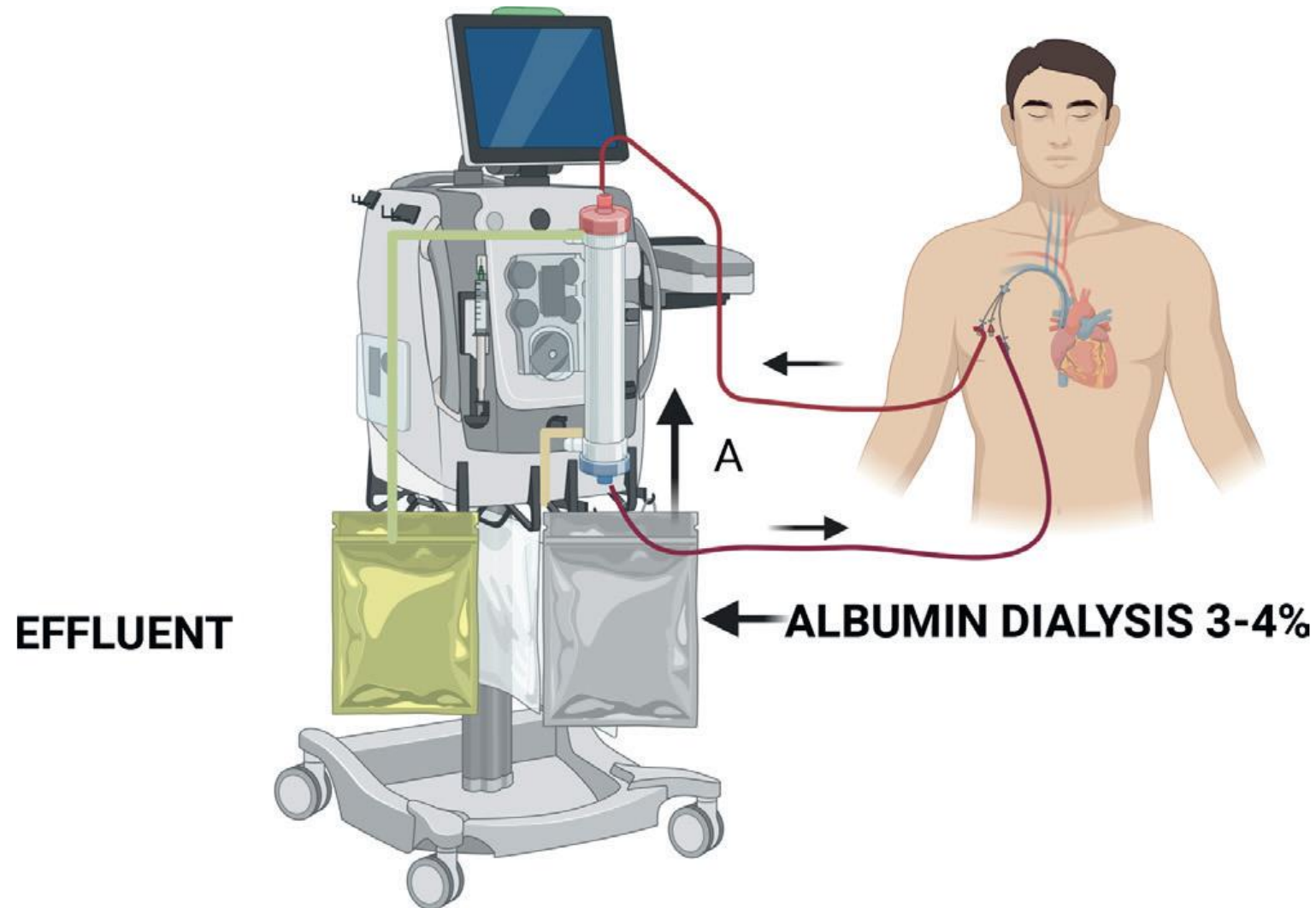
9<sup>o</sup>

Περιφερειακό Συνέδριο  
Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης

# Fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus)



# Single-pass albumin dialysis (SPAD)



**Table 1 Studies with clinical endpoints for ALF using MARS**

Study	Years	Design	Patients number	Outcomes	Comments	LOE
Kantola et al. [35]	2008	Controlled, non-randomized MARS + SMT vs. SMT	159	No improvement in 28-day and 6-month survivals	Trend to improved survival in unknown aetiology subgroup Likely improvement in HE	2
Novelli et al. [45]	2008	Uncontrolled, prospective	6	Neurological and haemodynamic improvements*	Paediatric population	3
Novelli et al. [46]	2009	Uncontrolled, retrospective	45	Number of MARS treatments associated with survival*	PELD and SOFA improvement** No improvement with MARS is a predictive factor of a fatal outcome and the need for a transplant	3
Camus et al. [47]	2009	Uncontrolled, retrospective	18	Clinical improvement	Clinical improvement compared to a control group obtained from a national register*	3
Saliba et al. [33]	2013	Controlled, randomized, multicentre MARS + SMT vs. SMT	102	MARS therapy associated with withdrawal from the emergency transplantation list* No improvement in 6-month, 6-month transplantation-free and 1-year survivals	High transplant rate and short waiting time until transplant Similar adverse effects	1
Lexmond et al. [36]	2015	Controlled, non-randomized MARS + SMT vs. SMT	20	No improvement in survival	Patients in MARS group were sicker Patients in MARS group received more thrombocyte transfusion*	2
Gerth et al. [37]	2017	Controlled, non-randomized MARS + SMT vs. SMT	73	No improvement in 28-day survival	Paediatric population Patients with graft dysfunction included	2
Hanish et al. [48]	2017	Uncontrolled, retrospective	27	Improvement in encephalopathy and in the APACHE II score**	No differences in outcomes between subgroups Biochemical improvement**	3
Quintero Bernabeu et al. [49]	2018	Uncontrolled, retrospective	11	Haemodynamic improvement*	Biochemical improvement* Paediatric population No significant adverse effects	3

LOE level of evidence, determined using the strength of recommendation taxonomy (SORT) criteria [50], SMT standard medical therapy, HE hepatic encephalopathy, PELD paediatric end-stage liver disease, SOFA sequential organ failure assessment, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

\* $p < 0.01$

\*\* $p < 0.05$

**Table 2 Studies with clinical endpoints for AoCLF using MARS**

Study	Years	Design	Patients number	Outcomes	Comments	LOE
Hessel et al. [39]	2010	Controlled, randomized MARS + SMT vs. SMT	149	3-year survival improvement*	Acceptable cost-outcome ratio (measured by cost per LYG and costs per QALY)	2
Novelli et al. [51]	2010	Controlled, non-randomized MARS vs. SMT	20	MELD improvement**	Inadequate randomization Delta MELD predict survival	2
Bañares et al. [38]	2013	Controlled, randomized, multicentre MARS + SMT vs. SMT	156	No improvement in 28-day and 90-day transplant-free survivals	No differences in 28-day transplant- free survival in subgroups: MELD > 20, HRS at admission, severe HE, and progressive hyper- bilirubinemia	1
Gerth et al. [40]	2017	Controlled, non-randomized MARS + SMT vs. SMT	101	Improvement in 7-day** and 14-day*** transplant-free survivals	No differences in 21-day and 28-day transplant-free survivals	2
					Improvement in estimate 28-day transplant-free survival rate in subgroup of patients with two or more organs failure (CLIF-ACLF grade > 2)*	

LOE level of evidence, determined using the strength of recommendation taxonomy (SORT) criteria [50], SMT standard medical therapy, LYG life years gained, QALY quality-adjusted life years, MELD model for end-stage liver disease, HRS hepatorenal syndrome, HE hepatic encephalopathy, CLIF-ACLF chronic liver failure-acute-on-chronic liver failure

\*logrank  $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

\*\*\* $p < 0.05$

# MARS στην ΟΗΑ/ΟΕΧΗΑ

**Table 3 Studies with clinical endpoints for ALF and AoCLF combined using MARS**

Study	Years	Design	Patients number	Outcomes	Comments	LOE
Rusu et al. [59]	2009	Uncontrolled, retrospective	27	Improvement in HE in ALF**	Haemodynamic improvement in patients with liver failure post-transplantation**	3
Stutchfield et al. [54]	2011	Systematic review	8 RCT	No clinical improvement in AoCLF	Independent meta-analysis for trials including patients with ALF or AoCLF	2
				ELS improved survival in ALF**		
Vaid et al. [52]	2012	Meta-analysis	9 RCT 1 NRS	No statistically significant reduction in mortality in AoCLF	3 trials using bioartificial devices included	2
				Improvement in HE*		
Cisneros-Garza et al. [60]	2014	Uncontrolled, retrospective	70	No statistically significant reduction in overall mortality	No significant differences in subgroups (by age or MARS number sessions)	2
				Improvement in HE*		
Tsipotis et al. [53]	2015	Meta-analysis	10 RCT	Improvement in HE*	Safety data no meta-analyzed	2
				No statistically significant reduction in overall mortality		
Guo-Lin He et al. [55]	2015	Systematic review	10 RCT	Improvement in HE*	Patients with cholestasis disease were included. MARS associated with improved itching	3
				No statistically significant reduction in overall mortality		
Guo-Lin He et al. [55]	2015	Systematic review	10 RCT	Reduction in mortality in ALF**	No significant differences in subgroups (by number of sessions or type of albumin dialysis technique)	2
				No statistically significant reduction in mortality in AoCLF		

Garcia Martinez JJ and Bendjelid K,  
Ann Intensive Care 2018

LOE level of evidence, determined using the strength of recommendation taxonomy (SORT) criteria [50], HE hepatic encephalopathy, RCT randomized controlled trial, ELS extracorporeal liver support, NRS non-randomized controlled study

## MARS σε ενδείξεις πέραν της ΟΗΑ/ΟΕΧΗΑ

**Table 4 Studies using MARS in clinical indications other than for ALF or AoCLF**

Study	Years	Design	Patients number	Clinical indication	Outcomes	LOE
Wong et al. [61]	2009	Uncontrolled, prospective	6	Type 1 HRS refractory to vasoconstrictor therapy	No improvement in haemodynamics No improvement in GFR; temporary improvement of creatinine during MARS** Reduction in NO levels**	3
Schaefer et al. [62]	2012	Uncontrolled, retrospective	3	Severe cholestatic pruritus	Paediatric patients Significant decrease in NRS score* 135 MARS sessions in total, during 4, 8 and 13 months prior liver transplantation	3
Lavayssière et al. [63]	2013	Uncontrolled, retrospective	32	Type 1 HRS	No improvement in renal function In patients receiving norepinephrine, significant dose reductions**	3
Gilg et al. [64]	2018	Uncontrolled, prospective	10	Post-hepatectomy liver failure	No improvement in MELD No major complications reported	3

**Table 5 Studies with clinical endpoints using Prometheus**

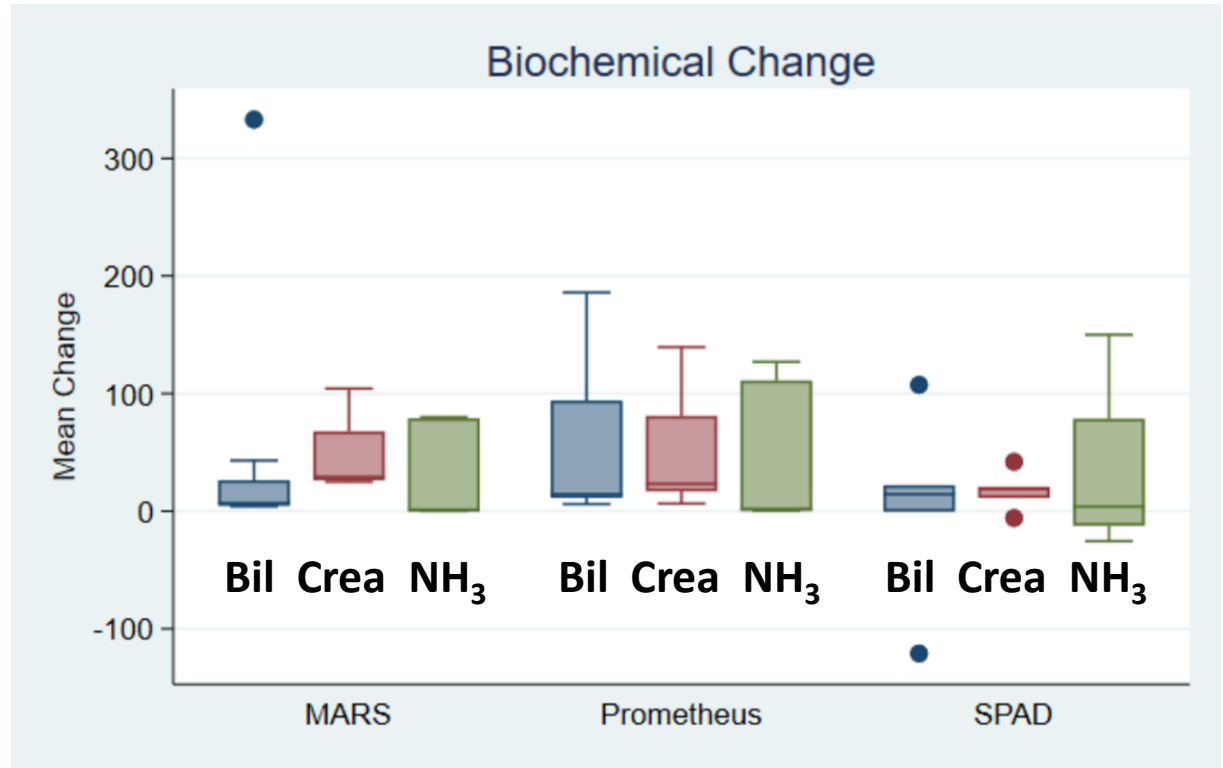
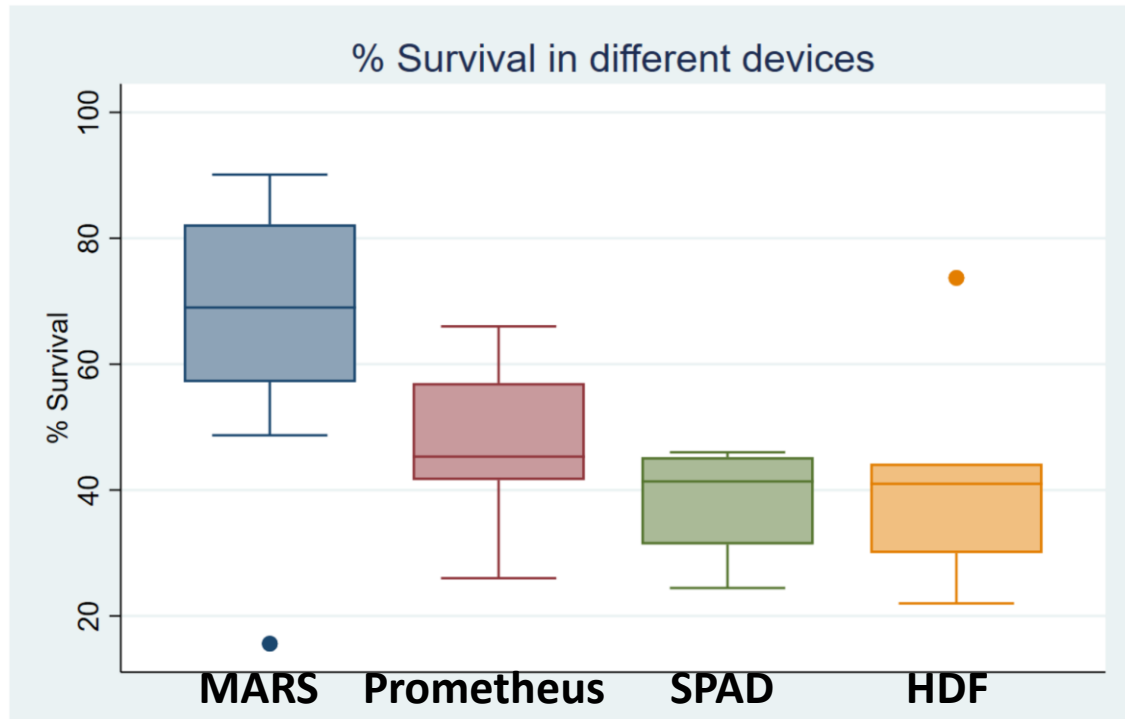
Study	Years	Design	Patients number	Liver disease	Outcomes	LOE
Sentürk et al. [27]	2010	Uncontrolled, prospective	27	ALF AoCLF	Biochemical improvement Improvement in HE*	3
Kribben et al. [26]	2012	Randomized, controlled, multi-centric Prometheus + SMT vs SMT	145	AoCLF	No improvement in 28-day and 90-day survivals, except in subgroup with MELD > 30 Similar adverse effects	1
Bergis et al. [86]	2012	Controlled, non-randomized, multicentric	20	Amanitas phalloides intoxication and liver dysfunction	No statistically significance difference in survivals	2
Komardina et al. [85]	2017	Uncontrolled, prospective	39	Ischaemic ALF	Haemodynamic and biochemical improvements**	3

LOE level of evidence, determined using the strength of recommendation taxonomy (SORT) criteria [50], HE hepatic encephalopathy, SMT standard medical therapy, MELD model for end-stage liver disease

\* $p < 0.05$

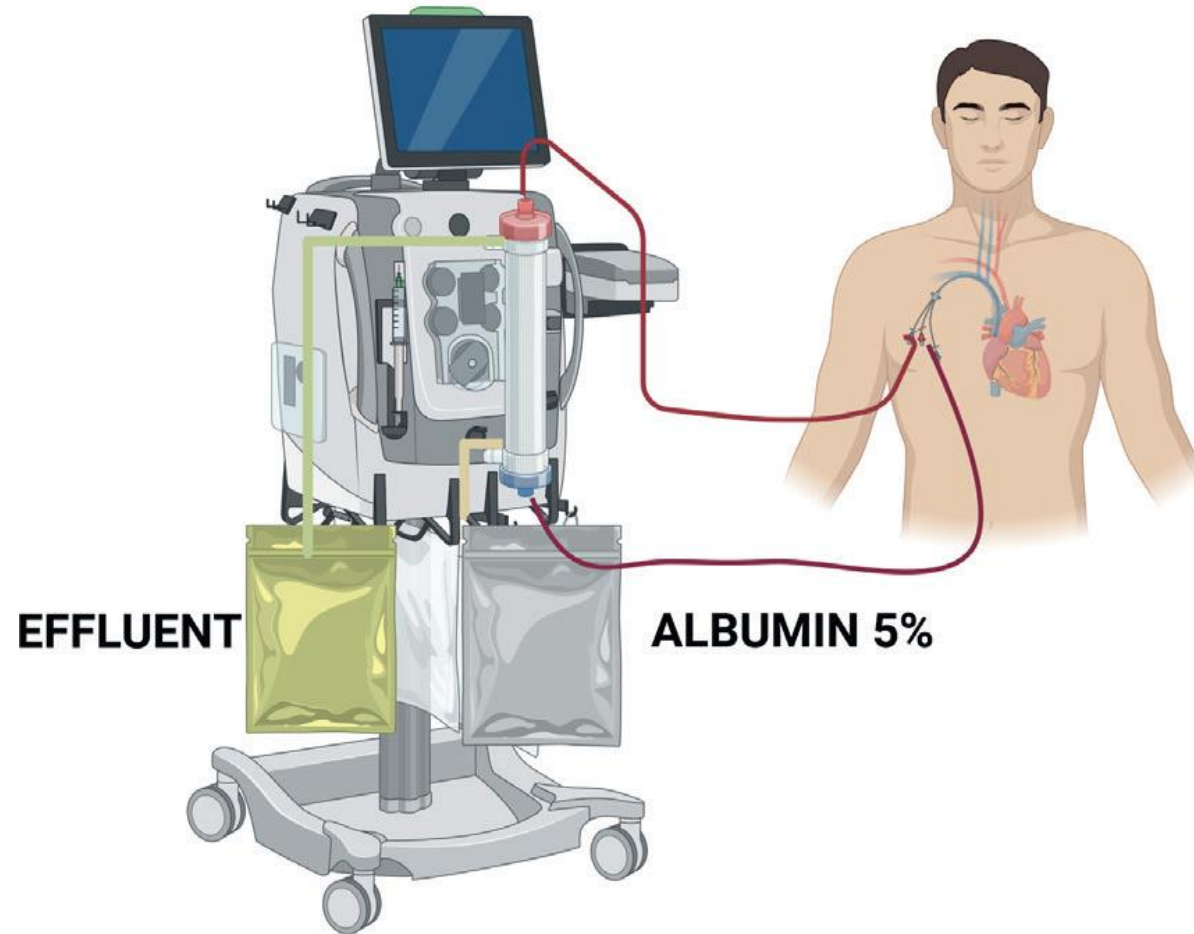
\*\* $p < 0.01$

# Επιβίωση και επίδραση σε βιοχημικούς δείκτες των μεθόδων κάθαρσης αλβουμίνης



# Plasma exchange (PE)

## FILTRATION



## CENTRIFUGATION



- Η μόνη μέθοδος με τεκμηριωμένη βελτίωση στην επιβίωση
  - Βελτίωση επιβίωσης της νοσηλείας
  - Βελτίωση επιβίωσης χωρίς μεταμόσχευση
- Βελτίωση αιμοδυναμικών παραμέτρων
- Βελτίωση βιοχημικών δεικτών (αμμωνία, χολερυθρίνη κ.α.)
- **Τροποποίηση φλεγμονώδους απάντησης του νεκρωτικού ήπατος**
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως γέφυρα προς τη βελτίωση ή τη μεταμόσχευση

## Πλασμαφαίρεση και Βελτίωση της Επιβίωσης

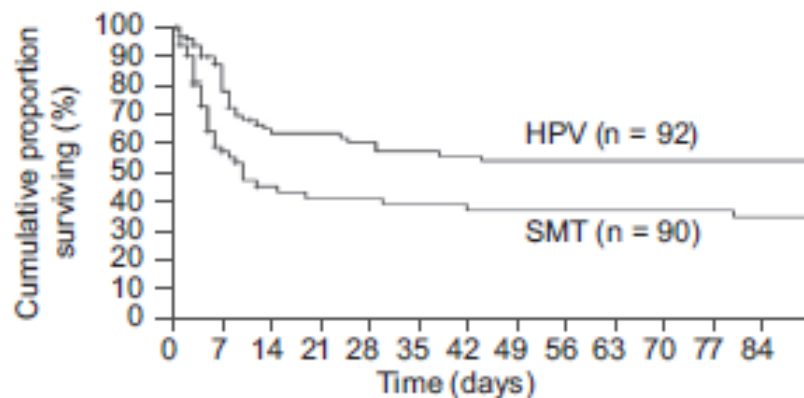


Fig. 1. Main results of the intention-to-treat analysis survival data in the standard medical treated group (SMT) compared to the high-volume plasma exchange (HVP) treated group (LogRank:  $p = 0.0058$ ).

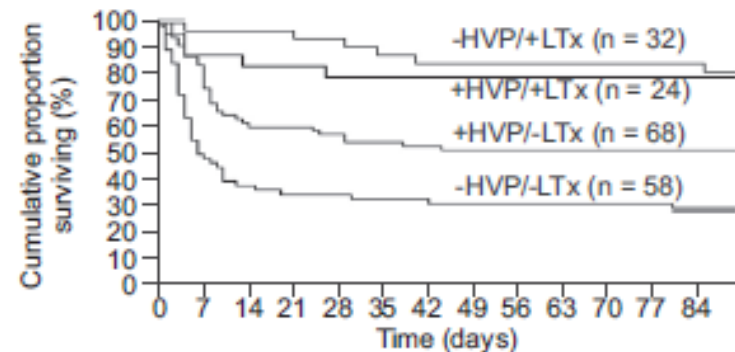


Fig. 2. Survival in the groups, in the two groups receiving SMT (standard medical treated group) with and without emergency transplantation (-HVP +LTx vs +HVP-LTx) and the two group receiving SMT with and without emergency transplantation (-HVP-LTx vs +HVP-LTx) (LogRank:  $p = 0.0058$ ) and Cox proportional hazard: LTx:  $p < 0.0001$ ; HVP:  $p = 0.0076$ ).

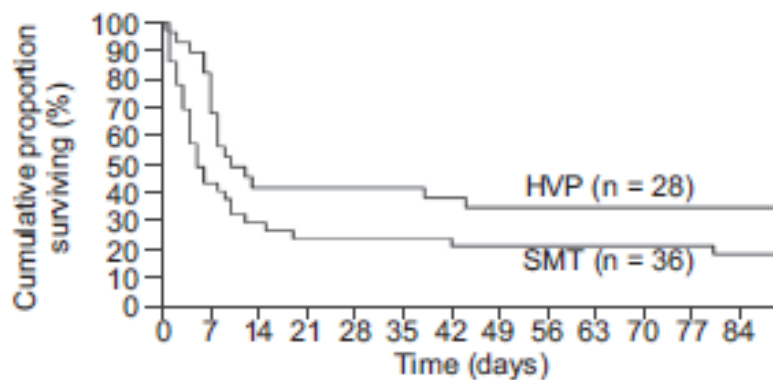
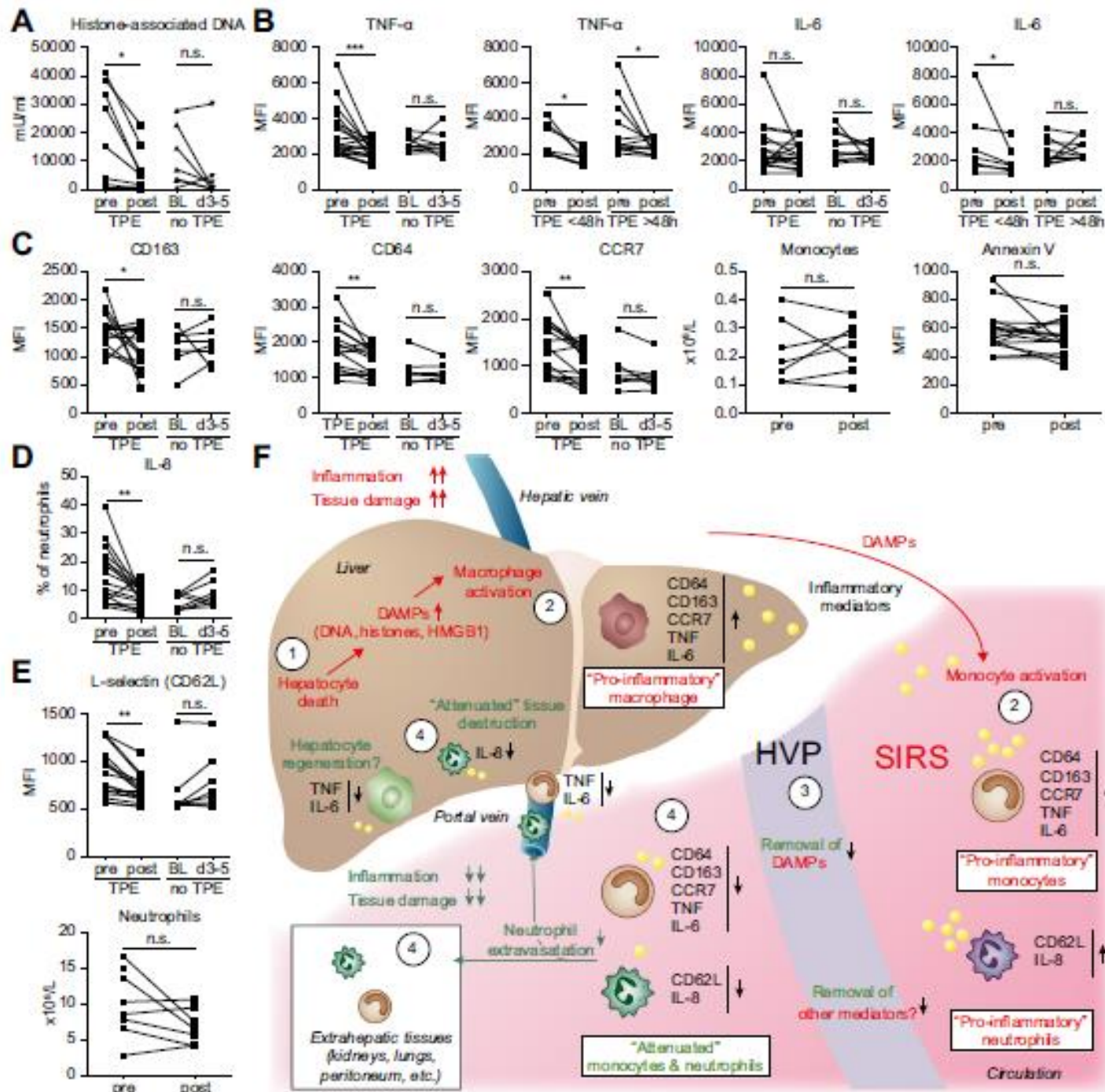


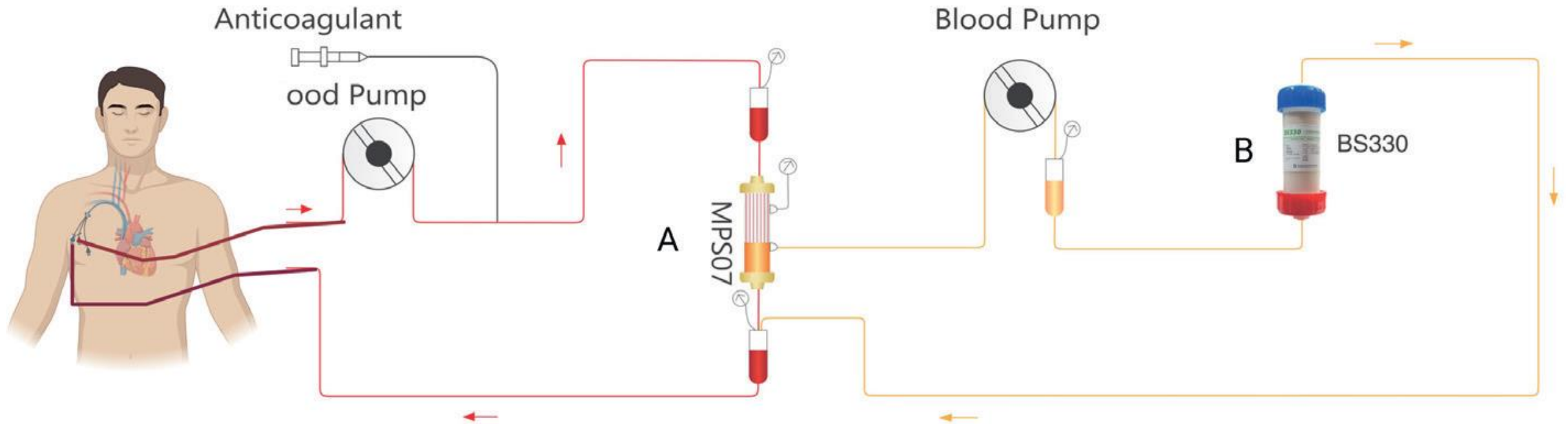
Fig. 3. Survival data in patients fulfilling transplant criteria that received standard medical treated (SMT) only, compared to the SMT treated group that also received high-volume plasma exchange (HVP) (Cox:  $p = 0.03$ ).

## Πλασμαφαίρεση

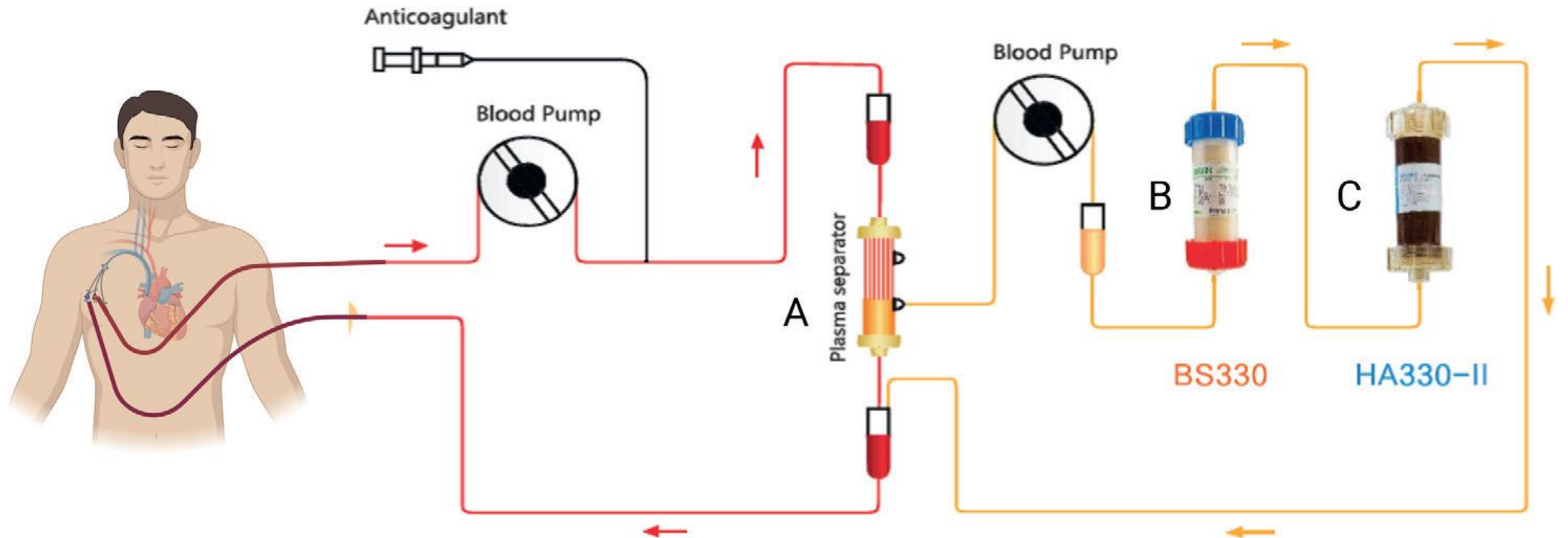
### Επίδραση στους μεσολαβητές της φλεγμονής



# Plasma adsorption perfusion (PAP)



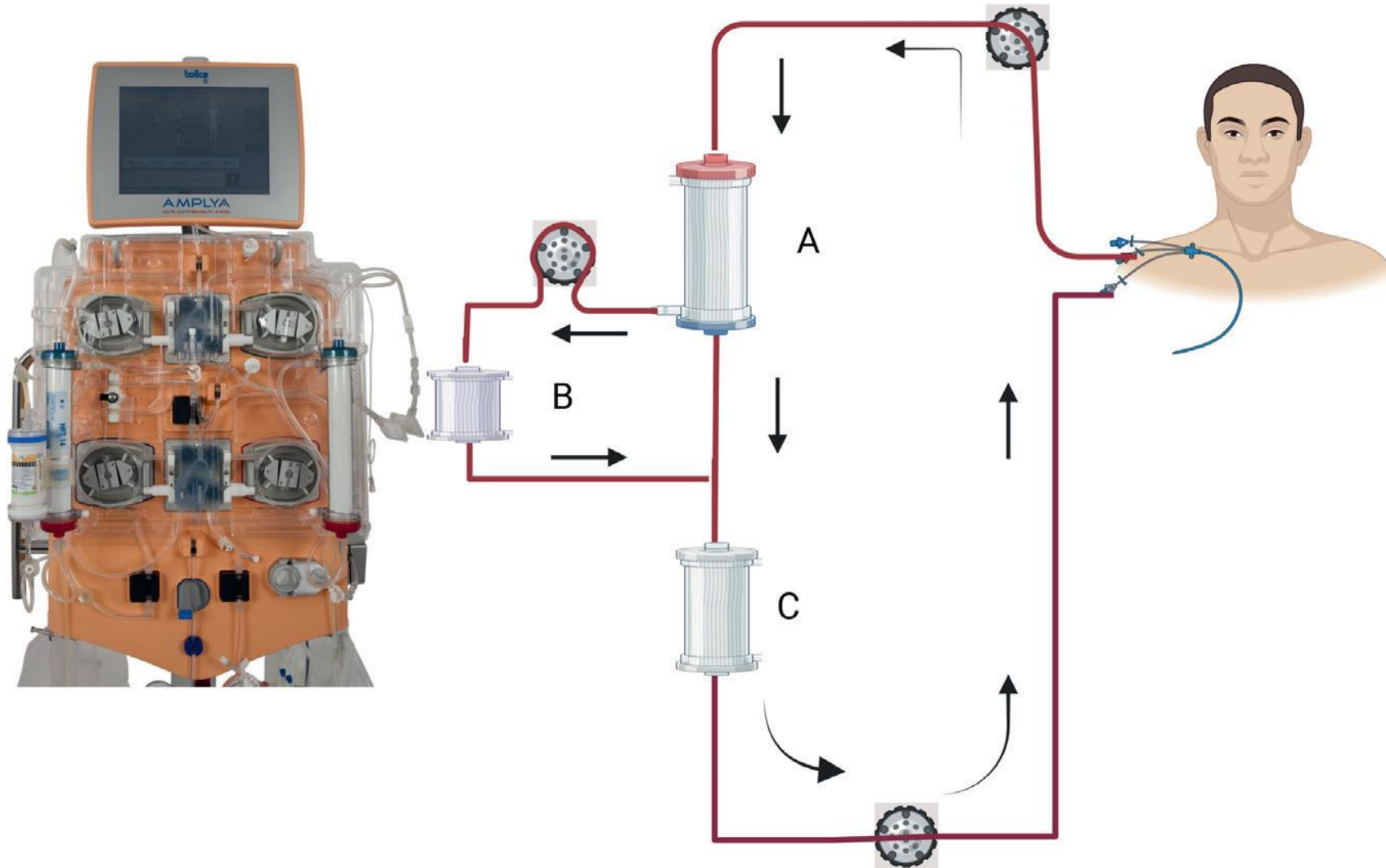
# Double plasma molecular adsorption system (DPMAS)



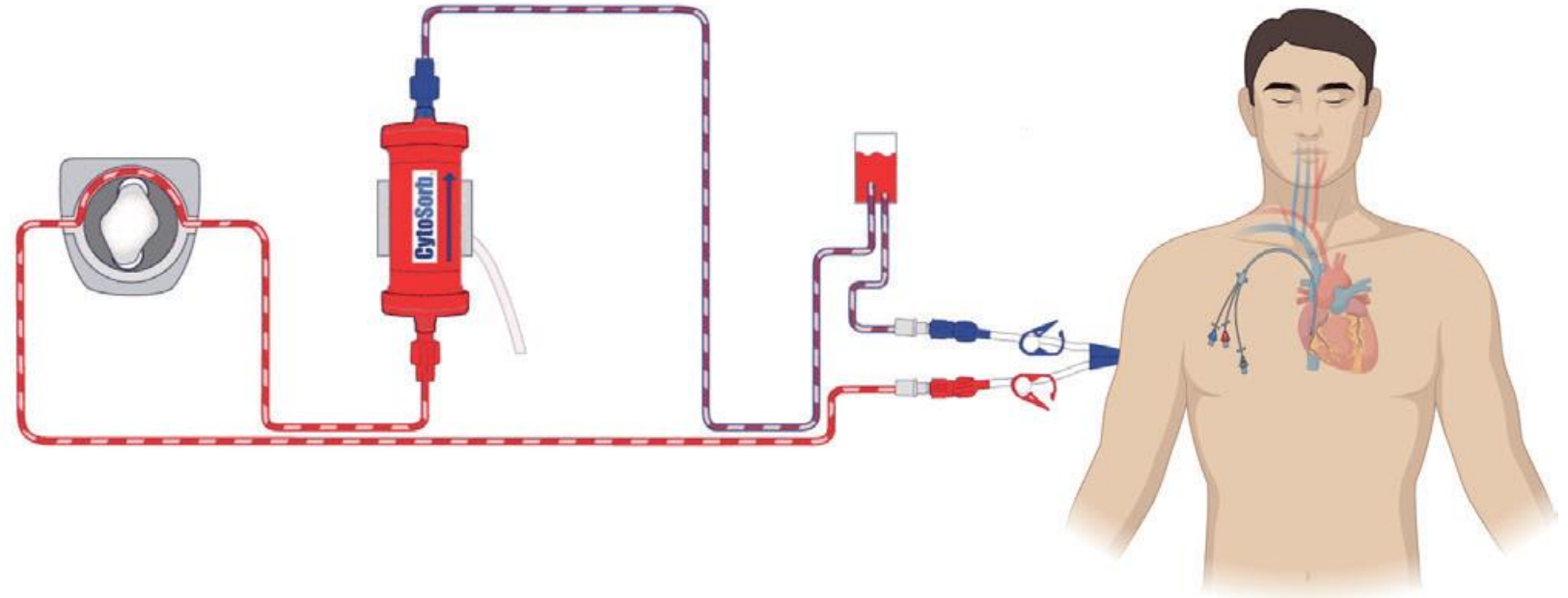
9<sup>o</sup>

Περιφερειακό Συνέδριο  
Ελληνικής Εταιρείας Αιμαφαίρεσης

# Coupled plasma filtration with adsorption (CPFA)



# Hemoperfusion (CytoSorb)



Εγκεκριμένες βιοτεχνητές συσκευές υποστήριξης  
ηπατικής λειτουργίας

Table 4 Clinically applied BAL devices

Supplier/expert center	Year	Device	Characteristics	Study design	Outcomes [references]
Beijing and Nanjing Universities, China	2001	TECA-HALSS/HBAL	Hollow fiber hybrid BAL, charcoal adsorption and primary porcine hepatocytes (10–20 billion)	Uncontrolled study, six ALF and three ACLF patients	Safety, improved grade of HE [79]
Thomas E. Starzl TX Institute Pittsburgh, USA	2002	BLSS	Hollow fiber, primary porcine hepatocytes (70–100 g)	Uncontrolled study, one ALF patient	Safety shown [80]
Charité, Berlin, Germany	2003	Cell Module Bioreactor	Modular Extracorporeal Liver Support; primary porcine hepatocytes (1.8–4.4 billion)	Uncontrolled study, eight ALF patients	Successfully bridged to transplantation [23]
Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, USA	2004	HepatAssist	Cryopreserved porcine hepatocytes (7 billion) and charcoal adsorption	RCT, ALF patients treated ( $n=85$ treatment vs $n=86$ control group)	No survival benefit by intent-to-treat [18]
HepArt Medical devices B.V./ University of Amsterdam, the Netherlands	2005	AMC-BAL	Perfused scaffold; primary porcine hepatocytes (7–15 billion) in 3D	Uncontrolled study, twelve ALF patients	11/12 successfully bridged to transplantation and 1/12 spontaneous recovery [81]
Vital Therapies/ University of Minnesota, Minneapolis, USA	2018	ELAD	Hollow fiber, 440 g C3A cells	RCT, severe alcoholic hepatitis patients ( $n=96$ treatment vs $n=107$ control group)	No survival benefit by intent-to-treat [20]

## Αποτελέσματα χρήσης βιοτεχνητών συσκευών

Table 2

Evidence for bioartificial extracorporeal liver support in acute liver failure/acute-on-chronic liver failure

Study	N	Device	Cell Type	Survival
<b>ACLF</b>				
VTI-208 2015	203	ELAD	Human (cultured C3A)	No (90 d 59 vs 62%; $P = .74$ )
<b>ALF</b>				
Ellis et al, <sup>29</sup> 1996	24	ELAD	Human (Cultured C3A)	No difference in survival
Demetriou et al, <sup>30</sup> 2004	171	HepatAssist	Porcine (Cryopreserved)	No (30 d 71% vs 62%; $P = .26$ )

Biochemical improvements: statistically significant reduction in bilirubin, bile acids, creatinine, and ammonia.

## Αποτελέσματα θεραπευτικών επιλογών στην τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια

*Chamuleau R and Hoekstra R, J Artif Organs 2020*

**Table 5** Comparison of different therapies for ESLF patients

Therapy	Survival benefit in humans	Survival benefit in large animals	Complexity procedure	Costs	Morbidity/mortality	Other issues
Liver transplantation						Scarcity of donor grafts Life-long immunosuppression needed
Non-Cell Based Artificial Liver Support	Minority positive in meta analyses	Two out of six studies positive				May be most relevant in mildly affected patients Easily combined and potentially more effective with BAL support or PE
BAL support	No survival benefit in two RCTs					
High volume plasma exchange	Two studies, both positive	No studies				Large plasma volume needed: small risk
Hepatocyte or stem cell transplantation	Two studies for MSC transplantation: one positive and one negative					

*Recommendations*

- Liver support systems (biological or adsorbent) should only be used in the context of RCT (**evidence level II-1, grade of recommendation 1**).
- Plasma exchange in RCT, has been shown to improve transplant-free survival in patients with ALF, and to modulate immune dysfunction (**evidence level I, grade of recommendation 1**).
- Plasma exchange may be of greater benefit in patients who are treated early and who will not ultimately undergo LTx (**evidence level I, grade of recommendation 2**).

*Recommendation*

*48. Currently available liver support systems are not recommended outside of clinical trials; their future in the management of acute liver failure remains unclear (II-1).*

## Συμπεράσματα

- Στην προσπάθεια αντιμετώπισης της τελικού σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας έχουν δοκιμαστεί διάφορες συσκευές εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας.
- Αυτές μπορεί να είναι τεχνητές, όπου αξιοποιούνται φυσικοχημικά πηλίκια και μηχανισμοί προσρόφησης για την ανταλλαγή τοξικών ουσιών, ή βιοτεχνητές, όπου με τη χρήση κυτταρικών στοιχείων επιχειρείται η υποκατάσταση της ηπατικής συνθετικής λειτουργίας.
- Παρότι είναι γενικά ασφαλείς, τα αποτελέσματα από τη χρήση τους είναι αμφιλεγόμενα, καθώς βελτιώνουν επιμέρους επιβαρυντικές παραμέτρους που προκαλεί η ηπατική ανεπάρκεια, ωστόσο δεν προσφέρουν ουσιαστική αλλαγή προς την ίαση και την επιβίωση.
- Για το λόγο αυτό, δε συστήνεται ακόμη η ευρεία χρήση τους, παρά μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα και στα πλαίσια κλινικών μελετών.
- Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την εξασφάλιση συσκευών που θα μπορέσουν να υποκαταστήσουν αποτελεσματικά την ηπατική λειτουργία και θα ενσωματωθούν στον αλγόριθμο αντιμετώπισης των συνδρόμων ηπατικής ανεπάρκειας.

9<sup>ο</sup>

Περιφερειακό Συνέδριο  
Ελληνικής Εταιρείας Αιμοφαίρεσης

**Ευχαριστώ για την προσοχή σας!**

