

6. Rittler P, Ketscher C, Inthorn D et al. Use of molecular adsorbent recycling system in the treatment of postoperative hepatic failure and septic multiple organ dysfunction – preliminary results. *Liver International* 2004;24:136-141.
7. Khuroo MS, Farahat KLC. Molecular Adsorbent Recirculating System for Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure: a meta-analysis. *Liver Transplantation* 2004;10(9):1099-1106.
8. Novelli G, Rossi M, Pretagostini M et al. One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS. *Transplant Proc.* 2005; 37(6):2557-9.
9. Laleman W, Wilmer A, Evenepoel P et al. Review article: non-biological liver support in liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 23, 351-363.
10. Skwarek A, Grodzicki M, Nyckowski P et al. The use Prometheus FPSA system in the treatment of acute liver failure: preliminary results. *Transplant Proc.* 2006;38(1):209-11.
11. Rifai K, Ernst T, Kretschmer U et al. The Prometheus Device for Extracorporeal Support of Combined Liver and Renal Failure. *Blood Purif* 2005;23:298-302.
12. Santoro A, Faenza S, Mancini E, et al. Prometheus System: a Technological Support in Liver Failure. *Transplant Proc.* 2006; 38:1078-1082.
13. Rifai K, Manns MP. Review article: Clinical Experience with Prometheus. *Ther Apher Dial.* 2006;10(2):132-137.

### **Calitatea evidentei aflata la baza recomandarii**

I: Studii controlate randomizate

II-A: Studii controlate fara randomizare

II-B: Studii de cohorta sau studii analitice case-control

II-C: experimente necontrolate, raportari multiple

III: Opinii ale unor autoritati recunoscute, epidemiologie descriptiva

## **Ghid de terapii suportive hepatice**

### **1. Definitie**

*Dializa hepatica **reprezinta** o metoda de tratament **extracorporeal** suportiv hepatic **utilizata** la pacientii cu insuficienta hepatica, care suplineste functia de detoxifiere a ficatului, prin epurarea selectiva a toxinelor legate de albumina si a celor solubile in apa, permitand astfel regenerarea ficatului, mentinerea parametrilor clinico-biologici si cresterea supravietuirii pacientilor.*

### **2. Introducere**

In insuficienta hepatica, acumularea de toxine s-a dovedit a fi principalul mecanism responsabil pentru dezvoltarea disfunctiei multiple de organ: encefalopatie hepatica, edem cerebral, renala si circulatie hiperdinamica cu hipotensiune.

Dializa hepatica a fost introdusa in Romania incepand din anul 2000, in prezent utilizandu-se doua sisteme de dializa hepatica:

**- Dializa cu albumina MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System)**

- Sistemul de plasmaseparare fractionata si absorbtie Prometheus

**2.1. Descrierea tehnicii de dializa**

**2.1.1. Dializa cu albumina MARS** este o tehnica de hemodializa extinsa care combina epurarea selectiva a toxinelor legate de albumina care se acumuleaza in insuficienta hepatica cu indepartarea toxinelor solubile in apa. Sistemul MARS utilizeaza o solutie de albumina umana 20% ca dializant si un dializor cu membrana de polisulfona semipermeabila. Prin contactul cu polimerii membranei albumina dobandeste o capacitate sporita de legare a toxinelor. Sangele pacientului intra in contact cu solutia de albumina prin intermediul membranei si toxinele legate de albumina serica traverseaza membrana si intra în dializant, transferul facandu-se in sensul gradientului de concentratie existent intre compartimentul sanguin si solutia de albumina. Detoxifierea solutiei de albumina se face on-line, cu ajutorul a doua cartuse adsorbante (un cartus schimbator anionic si un cartus de carbune activat) si un dializor ce epureaza toxinele solubile in apa, dupa care albumina

**8.2. Indicatii pentru Prometheus:**

- insuficienta hepatica hipoxica dupa soc cardiogen (evidenta IIC)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de 6 ore minim 2 sedinte/pacient.

**9. Siguranta**

Complicatiile asociate cu aceste proceduri sunt similare cu cele ale sistemelor extracorporeale de epurare aplicate la pacienti critici. Trombocitopenia si coagulopatia pot fi exacerbate de utilizarea sistemului extracorporeal.

**10. Alte comentarii**

Trebuie subliniat numarul mic de studii randomizate, heterogenitatea grupurilor de pacienti si lipsa criteriilor clare de selectie, care fac dificila aprecierea eficacitatii si indicatiilor dializei hepatice in tratamentul insuficientei hepatice.

**11. Bibliografie**

1. Sen S, Williams R, Jalan R. Emerging indications for albumin dialysis. Am J Gastroenterol. 2005;100:468-475.
2. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. MARS: a new treatment for hepatorenal failure. Liver Transplantation 2000; 6:277-286.
3. Heemann U, Treichel U, Look J et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. Hepatology 2002;36:949-958.
4. El Banayosy, L Kizner, Schueller V. et al. First use of the Molecular Adsorbent Recirculating System technique on patients with hypoxic liver failure after cardiogenic shock. ASAIO Journal 2004;50:332-337.
5. Pares A, Cisneros L, Salmeron JM et al. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2004;1105-1110.

## **7. Pruritul intractabil in colestaza intrahepatica**

### **7.1. Indicatii pentru dializa cu albumina MARS:**

- pruritul intractabil cu indicatie de transplant hepatic (evidenta IIC)

Protocol de tratament: 1-3 sedinte intermitente in zile consecutive de 8 ore, care pot fi repetate la 6 saptamani sau cateva luni.

### **7.2. Indicatii pentru Prometheus:**

- prurit sever in bolile hepatice cronice (evidenta IIC)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de 6 ore minim 2 sedinte/pacient.

## **8. Insuficienta hepatica secundara**

### **8.1. Indicatii pentru dializa cu albumina MARS:**

- insuficienta hepatica hipoxica dupa soc cardiogen (evidenta IIA)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de 8 ore sau tratament suportiv MARS continuu pentru pacientii care necesita ultrafiltrare continua sau pacienti instabili hemodinamic

- insuficienta hepatica postoperativa si sepsis cu insuficienta multipla de organe (evidenta IIC)

este recirculata, intrand din nou in contact cu sangele pacientului. Acest principiu permite aplicarea tuturor optiunilor terapeutice ale hemodializei, ca si substituirea functiei de detoxifiere a ficatului.

**2.1.2. Sistemul Prometheus** este alcatuit dintr-un circuit de sange la nivelul caruia doua filtre realizeaza o epurare a toxinelor solubile in apa, apoi o plasmaseparare fractionata, componentele celulare si macromoleculele separandu-se de albumina si solventii cu greutate moleculara sub 250 kDa. Solutia de albumina autologa traverseaza apoi un filtru din rasini neutre cu afinitate crescuta pentru acizi biliari, aminoacizi aromatici si fenoli si un filtru de rasini schimbatoare de anioni care indeparteaza bilirubina neconjugata. Dupa contactul cu filtrele absorbante, solutia de albumina se reintregeste cu celelalte componente sangvine.

**2.2. Indicatiile** curente ale dializei hepatice sunt:

- decompensare acuta a unei boli hepatice cronice
- insuficienta hepatica acuta pe ficat anterior sanatos
- disfunctie de grefa posttransplant hepatic
- insuficienta hepatica acuta post chirurgie hepatica
- pruritul intractabil in colestaza
- insuficienta hepatica secundara

## **3. Indicatiile dializei hepatice in boli hepatice cronice**

**Insuficienta hepatica cronica** reprezinta declinul progresiv al functiilor ficatului la pacienti cu boala

hepatica cronică cunoscută și este frecvent asociată cu episoade intermitente de encefalopatie hepatică. Encefalopatia hepatică apare în ciroza de diverse etiologii și semnifică prezenta hipertensiunii portale și insuficiența hepatică avansată. Pacienții cu boala hepatică cronică cunoscută pot dezvolta **decompensări acute** ale funcției hepatice cauzate de evenimente precipitante cu potențial reversibil cum ar fi sepsisul, disfuncție renală, sângerare gastrointestinală, sau necroza hepatică acută suprainpusă determinate de alcool, medicamente, infecții virale sau ischemie. Pentru un management corect al pacientului este importantă distingerea factorilor precipitanți reversibili de progresia inexorabilă a insuficienței hepatice cronice.

În bolile hepatice cronice cu decompensare acută **obiectivele** terapiei suportive extracorporeale hepatice sunt **atingerea statusului predecompensare**, prelungirea supraviețuirii pacientului și stabilizarea lui pentru a realiza o **punte de legătură cu transplantul hepatic**.

### **3.1. Boala hepatică cronică cu decompensare acută complicată cu sindrom colestatic progresiv**

#### **3.1.1. Indicații pentru dializă cu albumină MARS:**

- hiperbilirubinemie progresivă cu bilirubina serică > 20 mg/dl, nonresponsivă la tratament standard timp de 3 zile (evidență I)

(evidență IIC)

Protocol de tratament: sedințe intermitente de dializă MARS de 8 ore sau tratament suportiv MARS continuu pentru pacienții care necesită ultrafiltrare continuă sau pacienți instabili hemodinamic.

#### **5.2. Indicații pentru Prometheus:**

- disfuncție de greață posttransplant hepatic (evidență IIC)

Protocol de tratament: sedințe intermitente de 6 ore minim 2 sedințe/pacient.

## **6. Insuficiența hepatică acută post chirurgie hepatică**

### **6.1. Indicații pentru dializă cu albumină MARS:**

- volum critic pentru ficatul restant postoperator (evidență IIC)

Protocol de tratament: sedințe intermitente de dializă MARS de 8 ore sau tratament suportiv MARS continuu pentru pacienții care necesită ultrafiltrare continuă sau pacienți instabili hemodinamic.

### **6.2. Indicații pentru Prometheus:**

- volum critic pentru ficatul restant postoperator (evidență IIC)

Protocol de tratament: sedințe intermitente de 6 ore minim 2 sedințe/pacient.

#### **4.3.1. Insuficienta hepatica acuta avand ca etiologie intoxicatia cu paracetamol:**

- pH arterial < 7.30
- sau lactat seric (arterial) > 3 mmol/l
- sau asocierea urmatoarelor trei criterii:
  - INR > 6,5 sau timpul de protrombina > 100 secunde
  - Creatinina serica > 3,4 mg/dl
  - Encefalopatie hepatica gradul 3 sau 4

#### **4.3.2. Insuficienta hepatica acuta de alta etiologie decat intoxicatia cu paracetamol:**

- INR > 6,5 sau timpul de protrombina > 100 secunde
- sau asocierea a trei din urmatoarele criterii:
  - Varsta < 10 ani sau > 40 ani
  - Intervalul dintre icter si encefalopatie > 7 zile
  - INR > 3,5 sau cresterea timpului de protrombina > 50 secunde
  - Etiologia medicamentoasa sau hepatita sero-negativa
  - Bilirubina serica > 17,5 mg/dl

### **5. Disfunctia de grefa post transplant hepatic**

#### **5.1. Indicatii pentru dializa cu albumina MARS:**

- insuficienta hepatica cu indicatie de retransplantare

Protocol de tratament: sedinte intermitente de dializa MARS de 6-8 ore, pana la scaderea bilirubinei serice sub 10 mg/dl si stabilizarea functiei hepatice, maxim 5 sedinte de dializa

#### **3.1.2. Indicatii pentru sistemul Prometheus**

- ciroza hepatica decompensata acut (evidenta IIC)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de minim 4 ore, 2 zile consecutiv

### **3.1. Boala hepatica cronica decompensata complicata cu disfunctie renala**

#### **3.2.1. Indicatii pentru dializa cu albumina MARS:**

- disfunctie renala progresiva (insuficienta renala prerrenal sau sindrom hepato-renal tip I) evidentiata de cresterea creatininei serice si oligurie, nonresponsiva la tratament standard timp de 3 zile (evidenta I)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de dializa MARS de 8 ore, pana la atingerea tinte terapeutice, maxim 5 sedinte de dializa

#### **3.2.2. Indicatii pentru Prometheus:**

- Boala hepatica cronica decompensata complicata cu disfunctie renala (sindrom hepato-renal) (evidenta IIB)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de minim 4 ore, 2 zile consecutiv.

### **3.1. Boala hepatica cronica complicata cu encefalopatie hepatica**

#### **3.3.1. Indicatii pentru dializa cu albumina MARS:**

- encefalopatie hepatica gradul III sau IV (evidenta I)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de dializa MARS de 8 ore, pana la remiterea sau ameliorarea encefalopatiei, maxim 5 sedinte de dializa.

#### **3.3.2. Indicatii pentru Prometheus:**

- ciroza hepatica decompensata acut (evidenta IIC)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de minim 4 ore, 2 zile consecutiv.

### **4. Indicatiile dializei hepatice in insuficienta hepatica acuta**

**Insuficienta hepatica acuta (IHA)** este un sindrom clinico-biologic complex caracterizat prin debutul acut al icterului si al tulburarilor neurologice la un pacient fara o boala hepatica preexistenta, urmat de tulburari metabolice, de coagulare, respiratorii, hemodinamice si susceptibilitate crescuta la infectii. Etiologia IHA este diversa si reprezinta un factor major in determinarea prognosticului si tratamentului.

In insuficienta hepatica acuta **obiectivele** utilizarii dializei hepatice sunt reprezentate de **prelungirea**

**supravietuirii pacientului si stabilizarea pana la efectuarea transplantului hepatic, rezolutia edemului cerebral, regenerarea hepatica si remiterea insuficientei hepatice acute.**

Cele mai frecvente cauze de IHA in care s-au aplicat terapiile suportive hepatice sunt: infectie acuta cu virusul hepatitic B, expunerea la anumite medicamente si toxine (**paracetamol, permanganat de potasiu, intoxicatie cu ciuperci, ecstasy, cocaina etc**), boala Wilson.

#### **4.1. Indicatii pentru dializa cu albumina MARS:**

- insuficienta hepatica acuta care indeplineste criteriile King's College Hospital de prognostic nefavorabil. (evidenta IIB)

Protocol de tratament: sedinte intermitente de dializa MARS de 8 ore sau tratament suportiv MARS continuu pentru pacientii care necesita ultrafiltrare continua sau pacienti instabili hemodinamic.

#### **4.2. Indicatii pentru Prometheus:**

- insuficienta hepatica acuta insuficienta hepatica acuta care indeplineste criteriile King's College Hospital de prognostic nefavorabil (evidenta II B)

**4.3. Criteriile King's College Hospital de prognostic nefavorabil sunt :**