

EVOLUZIONE DELLE METODICHE DI DEPURAZIONE EXTRA-CORPOREA: MARS (MOLECULAR ADSORBENT RECIRCULATING SYSTEM): TERAPIA SOSTITUTIVA DELLA FUNZIONE EPATICA E RENALE

R. Marangoni

U.O. di Epatologia, Ospedale S. Giuseppe, Milano

Development of extracorporeal blood purification methods: Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) for hepatic and renal function replacement

The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) clears the blood from catabolites that either occur free in the plasma water (through dialysis), such as uremic toxins and ammonia, or are bound by albumin, such as hepatic toxins. The latter are transferred from the albumin in the blood to the albumin circulating in a closed loop where toxins are removed by adsorption on resins (charcoal and ion-exchange resin). The efficacy of this extracorporeal blood purification method in the treatment of acute or acute-on-chronic liver failure (also associated with renal failure) has been demonstrated in numerous studies.

Fifty-one patients, 5 affected by acute liver failure and 46 by acute-on-chronic liver failure (8 of them with additional renal failure) were treated with MARS. The results demonstrated that the method, which effectively removes ammonia, bilirubin, bile acids and uremic toxins, reduces the blood concentration of these molecules. It thereby improves the patient's clinical condition and biochemical parameters including cholinesterase, alkaline phosphatase and prothrombin activity, eliminating, in addition, the drug-refractory pruritus that is a very frequent symptom in cholestatic liver disease. These results agree with those reported in the literature concerning the efficacy of MARS in the replacement of the detoxifying function of kidneys and liver. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S92-6)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Adsorption,
Dialysis,
MARS,
Replacement
of the liver
detoxifying
function

PAROLE CHIAVE:

Adsorbimento,
Dialisi,
MARS,
Terapia sostitutiva
della funzione
detossificante
del fegato

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Roberto Marangoni
Ospedale San Giuseppe
Via San Vittore, 12
20123 Milano
e-mail: rmarangoni@alice.it

INTRODUZIONE

L'insufficienza epatica sia acuta che acuta insorta su preesistente cronica è causa a tutt'oggi di elevata mortalità. Il venir meno delle funzioni detossificante, metabolica e regolatrice del fegato causa un grave quadro clinico che può comprendere insufficienza renale, encefalopatia epatica, edema cerebrale, severa ipotensione e suscettibilità alle infezioni il tutto culminante in un'insufficienza multiorgano (1, 2). Anche se la terapia risolutiva della grave insufficienza epatica rimane il trapianto d'organo, la disponibilità di un trattamento sostitutivo, temporaneo, della funzione del fegato è da considerarsi a tutti gli effetti una terapia salva-vita in

quanto: a) non sempre vi è una pronta disponibilità di un organo da trapiantare; b) non sempre, sia per mancanza d'organo che per condizioni cliniche del paziente, è possibile eseguire un trapianto. In tutti questi casi un supporto alla funzione epatica può mantenere in vita il paziente fino al trapianto oppure permettere il superamento della fase acuta e salvare la vita al paziente senza il ricorso al trapianto (3).

I fattori che causano il grave quadro clinico dell'insufficienza epatica non sono ancora stati ben delineati nella loro patogenicità. Ammonio, prodotti della degradazione proteica (aminoacidi aromatici, triptofano, indolo, mercaptani, fenolo) e benzodiazepine endogene, fra altri, sono implicati nell'insorgenza del-

l'encefalopatia epatica. L'ossido nitrico ed i prostanoidi sono ritenuti molto importanti nella patogenesi delle alterazioni circolatorie e renali, così come citochine ad azione pro-infiammatoria sembrano che abbiano una rilevante importanza nell'aumentare la permeabilità capillare e ridurre le resistenze vascolari periferiche; inoltre il rilevante aumento di bilirubina e acidi biliari pure concorre ad aggravare il quadro clinico (1).

Allo stato attuale non è stata ancora realizzata una terapia in grado di sostituire tutte le complesse funzioni del fegato applicabile con sicurezza e costanza di risultati nella pratica clinica. I bioreattori, dispositivi contenenti epatociti suini che dovrebbero rappresentare il trattamento sostitutivo ideale della funzione epatica presentano, sul piano pratico, diversi svantaggi: rischio di trasmissione di agenti patogeni dall'animale all'uomo, rischio di reazioni da incompatibilità genetica, risultati incostanti dovuti alla difficoltà di ottenere preparati fra loro omogenei (4, 5).

Altri studi invece, partendo dall'emodialisi, hanno cercato di realizzare una metodica di depurazione extra-corporea in grado di rimuovere, oltre alle molecole libere nell'acqua plasmatica, come le tossine uremiche, anche quelle legate all'albumina che sono rimosse dal fegato.

L'insuccesso delle diverse metodiche dialitiche impiegate nel trattamento dell'insufficienza epatica fin dalla fine degli anni '50 deve imputarsi alla non diffusibilità, ad eccezione dell'ammonio, delle summenzionate tossine epatiche in quanto legate all'albumina (6, 7).

Pure altre metodiche, tra le quali l'emoperfusione (8) e la plasmaferesi (9) sono state impiegate ai fini della rimozione delle tossine epatiche, ma con risultati non soddisfacenti.

Un passo decisivo nella realizzazione di una metodica in grado di rimuovere dal sangue le tossine epatiche è stato compiuto con la progettazione della metodica MARS (10-12).

Il razionale di questa metodica è basato sulla "ipotesi delle tossine legate all'albumina" che pone in rilievo l'importanza, nel trattamento dell'insufficienza epatica, della rimozione delle tossine dopo rottura dei loro legami con l'albumina. L'eliminazione di dette molecole può giocare un ruolo di fondamentale importanza nella regressione del quadro clinico dell'insufficienza epatica poiché, grazie a ciò, viene interrotto il circolo vizioso: incremento di cataboliti epatici, peggioramento funzionale epatico e multiorgano (1).

Il circuito extra-corporeo MARS (Fig. 1) è costituito da normali linee ematiche per emodialisi con un dializzatore le cui fibre sono impregnate di albumina ed albumina circola nel compartimento del dializzante in luogo di questi. L'albumina, legata alle fibre del dializzatore, agisce come vettore delle tossine epatiche, trasferendole dall'albumina del sangue all'albumina cir-

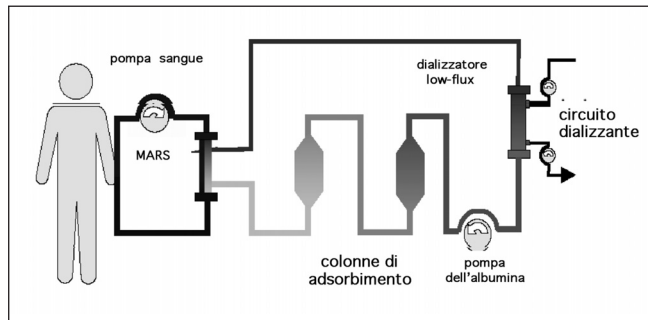


Fig. 1 - Schema del circuito extra-corporeo del MARS.

colante nel compartimento del dializzante. Questa albumina perviene nel compartimento ematico di un dializzatore, ove viene sottoposta a dialisi contro normale dializzante quindi, dopo aver attraversato due colonne poste in serie, contenenti rispettivamente *charcoal* e resina a scambio ionico, ritorna al primo dializzatore, purificata dalle tossine: alcune di queste, libere come le tossine uremiche e l'ammonio, sono state rimosse tramite la dialisi, le altre, legate all'albumina, tramite adsorbimento in parte su *charcoal* in parte su resina a scambio ionico. La metodica ha dimostrato di essere molto efficace nella rimozione non solo di molecole endogene (Tab. I), ma anche di molecole esogene (es., paracetamolo, amanitotossina) che si legano all'albumina. Il controllo dell'equilibrio idroelettrolitico ed acido basico avviene come nell'emodialisi.

L'efficacia del MARS nel sostituire la funzione detossificante del fegato è ormai comprovata da una vasta letteratura mondiale. Sulla base dei risultati ottenuti la metodica ha dimostrato di essere indicata nel trattamento dei seguenti quadri clinici:

- 1) insufficienza epatica acuta: la metodica consente, nei casi nei quali il fegato sia suscettibile di rigenerazione, di supportare la funzione epatica fino al ripristino di un accettabile livello funzionale; nei casi nei quali l'alterazione del fegato sia irreversibile permette di sostituire la funzione depuratrice fino al trapianto, qualora questo non potesse essere eseguito con urgenza (13-15);
- 2) insufficienza epato-renale: nei casi nei quali l'insufficienza epatica causa a sua volta un'insufficienza renale la metodica è in grado di sostituire anche la funzione del rene permettendo così il superamento di questo gravissimo quadro clinico (16, 17);
- 3) insufficienza epatica cronica acuitizzata: alcune malattie croniche del fegato, come le epatiti croniche e le cirrosi, causano un'insufficienza funzionale dell'organo che può rimanere invariata, su livelli di lieve o media gravità per lungo tempo per

TABELLA I - METABOLITI LEGATI ALL'ALBUMINA NEI LIQUIDI EXTRACELLULARI E NEL PLASMA CHE AUMENTANO NELL'INSUFFICIENZA EPATICA

-	Aminoacidi aromatici
-	Acidi biliari
-	Bilirubina
-	Rame (Morbo di Wilson)
-	Sostanze immunoreattive digoxino-simili
-	Benzodiazepine endogene
-	Indoli
-	Mercaptani
-	Acidi grassi a corta e media catena
-	Ossido nitrico
-	Fenoli
-	Prostaciline
-	Triptofano

aggravarsi per cause intercorrenti. MARS può permettere il superamento di detto aggravamento, prolungando la vita del paziente anche in previsione di un eventuale futuro trapianto (18);

- 4) ritardo della ripresa funzionale di un fegato trapiantato: il trattamento con MARS consente di attendere la ripresa funzionale ritardata di un fegato trapiantato, evitando così in alcuni casi un altro trapianto o, qualora non vi sia ripresa funzionale dell'organo trapiantato, di mantenere in vita il paziente fino al prossimo trapianto (19);
- 5) prurito intenso, ribelle a qualsiasi terapia medica, insorgente nelle epatopatie croniche colestatiche: il trattamento con MARS, riducendo soprattutto i livelli ematici degli acidi biliari, consente di eliminare il prurito e di mantenere tale risultato per qualche tempo (20, 21);
- 6) avvelenamenti da sostanze leganti all'albumina: alcune sostanze di per sé tossiche come l'amanitotossina (22) (avvelenamento da amanita falloide) o tossiche se assunte in elevato dosaggio (23) (es., paracetamolo) che si legano all'albumina e posseggono effetti epatotossici possono venire rimossi dal trattamento MARS.

PAZIENTI E METODI

Nel presente studio sono stati inclusi complessivamente 51 pazienti: 5 affetti da insufficienza epatica acuta (1 da MOF e 4 da epatite tossica) e 46 da acuta insorta su preesistente cronica (Tab. II). Dei 46 pazienti affetti da insufficienza epatica acuta su cronica 25 (21 affetti da cirrosi epatica a diversa eziopatogenesi,

TABELLA II - 51 PAZIENTI TRATTATI CON LA METODICA MARS

Affetti da:	
- insufficienza epatica acuta in:	N.
Epatopatia acuta su base tossica	4
Insufficienza multiorgano (MOF)	1
- insufficienza epatica acuta su cronica in:	
Cirrosi epatica a diversa eziopatogenesi	26
Cirrosi epatica C correlata con insufficienza renale	8
Epatopatia etilica	10
Cirrosi C correlata insorta su fegato trapiantato per la medesima patologia	1
Colestasi intraepatica severa in paziente trapiantato due volte per Morbo di Wilson	1

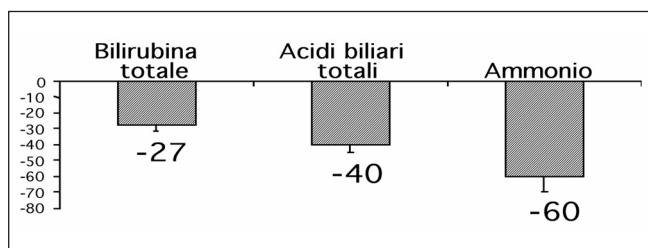


Fig. 2 - Riduzione media % dei livelli ematici dopo una seduta MARS.

di cui 1 a partenza da colangite autoimmune, tutti con evidente componente colestatica, 3 da epatopatia etilica, 1 da colestasi intraepatica severa in paziente trapiantato due volte per Morbo di Wilson) lamentavano un prurito incoercibile, ribelle a terapia medica e presentavano estese lesioni da grattamento.

I pazienti sono stati trattati con un numero variabile di sedute, da 2 a 9, secondo le necessità cliniche e metaboliche, della durata di 5 ore ciascuna, con flusso ematico di 230±20 mL/min, flusso dell'albumina di 150 mL/min, flusso del dializzante nel secondo dializzatore di 500 mL/min, con 750 U/ora (in media) di eparina.

All'inizio e alla fine di ogni seduta sono state effettuate le seguenti determinazioni: elettroliti plasmatici, calcemia (Ca totale), azotemia, creatininemia, glicemia, bilirubinemia totale e frazionata, acidi biliari totali, ammoniemia, esame emocromocitometrico, emogasanalisi.

All'inizio e alla fine del ciclo di trattamenti sono stati determinati: AST, ALT, gamma GT, colinesterasi, attività protrombinica, INR, tempo di tromboplastina parziale.

TABELLA III - VARIAZIONI DEI VALORI EMATOCHIMICI FRA L'INIZIO E LA FINE DEI TRATTAMENTI MARS IN 46 PAZIENTI

	Inizio	Fine	P
Bilirubinemia totale (mg/dL)	32.3 ± 4.1	13.0 ± 2.1	0.00001
Acidi biliari totali (mM/L)	71.3 ± 8.3	16.5 ± 3.2	0.00001
Ammonio (mg/dL)	83 ± 6	44 ± 2	0.0001
Colinesterasi (U/L)	1842 ± 250	2348 ± 210	0.001
Attività protrombinica (%)	46 ± 12	56 ± 13	0.002
Fosfatasi alcalina (U/L)	528 ± 220	348 ± 180	0.004

RISULTATI

La metodica ha dimostrato la massima tollerabilità, non essendosi mai verificato, in corso di seduta, alcun problema di rilevanza clinica imputabile al trattamento. Anche in pazienti giunti in gravissime condizioni generali (1 affetto da MOF, 3 da cirrosi gravemente scompensata, 1 da cirrosi con insufficienza renale) il trattamento, sempre eseguito secondo quanto sopra esposto è stato sempre condotto a termine sia pure supportato da ammine simpaticomimetiche. Detti pazienti sono poi giunti all'*exitus* essendo stati sottoposti a soli 2 trattamenti. Negli altri 46 pazienti i valori pressori si sono mantenuti costanti, tendendo al rialzo, mediamente del 20%, in 40, indipendentemente dall'epatopatia causa del deficit funzionale.

I risultati ottenuti dimostrano:

- la metodica è efficace nella rimozione di cataboliti epatici sia per adsorbimento (bilirubina e acidi biliari) che per diffusione (ammonio) (Fig. 2); la riduzione media % infatti, per seduta, risulta essere di -27% per la bilirubina, -40% per gli acidi biliari, -60% per l'ammonio; anche le tossine uremiche (urea e creatinina) presentano significative riduzioni grazie al trattamento (riduzione media per seduta: urea -65%, creatinina -60%);
- alla fine del ciclo di trattamenti bilirubina, acidi biliari, ammonio mostrano una assai significativa riduzione rispetto ai valori iniziali così pure, anche se con minor significatività, la fosfatasi alcalina; colinesterasi ed attività protrombinica, presentando un evidente aumento dei loro valori, confermano il netto miglioramento della funzionalità epatica grazie al trattamento MARS (Tab. III);
- la funzionalità renale, nei pazienti affetti da cirrosi con insufficienza renale che hanno beneficiato dal trattamento (7 su 8) ha pure dimostrato un graduale miglioramento parallelamente alla regressione del deficit funzionale epatico;
- AST, ALT e gamma GT non hanno presentato modificazioni significative, così come altri parametri biochimici, durante il trattamento (e pertanto non

sono stati riportati i valori sia iniziali che finali);

- il prurito intenso (specie nei pazienti con evidente colestasi) incoercibile, ribelle a qualsiasi terapia medica, è completamente cessato in tutti i 25 pazienti che l'accusavano già al termine della terza seduta;
- nei 46 pazienti che hanno beneficiato del trattamento, 4 affetti da insufficienza epatica acuta, sono giunti a completa guarigione, mentre in 42 affetti da insufficienza epatica acuta su cronica, parallelamente al miglioramento dei valori ematochimici si è assistito ad un evidente miglioramento delle condizioni cliniche;
- a distanza di un mese in tutti i pazienti affetti da insufficienza epatica acuta su cronica le condizioni cliniche ed i valori ematochimici riscontrati alla fine del ciclo di trattamento si mantenevano stabili, tranne che in 5 pazienti affetti da cirrosi nei quali detti valori erano incrementati, ma non significativamente; le lesioni da grattamento nei 25 pazienti che lamentavano un incoercibile prurito erano in via di guarigione.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I risultati concordano pienamente con quanto riportato dalla letteratura e con i risultati ottenuti da un precedente studio (24). Il trattamento con la metodica MARS, rimuovendo cataboliti epatici che l'organo non è più in grado di eliminare ed aggravano a loro volta la funzionalità epatica (e alterano anche quella di altri organi potendo così causare un'insufficienza multiorgano), è in grado di rompere un circolo vizioso consentendo la ripresa della funzione del fegato, laddove, ovviamente, l'organo, opportunamente supportato dal trattamento, è in grado di effettuare tale ripresa.

Nei casi nei quali l'epatopatia è giunta allo stadio terminale il temporaneo trattamento sostitutivo con la metodica MARS può essere preso in considerazione solo come ponte verso il trapianto.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System, sistema ricircolante ad adsorbimento molecolare, è in grado di rimuovere dal sangue cataboliti, siano essi liberi nell'acqua plasmatica (mediante dialisi) come l'ammonio e le tossine uremiche, siano essi legati all'albumina come le tossine epatiche trasferendo queste dall'albumina ematica all'albumina circolante in un circuito chiuso ove sono rimosse per adsorbimento su resine (charcoal e resina a scambio ionico). L'efficacia di questa metodica di depurazione extra-corporea nel trattamento dell'insufficienza

epatica sia acuta che cronica (anche con insufficienza renale) è dimostrata in numerosi studi.

51 pazienti, 5 affetti da insufficienza epatica acuta e 46 da acuta su cronica (8 di questi anche con insufficienza renale) sono stati trattati con MARS. I risultati hanno dimostrato che la metodica, rimuovendo efficacemente ammonio, bilirubina, acidi biliari e contemporaneamente tossine uremiche riduce notevolmente la concentrazione ematica di queste molecole causando un miglioramento delle condizioni cliniche e di parametri biochimici come colinesterasi, fosfatasi alcalina ed attività protrombinica, eliminando inoltre il prurito incoercibile, refrattario a terapia medica, pressoché costante sintomo delle epatopatie con spiccata colestasi. Questi risultati concordano con quelli riportati dalla letteratura circa l'efficacia della metodica MARS come terapia sostitutiva della funzione detossificante del fegato e renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Sen S, Williams R, Jalah R. The pathophysiological basis of acute-on chronic liver failure. *Liver* 2000; 22 (Suppl. 2): S5-13.
2. Stockmann HB, Ijzermans JN. Prospects for temporary treatment of acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 195-203.
3. Sen S, Williams R, Rajiv J. Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 468-75.
4. Chen S, Eguchi S, Watanabe F, et al. Hepatic Support strategies. *Transplant Proc* 1996; 28: 2036-8.
5. Kaptanoglu L, Blei AT. Current status of liver support systems. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 711-29.
6. Shibusawa L, Tago J. Artificial kidney. *Saishin Igaku* 1956; 11: 298-310.
7. Opolon P, Rapin JR, Huguet C, et al. Hepatic failure coma (HFC) treated by polyacrylonitrile membrane (PAN) hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976; 22: 701-10.
8. Chang TMS. Hemoperfusion over microencapsulated adsorbent in a patient with hepatic coma. *Lancet* 1972; 2: 1371-2.
9. Yoshida M, Inoue N, Sanjo T, et al. Plasmapheresis in acute liver failure. In: Nosè Y, Malcheski PS, Smith JW, Krakauer RS, ed. *Plasmapheresis*, New York: Raven, 1983: 399-406.
10. Stange J, Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patient blood and a bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 677-91.
11. Stange J, Mitzner S. Molecular Adsorbent Recycling System (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999; 23: 319-30.
12. Mitzner S, Stange J, Klammt S, et al. Albumin-bound substances a new target in liver failure therapy. *Z Gastroenterology* 2001; 39 (Suppl. 2): S6-7.
13. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, et al. Use of MARS in the treatment of acute liver failure: preliminary monocentric experiences. *Z Gastroenterology* 2001; 39 (Suppl. 2): S39.
14. Faybik P, Hetz H, Krenn CG, et al. Liver support in fulminant liver failure after hemorrhagic shock. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115 (15-16): 595-8.
15. Abraham RB, Szold O, Merhav H, et al. Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure. *Transplant Proc* 2001; 33 (6): 2897-9.
16. Arroyo V. New treatment for hepatorenal syndrome. *Liver Transplant* 2000; 6: 287-9.
17. Mitzner R, Stange J, Peszynski P, et al. Improvement of multiple organ function in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System. *Ther Apher* 2001; 5: 417-22.
18. Heemann U, Treichel U, Loock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949-58.
19. Loock J, Treichel U, Gerken G, et al. Treatment of split-liver recipient with poor graft function by albumin-dialysis (MARS). *Z Gastroenterology* 2001; (Suppl. 2): S18-9.
20. Macia M, Aviles J, Navarro J, et al. Efficacy of Molecular Adsorbent Recirculating System for the treatment of intractable pruritus in cholestasis. *Am J Med* 2003; 114 (1): 62-4.
21. Marangoni R, Tempini F, Bellobuono A, Ideo G. Efficacy of MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) in the treatment of refractory pruritus in cholestatic chronic liver diseases. *Digestive and Liver Diseases* 2004; 36 (Suppl. 2): S279.
22. McIntire CW, Fick RJ, Freeman JG, et al. Use of albumin dialysis in treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 316-7.
23. Bang-FuWu, Min-Min Wang. Successful clinical application of MARS in maternal amanita poisoning during the second pregnancy trimester: a case report. 5th International Symposium on Albumin Dialysis. Rostock 5-7 September 2003: 69.
24. Marangoni R. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) nella terapia sostitutiva della funzione epatica. *G Ital Nefrol* 2005; 22 (Suppl. 31): S156-60.