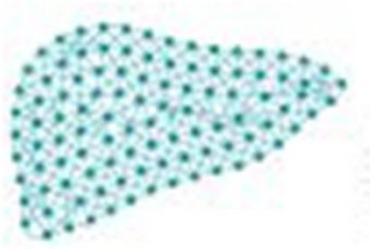




Η εφαρμογή της θεραπευτικής αφαίρεσης σε παθήσεις του ήπατος

Μπέλλου Αριστέα Λία
Παθολόγος Ηπατολόγος
Διδάκτωρ ΑΠΘ

Ηπατική λειτουργία



Απομάκρυνση τοξικών ουσιών (detoxification):

- Υδατοδιαλυτών (αμμωνία, φαιτυλαλαμίνη, τυροσίνη)
- Συνδεδεμένων με πρωτεΐνες μεταφοράς (κυρίως με την αλβουμίνη)

Λιπαρά οξέα μεσαίας αλυσού,
Τρυπτοφάνη και μεταβολίτες
Ενδογενείς βενζοδιαζεπίνες και άλλες νευρο-δραστικές
ουσίες
Μερκαπτάνες
Τοξικά χολικά οξέα
Χολερυθρίνη
Βαρέα μέταλλα
Ενδογενή αγγειοδιασταλτικά

Βιοσύνθεση:

- Πρωτεϊνών του πλάσματος (π.χ. αλβουμίνη)
- Συστατικών του συμπληρώματος
- Παραγόντων πήξης και ινωδόλυσης

Ρύθμιση:

- Ομοιόστασης
- Μεταβολισμού θρεπτικών ουσιών και στοιχείων
- Ορμονών

Ηπατική νόσος σημαίνει:

- Διαταραχή πήξης (αιμορραγία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη)
- Αδυναμία επεξεργασίας ουσιών με μικρό μοριακό βάρος
- Συσσώρευση ενδογενών τοξινών
- Βαθμού ανοσοανεπάρκεια

+ σύνθετη εικόνα διαταραχή θρέψης, ορμονών και ηλεκτρολυτών

Ηπατική ανεπάρκεια:

η ανεπαρκής απομάκρυνση τοξικών ουσιών/ βιοσύνθεση/ ρύθμιση η οποία δευτεροπαθώς οδηγεί σε ανεπάρκεια άλλων οργάνων

κατάσταση απειλητική για τη ζωή

- έχει κακή πρόγνωση
- εξαρτάται από την «έγκαιρη» αποκατάσταση επαρκούς ηπατικής λειτουργίας ώστε να μπορούν να αντιστραφούν οι συνέπειές της

Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (Acute on Chronic Liver Failure, ACLF)

= περαιτέρω επιδείνωση της ηπατικής δυσπραγίας πέρα από το όριο με το οποίο προηγουμένως το όργανο κατάφερνε να αντιρροπεί τις λειτουργικές ανάγκες του οργανισμού

• *Συνέπεια ενός εκλυτικού αιτίου*

Όταν υποχωρήσει το εκλυτικό αίτιο, η ηπατική λειτουργία μπορεί

➤ να επιστρέψει στην πρότερη κατάσταση

➤ να συνεχίσει να επιβαρύνεται με επιταχυνόμενο ρυθμό

➤ να επιβαρυνθεί ανεπανόρθωτα, ως συνέπεια της κίρρωσης, και να γίνει ασύμβατη με τη ζωή

Διαφάνεια 5

Office [5]1 exchange of 8-12 or 15% of ideal body weight with fresh frozen plasma
Microsoft Office User; 9/12/2018

Table 3. Patient Characteristics at Enrollment

| Characteristic | No ACLF (n = 1040) | ACLF all grades (n = 303) | P value ^a | ACLF grade 1 (n = 148) | ACLF grade 2 (n = 108) | ACLF grade 3 (n = 47) | P value ^b |
|------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Age (y) | 58 ± 12 | 56 ± 11 | .02 | 58 ± 12 | 54 ± 11 | 52 ± 12 | <.01 |
| Male sex | 655 (63.0) | 195 (64.4) | .66 | 104 (70.3) | 66 (61.1) | 25 (53.2) | .14 |
| Ascites | 656 (63.4) | 236 (78.7) | <.001 | 112 (76.2) | 87 (82.1) | 37 (78.7) | .08 |
| Mean arterial pressure (mm Hg) | 85 ± 12 | 79 ± 13 | <.001 | 81 ± 13 | 79 ± 13 | 72 ± 10 | <.001 |
| Cause of cirrhosis | | | | | | | |
| Alcohol | 483 (49.2) | 170 (60.3) | <.01 | 86 (61.9) | 64 (59.8) | 26 (56.5) | <.01 |
| Hepatitis C virus | 210 (21.4) | 38 (13.0) | <.01 | 15 (10.8) | 17 (15.9) | 6 (13.0) | .01 |
| Alcohol plus hepatitis C virus | 95 (9.7) | 27 (9.3) | .83 | 14 (10.1) | 9 (8.5) | 4 (8.7) | .97 |
| Potential precipitating events of ACLF | | | | | | | |
| Bacterial infection | 226 (21.8) | 98 (32.6) | <.001 | 44 (29.9) | 33 (30.8) | 21 (44.7) | <.001 |
| Gastrointestinal hemorrhage | 180 (17.3) | 40 (13.2) | .09 | 15 (10.1) | 14 (13.0) | 11 (23.4) | .06 |
| Active alcoholism within the past 3 months | 147 (14.9) | 69 (24.5) | <.001 | 22 (16.1) | 28 (28.6) | 19 (40.4) | <.001 |
| Other precipitating event ^c | 34 (3.5) | 25 (8.6) | <.001 | 12 (8.5) | 10 (9.6) | 3 (6.7) | <.01 |
| No precipitating event ^d | 584 (58.9) | 126 (43.6) | <.001 | 73 (51.4) | 40 (40.0) | 13 (27.3) | <.001 |
| More than one precipitating event ^e | 56 (5.7) | 39 (13.5) | <.001 | 17 (12.0) | 14 (14.0) | 8 (17.0) | <.001 |
| Organ failures | | | | | | | |
| Liver | 75 (7.2) | 132 (43.6) | <.001 | 37 (25.2) | 65 (60.2) | 30 (63.8) | <.001 |
| Kidney | 0 (0) | 169 (55.8) | <.001 | 87 (58.8) | 49 (45.4) | 33 (70.2) | <.001 |
| Cerebral | 26 (2.5) | 73 (24.1) | <.001 | 5 (3.4) | 35 (32.4) | 33 (70.2) | <.001 |
| Coagulation | 21 (2.0) | 84 (27.7) | <.001 | 11 (7.4) | 42 (38.9) | 31 (66.0) | <.001 |
| Circulation | 13 (1.3) | 51 (16.8) | <.001 | 3 (2.0) | 18 (16.7) | 30 (63.8) | <.001 |
| Lungs | 4 (0.4) | 28 (9.2) | <.001 | 5 (3.4) | 7 (6.5) | 16 (34.0) | <.001 |
| Kidney dysfunction | 96 (9.2) | 40 (13.2) | .04 | 26 (17.6) | 8 (7.4) | 6 (12.8) | .01 |
| Mild to moderate hepatic encephalopathy | 254 (24.6) | 108 (35.9) | <.001 | 74 (50.3) | 25 (23.1) | 9 (19.6) | <.001 |
| Laboratory data | | | | | | | |
| Hematocrit (%) | 31 ± 6 | 29 ± 6 | <.001 | 29 ± 6 | 29 ± 5 | 27 ± 7 | <.001 |
| Platelet count (×10 ⁹ /L) | 110 ± 76 | 100 ± 69 | .02 | 107 ± 73 | 98 ± 67 | 77 ± 56 | .01 |
| Serum bilirubin (mg/dL) | 4.8 ± 6.8 | 12.8 ± 17.7 | <.001 | 7.7 ± 9.2 | 15.2 ± 11.1 | 23.2 ± 35.9 | <.001 |
| International normalized ratio | 1.5 ± 0.4 | 2.1 ± 0.9 | <.001 | 1.7 ± 0.6 | 2.3 ± 0.9 | 2.8 ± 1.0 | <.001 |
| Alanine aminotransferase (U/L) | 55 ± 123 | 67 ± 118 | .14 | 44 ± 53 | 65 ± 121 | 169 ± 217 | <.001 |
| Aspartate aminotransferase (U/L) | 93 ± 148 | 143 ± 268 | <.01 | 80 ± 70 | 132 ± 174 | 377 ± 580 | <.001 |
| γ-Glutamyltransferase (U/L) | 177 ± 296 | 141 ± 160 | .01 | 154 ± 176 | 120 ± 124 | 145 ± 178 | .22 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.0 ± 0.4 | 2.3 ± 1.6 | <.001 | 2.4 ± 1.4 | 2.1 ± 1.8 | 2.6 ± 1.7 | <.001 |
| Serum sodium (mmol/L) | 135 ± 6 | 133 ± 6 | <.001 | 133 ± 7 | 133 ± 6 | 134 ± 7 | <.001 |
| Time from first previous decompensation | | | | | | | |
| No previous decompensation | 279 (27.8) | 66 (23.2) | .12 | 21 (16.5) | 27 (27.6) | 18 (42.9) | <.01 |
| Less than 3 mo | 102 (10.8) | 47 (17.6) | .02 | 23 (18.1) | 14 (14.3) | 10 (23.8) | <.01 |
| From 3 to 12 mo | 165 (17.4) | 43 (17.1) | | 21 (16.5) | 19 (19.4) | 3 (7.1) | |
| More than 12 mo | 402 (42.8) | 111 (41.6) | | 62 (48.8) | 38 (38.8) | 11 (26.2) | |

NOTE. Data are expressed as means ± SD or number of patients (%).

^aP value of comparisons between patients with and without ACLF.

^bP value of comparisons across ACLF grades (no ACLF, ACLF grade 1, ACLF grade 2, and ACLF grade 3).

^cOther precipitating event was defined by the presence of one of the following: transjugular intrahepatic portosystemic shunting, major surgery, therapeutic paracentesis without use of intravenous albumin, hepatitis, or alcoholic hepatitis (liver biopsy required for diagnosis).

^dNo precipitating event denotes the absence of bacterial infection, active alcoholism, or other precipitating event.

^eMore than one precipitating event denotes the presence of at least 2 of the following: bacterial infection, active alcoholism, or other precipitating event.

Table 3. Patient Characteristics at Enrollment

| Characteristic | No ACLF (n = 1040) | ACLF all grades (n = 303) | P value ^a | ACLF grade 1 (n = 148) | ACLF grade 2 (n = 108) | ACLF grade 3 (n = 47) | P value ^b |
|------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Age (y) | 58 ± 12 | 56 ± 11 | .02 | 58 ± 12 | 54 ± 11 | 52 ± 12 | <.01 |
| Male sex | 655 (63.0) | 195 (64.4) | .66 | 104 (70.3) | 66 (61.1) | 25 (53.2) | .14 |
| Ascites | 656 (63.4) | 236 (78.7) | <.001 | 112 (76.2) | 87 (82.1) | 37 (78.7) | .08 |
| Mean arterial pressure (mm Hg) | 85 ± 12 | 79 ± 13 | <.001 | 81 ± 13 | 79 ± 13 | 72 ± 10 | <.001 |
| Cause of cirrhosis | | | | | | | |
| Alcohol | 483 (49.2) | 170 (60.3) | <.01 | 86 (61.9) | 64 (59.8) | 26 (56.5) | <.01 |
| Hepatitis C virus | 210 (21.4) | 38 (13.0) | <.01 | 15 (10.8) | 17 (15.9) | 6 (13.0) | .01 |
| Alcohol plus hepatitis C virus | 95 (9.7) | 27 (9.3) | .83 | 14 (10.1) | 9 (8.5) | 4 (8.7) | .97 |
| Bacterial infection | 226 (21.8) | 98 (32.6) | <.001 | 44 (29.9) | 33 (30.8) | 21 (44.7) | <.001 |
| Gastrointestinal hemorrhage | 180 (17.3) | 40 (13.2) | .09 | 15 (10.1) | 14 (13.0) | 11 (23.4) | .06 |
| Active alcoholism within the past 3 months | 147 (14.9) | 69 (24.5) | <.001 | 22 (16.1) | 28 (28.6) | 19 (40.4) | <.001 |
| Other precipitating event ^c | 34 (3.5) | 25 (8.6) | <.001 | 12 (8.5) | 10 (9.6) | 3 (6.7) | <.01 |
| No precipitating event ^d | 584 (58.9) | 126 (43.6) | <.001 | 73 (51.4) | 40 (40.0) | 13 (27.3) | <.001 |
| More than one precipitating event ^e | 56 (5.7) | 39 (13.5) | <.001 | 17 (12.0) | 14 (14.0) | 8 (17.0) | <.001 |
| Liver | 75 (7.2) | 132 (43.6) | <.001 | 37 (25.2) | 65 (60.2) | 30 (63.8) | <.001 |
| Kidney | 0 (0) | 169 (55.8) | <.001 | 87 (58.8) | 49 (45.4) | 33 (70.2) | <.001 |
| Cerebral | 26 (2.5) | 73 (24.1) | <.001 | 5 (3.4) | 35 (32.4) | 33 (70.2) | <.001 |
| Coagulation | 21 (2.0) | 84 (27.7) | <.001 | 11 (7.4) | 42 (38.9) | 31 (66.0) | <.001 |
| Circulation | 13 (1.3) | 51 (16.8) | <.001 | 3 (2.0) | 18 (16.7) | 30 (63.8) | <.001 |
| Lungs | 4 (0.4) | 28 (9.2) | <.001 | 5 (3.4) | 7 (6.5) | 16 (34.0) | <.001 |
| Kidney dysfunction | 96 (9.2) | 40 (13.2) | .04 | 26 (17.6) | 8 (7.4) | 6 (12.8) | .01 |
| Mild to moderate hepatic encephalopathy | 254 (24.6) | 108 (35.9) | <.001 | 74 (50.3) | 25 (23.1) | 9 (19.6) | <.001 |
| Laboratory data | | | | | | | |
| Hematocrit (%) | 31 ± 6 | 29 ± 6 | <.001 | 29 ± 6 | 29 ± 5 | 27 ± 7 | <.001 |
| Platelet count (×10 ⁹ /L) | 110 ± 76 | 100 ± 69 | .02 | 107 ± 73 | 98 ± 67 | 77 ± 56 | .01 |
| Serum bilirubin (mg/dL) | 4.8 ± 6.8 | 12.8 ± 17.7 | <.001 | 7.7 ± 9.2 | 15.2 ± 11.1 | 23.2 ± 35.9 | <.001 |
| International normalized ratio | 1.5 ± 0.4 | 2.1 ± 0.9 | <.001 | 1.7 ± 0.6 | 2.3 ± 0.9 | 2.8 ± 1.0 | <.001 |
| Alanine aminotransferase (U/L) | 55 ± 123 | 67 ± 118 | .14 | 44 ± 53 | 65 ± 121 | 169 ± 217 | <.001 |
| Aspartate aminotransferase (U/L) | 93 ± 148 | 143 ± 268 | <.01 | 80 ± 70 | 132 ± 174 | 377 ± 580 | <.001 |
| γ-Glutamyltransferase (U/L) | 177 ± 296 | 141 ± 160 | .01 | 154 ± 176 | 120 ± 124 | 145 ± 178 | .22 |
| Serum creatinine (mg/dL) | 1.0 ± 0.4 | 2.3 ± 1.6 | <.001 | 2.4 ± 1.4 | 2.1 ± 1.8 | 2.6 ± 1.7 | <.001 |
| Serum sodium (mmol/L) | 135 ± 6 | 133 ± 6 | <.001 | 133 ± 7 | 133 ± 6 | 134 ± 7 | <.001 |
| Time from first previous decompensation | | | | | | | |
| No previous decompensation | 279 (27.8) | 66 (23.2) | .12 | 21 (16.5) | 27 (27.6) | 18 (42.9) | <.01 |
| Less than 3 mo | 102 (10.8) | 47 (17.6) | .02 | 23 (18.1) | 14 (14.3) | 10 (23.8) | <.01 |
| From 3 to 12 mo | 165 (17.4) | 43 (17.1) | | 21 (16.5) | 19 (19.4) | 3 (7.1) | |
| More than 12 mo | 402 (42.8) | 111 (41.6) | | 62 (48.8) | 38 (38.8) | 11 (26.2) | |

NOTE. Data are expressed as means ± SD or number of patients (%).

^aP value of comparisons between patients with and without ACLF.

^bP value of comparisons across ACLF grades (no ACLF, ACLF grade 1, ACLF grade 2, and ACLF grade 3).

^cOther precipitating event was defined by the presence of one of the following: transjugular intrahepatic portosystemic shunting, major surgery, therapeutic paracentesis without use of intravenous albumin, hepatitis, or alcoholic hepatitis (liver biopsy required for diagnosis).

^dNo precipitating event denotes the absence of bacterial infection, active alcoholism, or other precipitating event.

^eMore than one precipitating event denotes the presence of at least 2 of the following: bacterial infection, active alcoholism, or other precipitating event.

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια (acute liver failure, ALF)

=οξεία βλάβη του ήπατος με ηπατική εγκεφαλοπάθεια και συνθετική δυσπραγία εβδομάδες μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων ηπατοπάθειας (του ικτέρου)

- Ο ηπατικός ιστός εξακολουθεί να έχει αναγεννητική δυνατότητα
- Απαιτεί αντιμετώπιση των δευτεροπαθών επιπλοκών σε άλλα όργανα ώστε να δοθεί το χρονικό περιθώριο της αναγέννησης (ή τελικά της επείγουσας μεταμόσχευσης)
- Επάγει σημαντική δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος

O'Grady JG et al, Lancet 1993

Lee WM et al, Hepatology 2012

Bernal W, Wendon J, NEJM, 2013

Chung RT et al, Gastroenterology 2012

Vaquero J, Gastroenterology 2003

Antoniades CG et al, J Hepatol 2008

[Απουσία πυλαίας υπέρτασης](#)

Διαφάνεια 8

Office [3]1 Therapeutic Apheresis (TA)= separates components of blood to treat a disease. General term which includes all Apheresis-based procedures used therapeutically

Microsoft Office User; 9/12/2018

Office [4]1 Types of TA: 1) therapeutic plasma exchange (TPE), separates out plasma from other components of blood. The plasma is removed and replaced with a replacement solution such as colloid solution or a combination of crystalloid/ colloid solution (αφαιρεί αυτοαντισώματα, τοξίνες, κυτταροκίνες, ανοσοσυμπλέγματα, λιπίδια, παραπρωτεΐνη) 2) MARS/ Prometheus (Fractional Plasmapheresis and Absorption, FPSA with high flux dialysis)=selective removal of toxins, which are binding with protein (albumin) from the blood and this Apheresis is combined with dialysis

Microsoft Office User; 9/12/2018

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[☆]

European Association for the Study of the Liver*

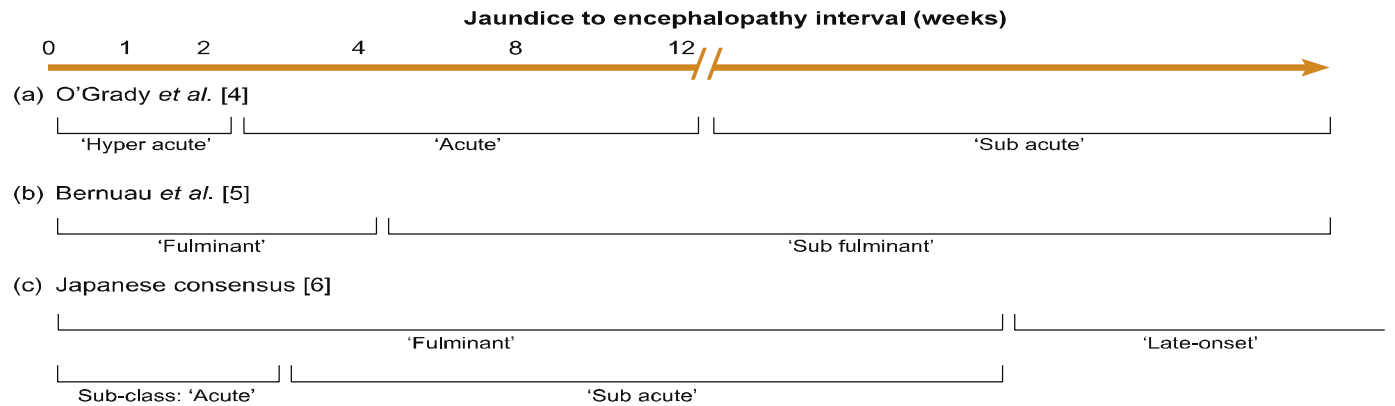


Fig. 1. A summary of sub-classifications of ALF.

Table 2. The clinical course of different ALF aetiologies.

| Precipitant | Examples | Presentation |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Viral | Hepatitis A, E, B (less frequent CMV, HSV, VZV, Dengue) | Acute/fulminant |
| Drugs/toxins | Paracetamol (acetaminophen), phosphorous, <i>Amanita phalloides</i> Anti-tuberculous, chemotherapy, statins, NSAI, phenytoin, carbamazepine, ecstasy, flucloxacillin | Acute/fulminant and subacute/subfulminant Acute/fulminant |
| Vascular | Budd Chiari Hypoxic hepatitis | Acute/fulminant and subacute/subfulminant Acute/fulminant |
| Pregnancy | Pre-eclamptic liver rupture, HELLP, fatty liver of pregnancy | Acute/fulminant |
| Other | Wilson disease, autoimmune, lymphoma, malignancy, HLH | Acute/fulminant and subacute/subfulminant |

CMV, cytomegalovirus; HSV, Herpes simplex; NSAI, non-steroidal anti-inflammatory; HELLP, haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis.

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[☆]

European Association for the Study of the Liver*

Table 5. Primary or secondary causes of ALF and need for transplantation.

| Disease group | Hepatic/primary ALF (Emergency transplantation may be a treatment option) | Extrahepatic/secondary liver failure and AoCLF (Emergency transplantation is not a treatment option) |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acute liver failure | Drug related Acute viral hepatitis Toxin-induced ALF Budd-Chiari syndrome Autoimmune Pregnancy related | Ischaemic hepatitis (HH) Systemic diseases: <ul style="list-style-type: none"> ● Haemophagocytic syndromes ● Metabolic disease ● Infiltrative disease ● Lymphoma ● Infections (e.g., malaria) |
| Chronic liver disease presenting with a phenotype of ALF | Fulminant presentation of Wilson disease Autoimmune liver disease Budd-Chiari HBV reactivation | Liver resection for either secondary deposits or primary liver cancer Alcoholic hepatitis |

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[☆]

European Association for the Study of the Liver*

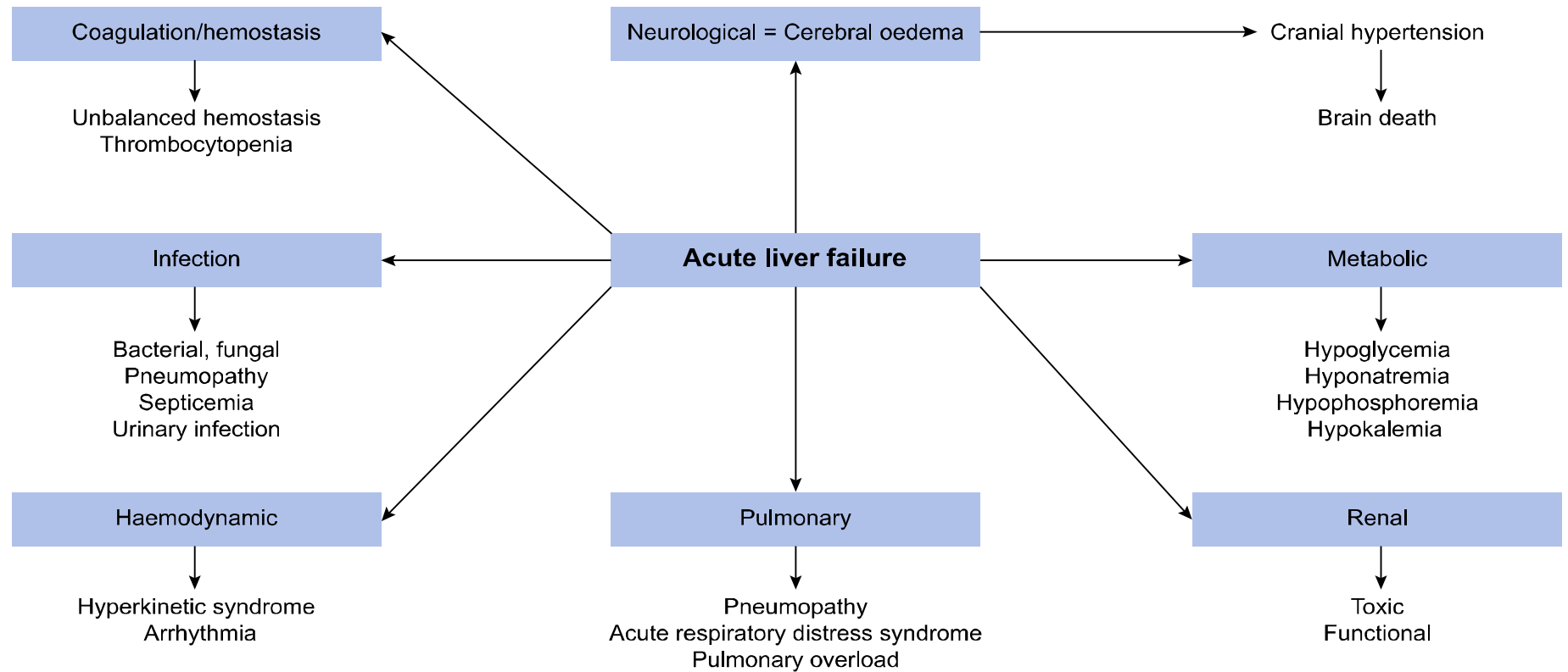


Fig. 2. Main organ specific complications in ALF.

MELD Score (MELD Score for End-Stage Liver Disease) >15

ACLF

$$= 10 * ((0.957 * \ln(\text{Creatinine}/88.4)) + (0.378 * \ln(\text{Bilirubin}/17.1)) + (1.12 * \ln(\text{INR}))) + 6.43$$

Table 4. Immediate measures at presentation of patients with ALF to medical care.

ALF

- In patients with severe ALI, screen intensively for any signs of hepatic encephalopathy.
- Exclude the presence of cirrhosis, alcohol induced liver injury or malignant infiltration of the liver.
- Consider whether the patient does not have contraindications for emergency LTx: the finding of contraindications should not preclude transfer to a tertiary unit.
- Searching for an aetiology allows treatment to be instituted and facilitates prognostic stratification.
- Transfer to a specialised unit early if the patient has an INR >1.5 and onset of hepatic encephalopathy or other poor prognostic features.
- Early discussion with a transplant unit even if the patient does not need transfer at that time point.

Στόχος σε ALF και ACLF είναι :

- ✓ να ελεγχθεί η αιτία,
- ✓ να απομακρυνθούν οι τοξικές ουσίες (υδατοδιαλυτές/συνδεδεμένες με αλβουμίνη),
- ✓ να ελεγχθεί η επαγόμενη δευτεροπαθής ανεπάρκεια έτερων οργάνων και
- ✓ να ευοδωθεί η αναγεννητική ικανότητα του ήπατος

Κρίσιμος χρόνος: ημέρες, εβδομάδες έως λίγοι μήνες

➤ Τα φυσιολογικά ηπατοκύτταρα έχουν την δυνατότητα να αλλάζουν λειτουργικά την προτεραιότητα τους (synthesis/detoxification)

➤ Ακόμη και η μερική υποστήριξη της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να έχει δραματική επίδραση στην έκβαση της ηπατοπάθειας

Μεταμόσχευση?

Λιτόσηση?

Αντιμετώπιση ALF/ ACLF

1. Καθιερωμένη ιατρική πρακτική {Standard medical therapy (SMT)}
2. Συστήματα εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας (Extracorporeal Liver Support Systems, ECLS)= όλα τα συστήματα εξωσωματικής κυκλοφορίας του αίματος

Η επιλογή του ECLS *ιδανικά* θα πρέπει να διασφαλίζει την μεταβολική και εκκριτική λειτουργία του ήπατος, να αντικαθιστά την συνθετική του λειτουργία και να μειώνει τη ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος

- Ακριβή
- Επεμβατική
- Θεραπεία διάσωσης ή ηρωική

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[☆]

European Association for the Study of the Liver*

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**).

ASFA Category I indications for therapeutic plasma exchange (first-line therapy based on strong research evidence)

| Speciality | Condition |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neurology | Acute Guillain-Barré syndrome |
| | Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy |
| | Myasthenia gravis |
| | Polyneuropathy associated with paraproteinaemias |
| Haematology | PANDAS ^a |
| | Thrombotic thrombocytopenic purpura |
| | Atypical haemolytic uraemic syndrome (autoantibody to factor H) |
| | Hyperviscosity syndromes (paraproteinaemias) |
| | Severe/symptomatic cryoglobulinaemia |
| Renal | Goodpasture's syndrome (anti-glomerular basement membrane antibodies) |
| | Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis |
| | Recurrent focal segmental glomerular sclerosis |
| | Antibody-mediated renal transplant rejection |
| Metabolic | Familial hypercholesterolaemia (homozygous) |
| | Fulminant Wilson's disease |

^a Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection.

Categ.II indications (established second-line therapy)

| Speciality | Condition |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Neurology | Lambert-Eaton myasthenic syndrome |
| | Acute exacerbation of multiple sclerosis |
| | Chronic focal encephalitis |
| | Neuromyelitis optica |
| Haematology | ABO-incompatible haemopoietic stem cell transplantation |
| | Pure red cell aplasia |
| | Life-threatening cold agglutinin disease |
| Immunological | Atypical haemolytic uraemic syndrome (complement factor gene mutations) |
| | Myeloma with cast nephropathy |
| | Red cell alloimmunisation in pregnancy |
| Metabolic | Catastrophic antiphospholipid syndrome |
| | Cerebral systemic lupus erythematosus (SLE) |
| | Refsum's disease |

Πλασμαφαίρεση στην ALF

Καθιερωμένη θεραπεία σε νοσήματα ανοσολογικής «αρχής»

- Αφαιρεί τις κυττοκίνες και τα μόρια προσκόλλησης από το πλάσμα, αντικαθιστά τους παράγοντες πήξης και επάγει την τροποποίηση του ανοσιακού συστήματος μειώνοντας την εμφάνιση ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων
- Βελτιώνει την ηπατική βιοχημεία
- Μειώνει την ενδοκράνια πίεση

Kondrup et al, Int J Artif Organs 1992

Nakamura T et al, Blood Purif 2000

Larsen FS et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 1995

Larsen FS et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 1996

Clemmesen JO et al, Am J Gastroenterol 2001

High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial

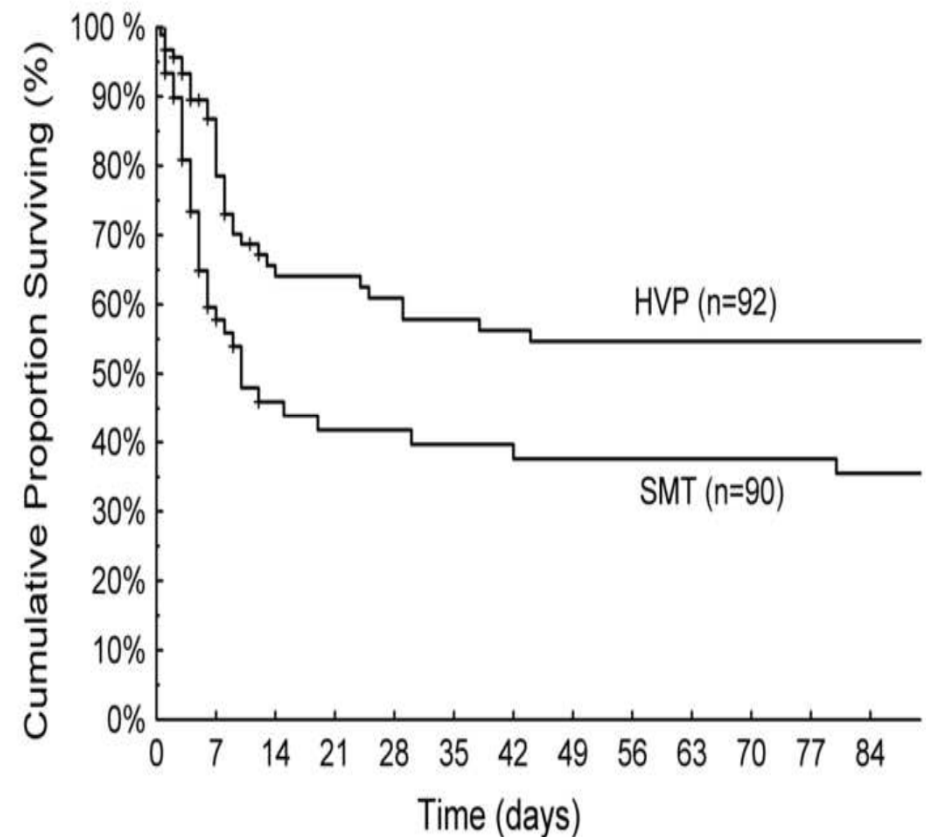
Larsen FS, Wendon J, Journal of Hepatology 2015

- ✓ Ασφαλής, χωρίς διαφορά από την SMT στις παρενέργειες/επιπλοκές
- ✓ Βελτίωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και μείωση των αναγκών σε αγγειοσυσπαστικά φάρμακα
- ✓ Αύξηση της απομάκρυνσης των παραγώγων του αζώτου
- ✓ Τροποποίηση της προφλεγμονώδους "καταιγίδας" και περιορισμός της φλεγμονώδους απόκρισης
- ✓ Δίνει στο ήπαρ χρόνο για επιτύχει την ομοιόσταση και να αναγεννηθεί (βελτίωση MELD, SOFA score)

High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial

Larsen FS, Wendon J, Journal of Hepatology 2015

- Βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που δεν μεταμοσχεύθηκαν και εκείνων με κακή πρόγνωση που δεν εντάχθηκαν στην λίστα MTX λόγω συννοσηροτήτων
- 58,7% επιβίωση έναντι του 47,8% SMT



Άλλες ενδείξεις πλασμαφαίρεσης σε ηπατοπάθεια ????

Role of plasmapheresis in the treatment of **severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis**: Case reports

Heathcote J, Can J Gastroenterol 2008

Role of plasmapheresis in **PBC**

Cohen LB et al, Gut 1985

Plasmapheresis for the treatment of **intrahepatic cholestasis of pregnancy** refractory to medical treatment

Warren JE et al, Am J Obstet Gynecol 2005

Successful Management of **Sickle Cell Intrahepatic Cholestasis** with Combined Use of Exchange Transfusion and Single-Pass Albumin Dialysis: A Case Report

Papadopoulos V, Mpellou A, Anna Kioumi et al, Open Journal of Blood Diseases, 2013

Διαφάνεια 20

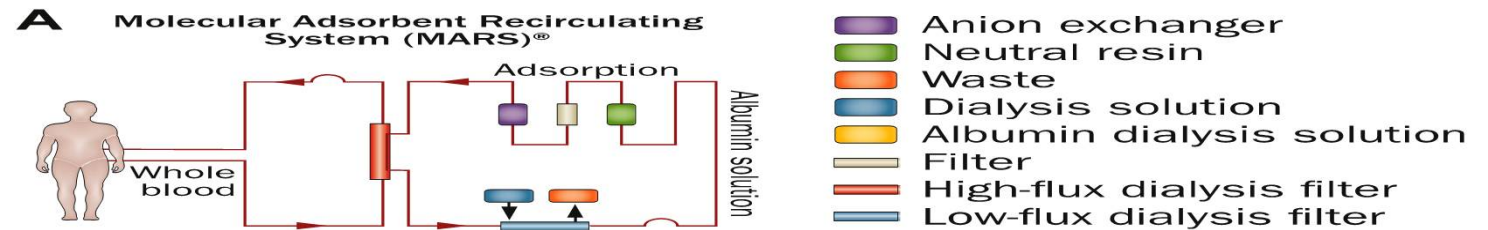
Office [6]1 exchange of 8-12 or 15% of ideal body weight with fresh frozen plasma
Microsoft Office User; 9/12/2018

MARS (molecular-absorbing recirculating system),
μοριακό σύστημα προσρόφησης και ανακύκλωσης

Dialysis against a Recycled Albumin Solution Enables the Removal of
Albumin-Bound Toxins

J. Stange et al, Artificial Organs 1993

MARS



- Αποτελείται από τρία διαφορετικά κυκλώματα (blood-albumin-renal).
- Το αίμα περνά μέσω μίας ημιδιαπερατής high-flux μεμβράνης με υψηλή εκλεκτικότητα και μικρούς πόρους (μοριακό βάρος <math>< 50 \text{ kDa}</math>) εμποτισμένης με αλβουμίνη, με το διάλυμα αιμοκάθαρσης να είναι 600ml ανθρώπινης αλβουμίνης 20%
- Οι συνδεδεμένες με την αλβουμίνη τοξίνες μεταφέρονται στα μόρια αλβουμίνης της μεμβράνης λόγω υψηλότερης συγγένειας
- Ακολούθως, το διάλυμα της αλβουμίνης περνά μέσω μίας low-flux μεμβράνης με ένα κλασσικό κύκλωμα αιμοκάθαρσης (ενσωματωμένο με "riggy-backing") για να απομακρύνει τις υδατοδιαλυτές ουσίες και να ρυθμίσει την οξεοβασική ισορροπία
- Τελικά, το διάλυμα της μερικώς καθαρμένης αλβουμίνης περνά μέσω 2 φίλτρων προσρόφησης τα οποία περιέχουν ενεργοποιημένο άνθρακα και ρητίνη-ανταλλαγής ανιόντων τα οποία αφαιρούν τις τοξίνες που είναι συνδεδεμένες με αυτή
- Η «καθαρμένη» αλβουμίνη χρησιμοποιείται εκ νέου
- Δεν αφαιρούνται μεγάλα μόρια (π.χ. ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες)

Αποτελέσματα MARS

- Βελτιώνει αιμοδυναμικές παραμέτρους σε συστηματική και εγκεφαλική κυκλοφορία
- Βελτιώνει την εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με ALF

Karvellas CJ et al, Crit Care 2007

Lai WK et al, Intensive Care Med 2005

Schmidt LE et al, Liver Transplant 2003

Kantola T et al, Transpl Int 2008

- Χωρίς όφελος στην επιβίωση
 - 1) ACLF (RELIEF)

Banares R et al, Hepatology 2013

- 2) ALF (FULMAR)

Saliba F et al, Ann Intern Med 2013

Artificial liver support systems: what is new over the last decade?

Juan José García Martínez^{1,2*} and Karim Bendjelid^{1,2,3}

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 | Improvement in HE* | No significant differences in subgroups (by age or MARS number sessions) | 2 |
| | | | | No statistically significant reduction in overall mortality | Safety data no meta-analyzed | |
| Cisneros-Garza et al. [60] | 2014 | Uncontrolled, retrospective | 70 | Improvement in HE* | Patients with cholestasis disease were included. MARS associated with improved itching | 3 |
| Tsiptotis et al. [53] | 2015 | Meta-analysis | 10 RCT | Improvement in HE* | No significant differences in subgroups (by number of sessions or type of albumin dialysis technique) | 2 |
| | | | | No statistically significant reduction in overall mortality | 3 trials used Prometheus | |
| Guo-Lin He et al. [55] | 2015 | Systematic review | 10 RCT | Reduction in mortality in ALF** | Independent meta-analysis for trials including patients with ALF or AoCLF | 2 |
| | | | | No statistically significant reduction in mortality in AoCLF | Very few patients with ALF included | |

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

* $p < 0.01$

** $p < 0.05$

Άλλες εφαρμογές MARS ????

Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of **intractable pruritus** in patients with **primary biliary cirrhosis**

Rodes J, Am J Gastroenterol 2004

Acute fatty liver of pregnancy and molecular adsorbent recirculating system (MARS)-therapy: A case report

NAEYER S et al, The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, August 2008

Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in **acute liver injury and graft dysfunction**: Results from a case-control study.

Gerth HU, PLoSOne, April 2017

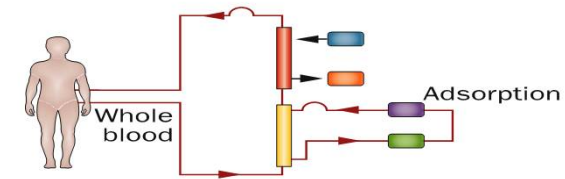
Σύστημα Προμηθείας (Fractionated Plasma Separation and Adsorption system–FPSA)

Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances.

Falkenhagen D et al, Artif Organs Jan 1999

Σύστημα Προμηθείας Fractionated (FPSA-Plasma Separation and Adsorption system)

B Fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus)[®]



- Anion exchanger
- Neutral resin
- Waste
- Dialysis solution
- Albumin dialysis solution
- Filter
- High-flux dialysis filter
- Low-flux dialysis filter

- Χρησιμοποιεί την ενδογενή αλβουμίνη του ασθενή
- το πλάσμα του ασθενή κλασματοποιείται και ακολούθως προωθείται μέσω μίας μεμβράνης διαπερατής από την αλβουμίνη (φίλτρο AlbuFlow filter, μοριακό βάρος 250 kDa) σε ένα κύκλωμα FPSA αλβουμίνης
- Η ενδογενής αλβουμίνη και οι πρωτεΐνες του ορού μέσω αυτής της μεμβράνης οδηγούνται σε μία ουδέτερη ρητίνη προσρόφησης (Prometh 01) και μια στήλη ανταλλαγής ανιόντων (Prometh 02)
- Το κλάσμα του πλάσματος που είναι πλούσιο σε αλβουμίνη επιστρέφει στο κλασικό κύκλωμα και ακολουθεί κλασική high-flux αιμοκάθαρση πριν να επιστραφεί στον ασθενή

Σύστημα Προμηθείας (FPSA- Fractionated Plasma Separation and Adsorption system)

- ✓ Σημαντική μείωση αμμωνίας, χολερυθρίνης, τρανσαμινασών, ουρίας και κρεατινίνης
- ✓ Μείωση όλων των αμινοξέων που έχουν ενοχοποιηθεί για ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- ✓ Μείωση CRP, PCT, αυξητικού παράγοντα ηπατοκυττάρων, κυττοκινών

Rifai et al, Gastroenterology 2012

Rifai K et, Artif Organs 2010

Nissen Bjerring PJH et al, J Hepatol 2012

- ❖ Βελτίωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας
- ❖ Απουσία βελτίωσης στην επιβίωση

HELIOS study Kribben A et al, Gastroenterology 2012

Evenepoel P et al, Artif Organs 2006

Artificial liver support systems: what is new over the last decade?

Juan José García Martínez^{1,2*} and Karim Bendjelid^{1,2,3}

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

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Effects of Fractionated Plasma Separation and Adsorption on Survival in Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure

ANDREAS KRIBBEN,^{*} GUIDO GERKEN,[‡] SEBASTIAN HAAG,[‡] STEFAN HERGET-ROSENTHAL,^{*} ULRICH TREICHEL,[‡] CHRISTOPH BETZ,[§] CHRISTOPH SAPPAZIN,^{||} ERIC HOSTE,[¶] HANS VAN VLIERBERGHE,[¶] ANGELS ESCORSELL,^{*} CARSTEN HAFFER,^{**} OLIVER SCHREINER,^{††} PETER R. GALLE,^{††} ELENA MANCINI,^{§§} PAOLO CARACENI,^{||} CONSTANTINE J. KARVELLAS,^{¶¶} HERMANN SALMHOFER,^{**} MLADEN KNOTEK,^{***} PERE GINÉS,^{*} JUSTYNA KOZIK-JAROMIN,^{†††} KINAN RIFAI,^{§§§} and the HELIOS Study Group^{§§§}

HELIOS Study

GASTROENTEROLOGY 2012;142:782-789

MELD>30: 48% versus 5%

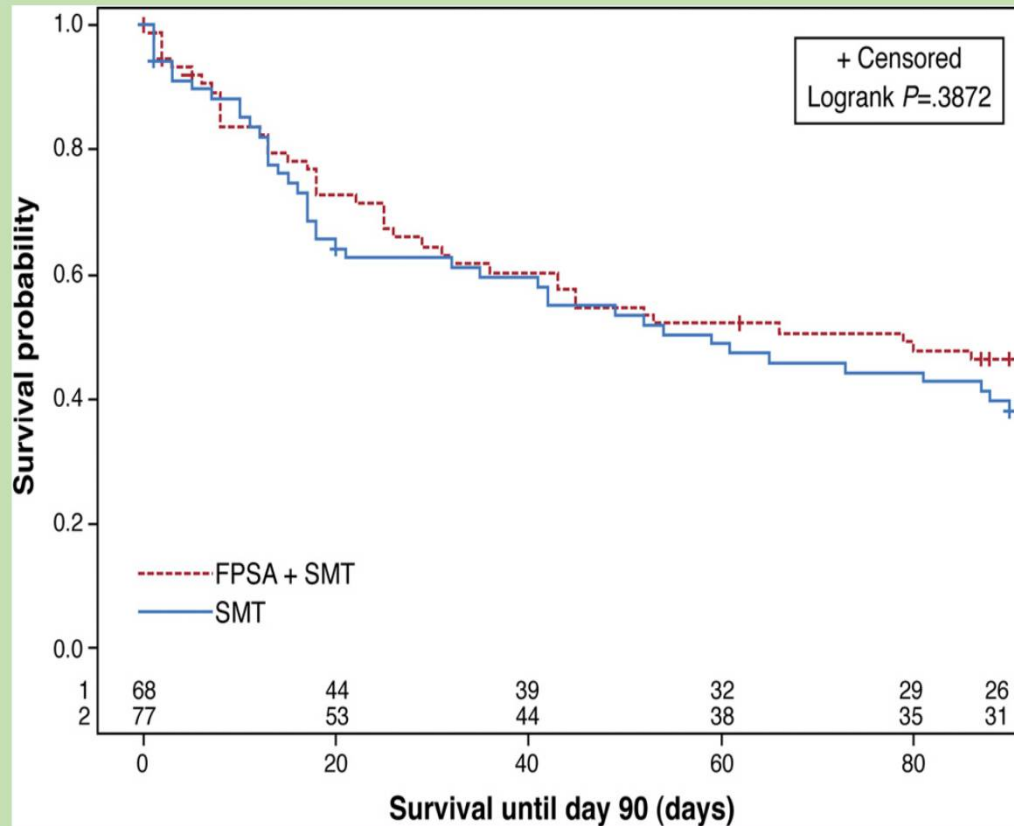
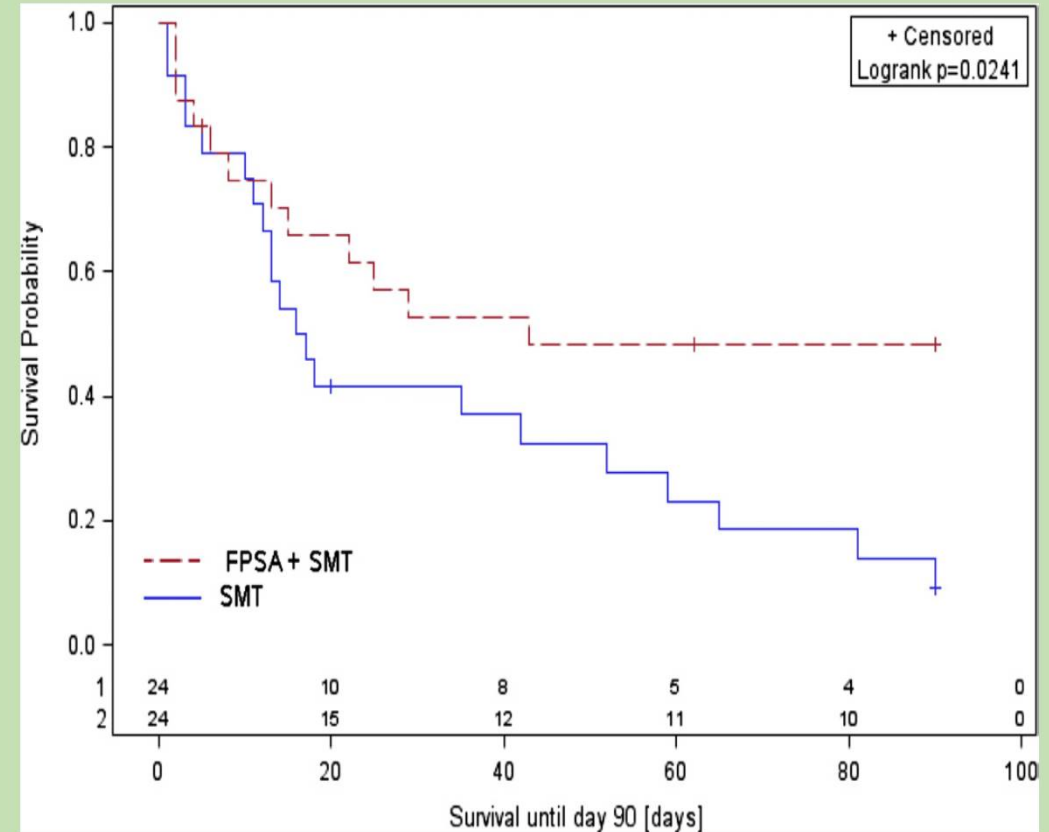


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve; ITT population



Supplementary Figure 2. Kaplan-Meier survival curve; patients with MELD score greater than 30.

Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD)

➤ Πρώτη αναφορά 1999

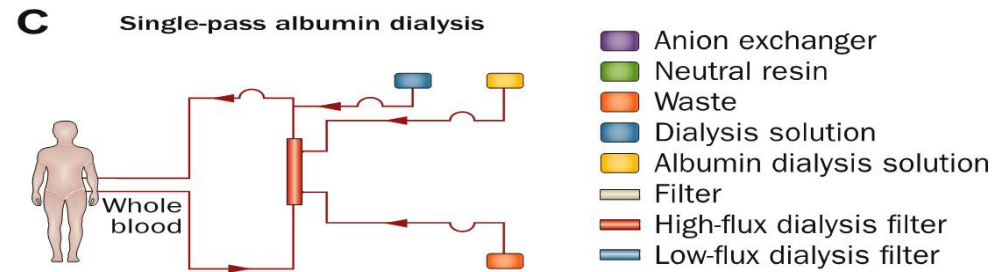
➤ Η απλούστερη μορφή εξωσωματικής υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας, μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις ΜΕΘ.

➤ Κλασικό CRRT κύκλωμα χωρίς την ανάγκη επιπρόσθετων φίλτρων

➤ Το αίμα έρχεται σε επαφή με ένα διάλυμα 4,4% αλβουμίνης διαμέσω μιας high-flux μεμβράνης υψηλής διαπερατότητας

➤ Το διάλυμα της αλβουμίνης απορρίπτεται (σε αντίθεση με το MARS)

➤ Δεν έχει καθορισθεί ακόμη η βέλτιστη περιεκτικότητα του διαλύματος σε αλβουμίνη και η ροή του διαλύματος



Seige M et al, Transpl Proc 1999

Churchwell Mdet al, Nephrol Dial Transpl 2009

Benyoub K et al, Ther Apheresis Dial 2011

Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD)

- >10πλάσια μείωση στην χολερυθρίνη σε σχέση με την κλασσική αιμοκάθαρση
- Άνγωστη επίδραση στην αφαίρεση θρεπτικών στοιχείων και φαρμάκων
- Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες με την SMT

➤ Χωρίς βελτίωση της θνητότητας σε ALF λόγω παρακεταμόλης

Karvellas CJ et al, Blood Purif 2009

➤ (σύγκριση με MARS) παρόμοια μείωση χολερυθρίνης, όχι όμως και χολικών οξέων, κρεατινίνης και ουρίας

Sponholz C et al, Crit Care 2016

Προβληματισμοί ...

- Η ενδογενής αλβουμίνη έχει μειονεκτήματα:
 - 1) μειωμένη σύνθεση
 - 2) αυξημένο «υδρόφοβο» τοξικό φορτίο λόγω μειωμένης ηπατικής κάθαρσης
- Η εξωγενής εμπορικά διαθέσιμη ανθρώπιος αλβουμίνη ενδεχομένως συμβάλει στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια και την αγγειοδιαστολή (octanoate, N-acetyltryptophane).
- Έλλειψη ικανοποιητικών μεθόδων παρακολούθησης της πήξης και της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων στους βαρέως πάσχοντες ηπατοπαθείς

Bioartificial Extracorporeal Liver Support

(Βιοσυνθετικά συστήματα εξωσωματικής υποστήριξης ηπατικής λειτουργίας)

- Ενσωματώνουν ηπατοκύτταρα από διάφορες πηγές για να προσεγγίσουν την απομάκρυνση των τοξικών ουσιών και την συνθετική λειτουργία του ήπατος (σύνθεση πρωτεϊνών, γλυκονεογένεση)
- Κύτταρα ηπατοβλαστώματος ή χοίρεια

Προβλήματα...

- ❖ Μικρή αναγεννητική ικανότητα in vitro
- ❖ Απώλεια λειτουργικής ικανότητας όταν αλληλεπιδρούν με άλλα κύτταρα στις κυτταροκαλλιέργειες
- ❖ Αδυναμία αναπαραγωγής της ιστολογικής δομής του ήπατος

Μέθοδοι θεραπευτικής αφαίρεσης και ήπαρ.....

- «γέφυρα» για μεταμόσχευση ή ανάρρωση σε βαρέος πάσχοντες ασθενείς
- Μειώνουν την χολερυθρίνη και βελτιώνουν την εγκεφαλοπάθεια

*Όμως, **δεν** έχει αποδειχθεί ισχυρή συσχέτιση με τη βελτίωση της επιβίωσης.....*

- Σημαντικές ιδιαιτερότητες όσον αφορά στη νεφρική λειτουργία, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και τον πηκτικό μηχανισμό (δυσχέρεια προσδιορισμού MELD score)
- Δυσχερής η διάκριση ανάρρωσης/αναγέννησης από την εργαστηριακή βελτίωση λόγω της ECLS μεθόδου. Από αυτό όμως εξαρτάται η ένταξη στη λίστα MTX ή όχι
- Ανάγκη τυχαιοποιημένων μελετών σε όμοιους πληθυσμούς ασθενών με όμοια SMT





ASFA choosing wisely 2018

1

Do not place a central venous catheter if peripheral vein access is a safe and effective option.

For most adult patients and donors, peripheral venous access is the safest, quickest and most easily achievable route for performing a limited number of apheresis procedures. Avoiding a central venous catheter reduces the risk of harm.

2

Do not routinely use plasma as replacement fluid for therapeutic plasma exchange unless there is a clear indication to replete a plasma component.

Plasma is a limited resource with added concern for potential transmission of infectious agents and transfusion reactions. Albumin is an effective replacement fluid for therapeutic plasma exchange and is a safe alternative to plasma when a pathogenic protein or solute is removed without the need to replete any plasma component.

3

Do not continue simple transfusions in patients with stroke from sickle cell disease who have iron overload, if red blood cell exchange is available.

Stroke is a common cause of serious morbidity in children and mortality in adults with sickle cell disease. Exchange transfusion is a more effective method than simple transfusions to prevent both recurrent strokes and the complications of iron overload.

4

Do not routinely monitor coagulation tests during a course of therapeutic plasma exchange, unless the procedure is performed daily.

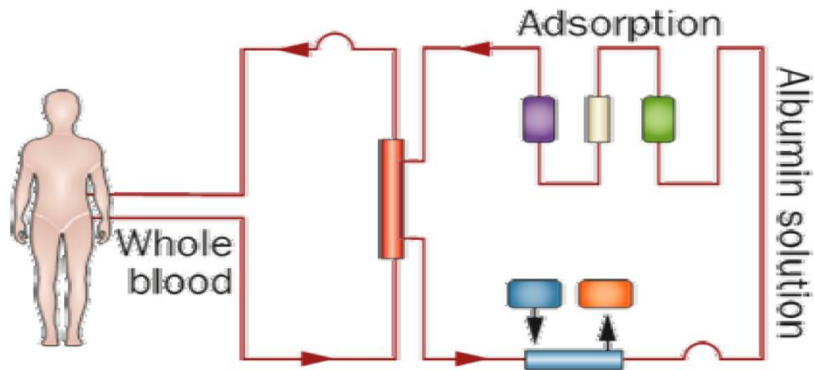
For most indications, therapeutic plasma exchange can be performed on an intermittent schedule using clotting factor deficient replacement fluid without the need for routine monitoring of the patient's hemostasis status. Daily treatments significantly reduce clotting factors; therefore, coagulation testing may be appropriate.

5

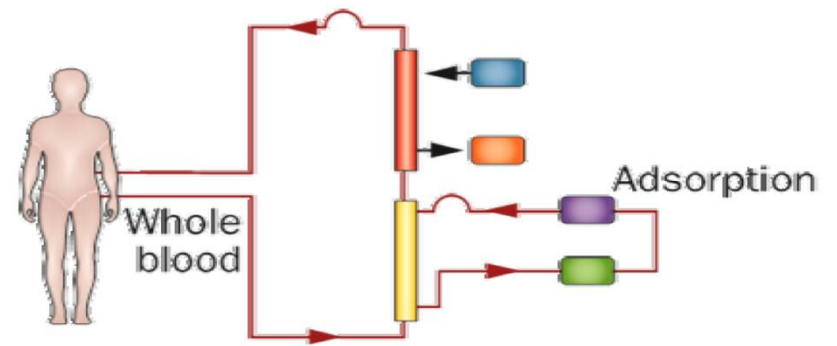
Do not routinely continue a series of apheresis procedures without a predefined objective goal, and stop the series if it is apparent that the goal cannot be reached or adverse effects outweigh potential benefits.

Apheresis procedures are performed sequentially until a predefined objective goal is reached. When the goal is either achieved or is determined to be unreachable the burden and potential adverse effects of performing additional procedures outweighs the potential benefits.

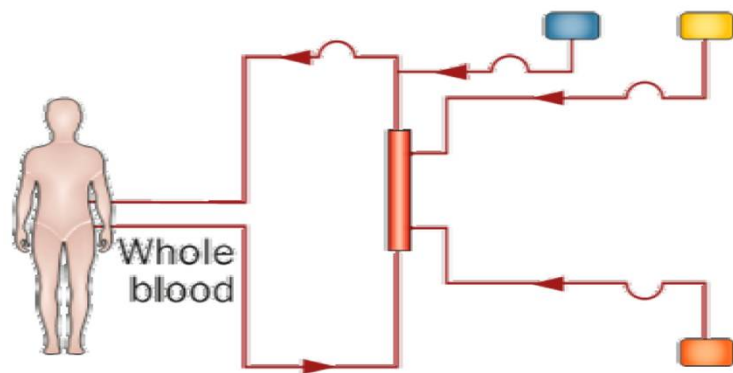
A Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)[®]



B Fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus)[®]



C Single-pass albumin dialysis



-  Anion exchanger
-  Neutral resin
-  Waste
-  Dialysis solution
-  Albumin dialysis solution
-  Filter
-  High-flux dialysis filter
-  Low-flux dialysis filter

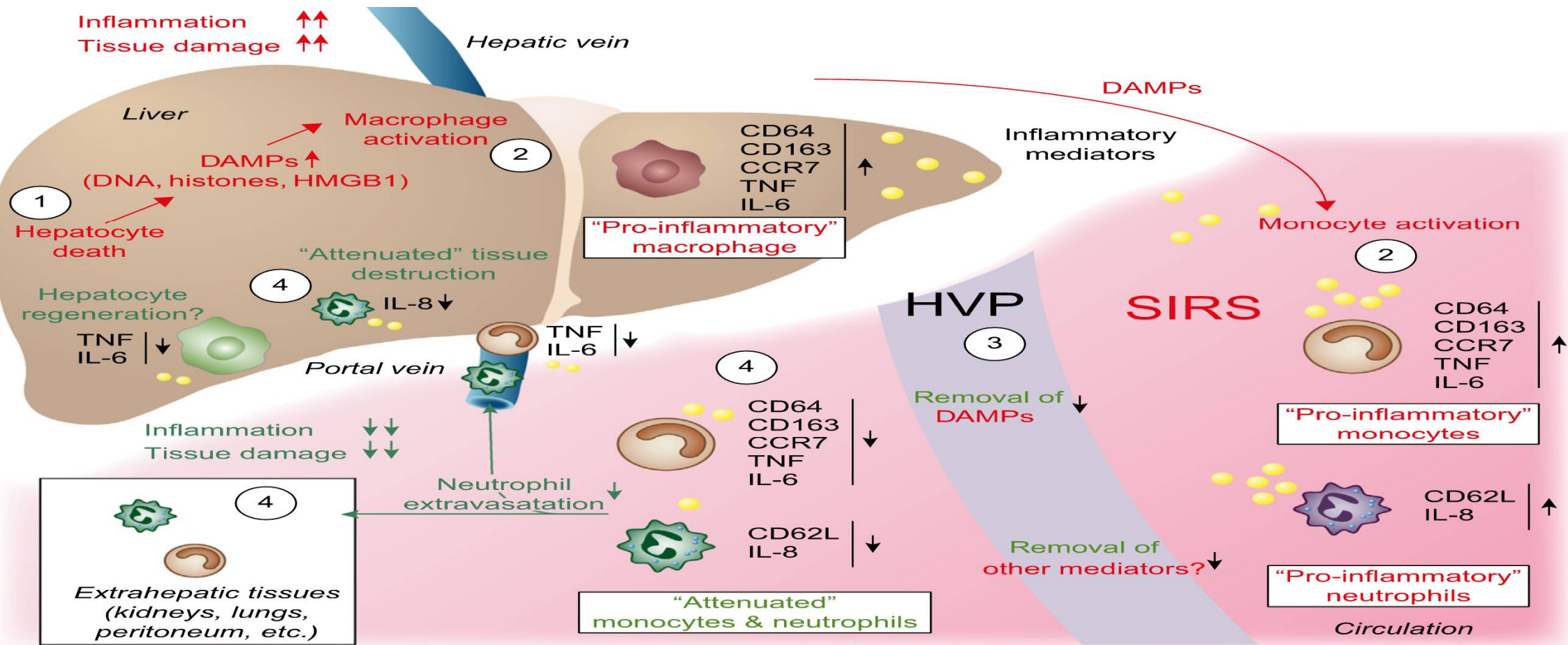


Fig. 4. Modulation of innate immune cells following high-volume plasma exchange HVP. In (A)–(E) HVP is termed TPE. (A) Circulating histone-associated DNA levels are reduced following HVP (n = 12 HVP- vs. n = 7 no HVP patients; mU/ml). (B) LPS-induced pro-inflammatory cytokine production by monocytes is reduced following HVP (HVP n = 20; no HVP n = 11; early HVP [<48 h following admission] n = 8; late HVP [>48 h following admission] n = 12; MFI, mean fluorescence intensity). (C) Expression of monocyte activation markers (CD163, CD64, CCR7) is reduced following HVP (HVP n = 16; no HVP n = 8; MFI); Numbers of monocytes ($\times 10^9/L$) and rate of apoptosis (Annexin, MFI) remain unchanged. (D) Neutrophil IL-8 production is reduced following HVP (HVP n = 16, no HVP n = 8; % of neutrophils). (E) Expression of L-selectin is reduced on neutrophils (MFI), number of neutrophils is unchanged ($\times 10^9/L$). Wilcoxon tests; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. (F) Proposed model for how HVP dampens tissue innate immune responses: Hepatocyte death in ALF triggers release of DAMPs that activate innate immune cells in the liver and the circulation, and subsequently leads to tissue inflammation and SIRS. HVP leads to a reduction of circulatory DAMPs and to an attenuation of the pro-inflammatory profile of innate immune cells, conferring reduced tissue destructive capabilities.

Adverse events in apheresis: An update of the WAA registry data Transfusion and Apheresis Science, 2016

- Hypotension a drop in systolic blood pressure of more than 40 mmHg or below 90 mmHg.
- More AEs occurred during the first procedures versus subsequent (8.4 and 5.5%, respectively).
- mild 2.4% (due to access 54%, device 7%, hypotension 15%, tingling 8%),
- moderate 3% (tingling 58%, urticaria 15%, hypotension 10%, nausea 3%),
- severe 0.4% (syncope/hypotension 32%, urticaria 17%, chills/fever 8%, arrhythmia/asystole 4.5%, nausea/vomiting 4%).
- Hypotension was most common if albumin was used as the replacement fluid, and urticaria when plasma was used.
- Arrhythmia occurred to similar extents when using plasma or albumin as replacement.
- In 64% of procedures with bronchospasm, plasma was part of the replacement fluid used

EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[☆]

European Association for the Study of the Liver*

Table 11. (A) Acute Liver Failure Poor Prognosis Criteria in use for selection of candidates for Liver Transplantation. (B) Criteria for emergency liver transplantation.

| A | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| Factor | Clichy [323] | Kings College [321] | Japanese [6] |
| Age [†] | + | + | + |
| Aetiology | – | + | – |
| Encephalopathy [†] | + | + | + |
| Bilirubin* | – | ± | + |
| Coagulopathy [†] | + | + | + |
| B | | | |
| King's College criteria | | | |
| ALF due to paracetamol | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Arterial pH <7.3 after resuscitation and >24 h since ingestion • Lactate >3 mmol/L or • The 3 following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatic encephalopathy >grade 3 ○ Serum creatinine >300 µmol/L ○ INR >6.5 | | | |
| ALF not due to paracetamol | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • INR >6.5 or • 3 out of 5 following criteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aetiology: indeterminate aetiology hepatitis, drug-induced hepatitis ○ Age <10 years or >40 years ○ Interval jaundice-encephalopathy >7 days ○ Bilirubin >300 µmol/L ○ INR >3.5 | | | |
| Beaujon-Paul Brousse criteria (Clichy) | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Confusion or coma (hepatic encephalopathy stage 3 or 4) • Factor V <20% of normal if age <30 year or • Factor V <30% if age >30 year | | | |

[†] Factors common to all prognostic models.

* Bilirubin not included in paracetamol criteria.

Προτεινόμενα calculators από την ΕΕΜΗ

https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator (Cystatin C has been proposed as an alternative marker to assess kidney function because it is produced by all nucleated cells, is cleared primarily by glomerular filtration, and its blood level is not affected by age, sex, muscle mass, or bilirubin level. However, lack of widespread availability and concerns regarding assay variation with drugs such as calcineurin inhibitors (CNIs) and corticosteroids have limited the application of cystatin C measurement in assessing kidney function in cirrhotic patients. Using cystatin C–based formulas to assess kidney function in cirrhotic patients also has yielded mixed results.)

<http://rfh-cirrhosis-gfr.ucl.ac.uk>

The CKD-EPI creatinine equation offers no advantage compared to the MDRD Study equation in cirrhotic patients.

Διαταραχή πήξης από EASL

- Hemostasis is the result of a complex interaction between procoagulant, anticoagulant, and fibrinolytic proteins, many of which may be affected by liver failure and, further- more, ECLS.³⁷
- Theoretically, less selective systems, such as Prometheus, potentially are at a higher risk than MARS due to the larger pore size of filters used. Furthermore, some artificial ECLS circuits require heparin³⁸ or citrate for anticoagulation.³⁹
- Faybik and colleagues⁴⁰ described 33 patients undergoing 61 MARS treatments (15 with ALF, 15 with ACLF, and 3 with allograft dysfunction post-transplant).
- Although there was a statistically significant decrease in platelets and fibrinogen, platelet function as measured by thromboelastography was unaffected.
- Nonetheless, larger randomized controlled studies of MARS, Prometheus, and HVP in ALF and ACLF have not shown a significant increase in adverse events, including bleeding, over SMT.^{21,26–28}