

*Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer Dekompensation eines chronischen Leberleidens*

---

# Health Technology Assessment

Herausgeber:

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
(DAHTA@DIMDI)

In der Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren bzw. der jeweiligen Autorin / Autor.



Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
(DAHTA@DIMDI)

**Informationssystem  
Health Technology Assessment (HTA)  
in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme  
bei akutem Leberversagen oder einer akuten  
Dekompensation eines chronischen Leberleidens**

---

**Franz Hessel, Kristin Grabein, Petra Schnell-Inderst, Uwe Siebert,  
Wolfgang Caspary, Jürgen Wasem**

1. Auflage 2005

© DAHTA@DIMDI. Alle Rechte, auch die des Nachdrucks von Auszügen, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten.

DIMDI

Waisenhausgasse 36 - 38a

50676 Köln

Telefon: 0221 / 4724 - 1

Telefax: 0221 / 4724 - 444

## Vorbemerkungen

Die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) hat die Universität Duisburg – Essen, Alfried Krupp von Bohlen und Halbach, Stiftungslehrstuhl für Medizinmanagement mit dem HTA-Bericht „Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens“ beauftragt.

Nachdem ein vorläufiger Endbericht vorgelegt wurde, wird mit der vorliegenden Arbeit eine endgültige Version nach der Einarbeitung der Kommentare des Gutachterverfahrens eingereicht.

Das interne Gutachten, eine inhaltliche und eine formale Kontrolle der Arbeit, wurde von Mitarbeitern von DAHTA@DIMDI durchgeführt.

Die externe Begutachtung erfolgte durch Prof. Dr. Wolfgang Fleig, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Martin-Luther-Universität.

Die Basis der Finanzierung des Gesamtberichts bildet der gesetzliche Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000 und erfolgte durch die Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DAHTA@DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Kurzfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Medizinische Evaluation</b> .....	<b>6</b>
3.1	<i>Gesundheitspolitische Fragestellung</i> .....	6
3.2	<i>Hintergrund und Einführung</i> .....	8
3.2.1	Beschreibung der Zielkondition.....	8
3.2.2	Therapie.....	11
3.3	<i>Forschungsfragen</i> .....	15
3.4	<i>Methodik</i> .....	15
3.4.1	Informationsquellen.....	15
3.4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
3.4.3	Selektion der Information.....	16
3.4.4	Bewertung und Extraktion der Information.....	17
3.5	<i>Ergebnisse</i> .....	17
3.5.1	Beschreibung der berücksichtigten Publikationen.....	17
3.5.2	Qualitative Informationssynthese.....	34
3.6	<i>Diskussion</i> .....	40
3.6.1	Diskussion der Methodik.....	40
3.6.2	Diskussion der Ergebnisse.....	41
3.7	<i>Schlussfolgerungen und Empfehlungen</i> .....	43
3.7.1	Beantwortung der Forschungsfragen.....	43
3.7.2	Implikationen und Empfehlung.....	45
<b>4</b>	<b>Ökonomische Evaluation</b> .....	<b>45</b>
4.1	<i>Gesundheitspolitische Fragestellung</i> .....	45
4.2	<i>Hintergrund</i> .....	46
4.2.1	Beschreibung der Technologie.....	46
4.2.2	Komplikationen und Sicherheit der Technologie.....	46
4.2.3	Erfolgreiches Bridging zur Lebertransplantation.....	46
4.2.4	Regeneration der körpereigenen Leberfunktion.....	47
4.2.5	Sozioökonomische Gesichtspunkte.....	47
4.2.6	Verortung der Technologie im deutschen Gesundheitswesen.....	48
4.3	<i>Forschungsfragen</i> .....	48
4.4	<i>Methodik</i> .....	48
4.4.1	Informationsquellen und Recherchen.....	48
4.4.2	Studien.....	49
4.4.3	Datenextraktion und Informationssynthese.....	49
4.5	<i>Ergebnisse</i> .....	49
4.5.1	Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	49
4.5.2	Kosten des Einsatzes extrakorporaler Leberdialyseverfahren.....	55
4.5.3	Ökonomische Konsequenzen: Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen.....	57
4.6	<i>Diskussion</i> .....	57
4.6.1	Diskussion der Methodik.....	57
4.6.2	Diskussion der Ergebnisse.....	57
4.6.3	Gesundheitspolitische Relevanz.....	58
4.7	<i>Schlussfolgerungen</i> .....	58
<b>5</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>59</b>
5.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	59
5.2	<i>Glossar</i> .....	60

5.3	<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	62
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>63</b>
6.1	<i>Wissenschaftliche Literatur</i> .....	63
6.2	<i>Bewertete Literatur</i> .....	64
6.3	<i>Ausgeschlossene Literatur</i> .....	66
6.4	<i>Datenbank-Suchstrategien</i> .....	71
6.5	<i>Bewertung der Evidenz</i> .....	74
6.6	<i>Systematische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Studien und Parameterextraktion</i> .....	107

# 1 Zusammenfassung

## Hintergrund

Die konventionelle Diagnostik und Therapie des akuten Leberversagens (Acute Liver Failure = ALF) sowie der akuten Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung (Acute-On-Chronic Liver Failure = ACLF) ist fokussiert auf die Identifikation und Behebung der auslösenden Ereignisse des Leberversagens. Ferner gehören die Vermeidung der Entstehung bzw. die Therapie bereits vorhandener sekundärer Organdysfunktionen bzw. –versagen zu ihren primären Aufgaben. Die Funktionen der versagenden Leber sind dabei für den Bereich Synthese und Stoffwechselregulation zeitweilig meist gut zu substituieren. Die Leberentgiftungsfunktion ist allerdings mit konservativen Mitteln kaum zu ersetzen. Hier liegt der primäre Ansatzpunkt der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren.

Unterscheiden lassen sich artifizielle Verfahren, bioartifizielle Verfahren sowie Ansätze zur extrakorporalen Leberperfusion (ECLP). Der vorliegende HTA untersucht schwerpunktmäßig die artifiziellen Verfahren (insbesondere: BioLogic-DT / -DTPF, MARS, Prometheus), da allein diese in Deutschland gegenwärtig und auf absehbare Zeit Relevanz haben. Seit 2004 wurde erstmals in diesem Land über die Definition der Zusatzleistung „Extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse)“ eine krankenhausesindividuelle Vergütung im System der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) möglich.

## Ziele

Der HTA-Bericht legt die Datenlage und den Forschungsbedarf zur medizinischen Wirksamkeit und zur Wirtschaftlichkeit der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren bei ALF oder einer ACLF dar. Sind die extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren von leberpflichtigen Stoffwechselprodukten wirksame Verfahren zur Therapie eines ALF oder einer ACLF?

## Methoden

Zur Erschließung des Datenmaterials wurde eine systematische, breit angelegte Literaturrecherche in den gängigen medizinischen, ökonomischen und HTA-Datenbanken sowie in weiteren Medien durchgeführt.

## Ergebnisse

Lediglich zu den Verfahren BioLogic-DT und Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) wurden aussagekräftige kontrollierte Studien identifiziert.

In keiner der vier identifizierten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zum Einsatz von BioLogic-DT zeigten sich Überlebensvorteile gegenüber Patienten, die eine Standardtherapie erhielten. Auch in Bezug auf klinische Scores und untersuchte Laborparameter ergaben sich keine Vorteile. Dagegen werden durchaus einzelne Komplikationen und Nebenwirkungen berichtet. Die Untersuchungen wiesen alle methodische Schwächen auf.

Zum Einsatz von MARS wurden insgesamt fünf kontrollierte Studien identifiziert, von denen drei randomisiert waren. Zwei Arbeiten berichteten über signifikante Vorteile der mit MARS behandelten Patienten bzgl. der 30d-Überlebensrate; eine weitere Studie beobachtete einen, allerdings nicht signifikanten, positiven Trend der Interventionsgruppe hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr. In einzelnen Studien wurden statistisch signifikante Vorteile klinischer Parameter für die MARS-Gruppe gezeigt: Verbesserung in Bezug auf den Verlauf der hepatischen Enzephalopathie (HE), signifikante Verbesserungen spezifischer Routinelaborparameter, Verbesserung hämodynamischer Parameter. Relevante Nebenwirkungen oder Komplikationen der MARS-Behandlung wurden nirgendwo mitgeteilt. Insgesamt erscheint die methodische Qualität der identifizierten Studien zum Einsatz von MARS etwas besser als die der zu BioLogic-DT. Allerdings sind auch hier die Fallzahlen mit maximal zwölf Patienten pro Arm in den randomisierten Studien klein und die Auswahl der

Studienpopulationen so selektiv, dass eine Verallgemeinerung der Resultate nicht möglich erscheint.

Lediglich zu MARS konnten zwei Studien zu gesundheitsökonomischen Aspekten identifiziert werden, von denen eine aufgrund erheblicher methodischer Mängel keine validen Schlussfolgerungen zulässt. Die andere Arbeit ermittelt für einen Ein-Jahres-Beobachtungszeitraum eine inkrementelle Kosteneffektivität von 29.719 EUR je gewonnenem Lebensjahr aus GKV-Perspektive (wobei die Kosten der MARS-Behandlung, die zu diesem Zeitpunkt von den Krankenkassen nicht erstattet wurden, nicht einberechnet waren) bzw. 79.075 EUR aus Sicht des Gesundheitswesens (unter Einschluss der Kosten von MARS, die mit rd. 15.500 Euro je Patient ermittelt wurden). Unter Berücksichtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich eine inkrementelle Kosteneffektivität von 44.784 EUR pro gewonnenem QALY aus GKV-Perspektive (ohne Kosten von MARS) bzw. 119.162 EUR / QALY aus Perspektive des Gesundheitswesens (einschl. Kosten von MARS). Die Autoren weisen darauf hin, dass bei einer Verlängerung des Beobachtungszeitraums vermutlich von einer Verbesserung der Kosteneffektivität ausgegangen werden kann. Limitationen des Studiendesigns schränken die Verallgemeinerung der Ergebnisse deutlich ein.

### **Schlussfolgerungen**

Nach der gegenwärtig vorliegenden Studienlage gibt es keine Belege für die Wirksamkeit von BioLogic-DT. In Bezug auf MARS gibt es eine gewisse, jedoch durch die geringe Zahl aussagekräftiger Untersuchungen und die studientechnisch-methodischen Limitationen, deutlich eingeschränkte Evidenz eines positiven Effekts der Behandlung auf die kurzfristige Überlebenswahrscheinlichkeit (30 Tage) sowie die klinische Symptomatik und einige Laborverlaufparameter bei Patienten mit ACLF. Die vorliegende eingeschränkte Evidenz deutet auch auf eine akzeptable Kosteneffektivität von MARS hin. Diese ökonomischen Annahmen beruhen jedoch auf den Daten einer einzigen nicht randomisierten Studie.

Erforderlich sind sowohl für die Erhärtung der medizinischen Wirksamkeit als auch der Wirtschaftlichkeit weitere Untersuchungen. Es besteht nach wie vor ein großer Forschungsbedarf, sowohl bezüglich der medizinischen Wirksamkeit als auch bezüglich ökonomischer Konsequenzen des Einsatzes der Technologie.

## 2 Kurzfassung

### Hintergrund

Das ALF und die ACLF sind schwere Leberfunktionsstörungen mit oft tödlichem Ausgang. In Deutschland sterben jährlich rd. 20.000 Menschen an diesen Krankheitsbildern. Charakteristische Gefahren und Komplikationen des Leberversagens sind die schnelle Entwicklung eines Multiorganversagens mit hyperdynamem Kreislaufversagen, arterieller Hypotension und Schock, Verbrauchskoagulopathie und Störungen der Mikrozirkulation mit sekundären Schäden an extrahepatischen Organen.

Sowohl bei ALF als auch ACLF ist das primäre Ziel der Therapie, die Funktion der Leber soweit und solange zu stabilisieren, bis die natürliche Regeneration der Leber zu einer Zustandsverbesserung führt oder ein Spenderorgan für eine Lebertransplantation zur Verfügung steht (*Bridging To Transplantation*).

Die konventionelle Diagnostik und Therapie des ALF und der ACLF ist fokussiert auf die Identifikation und Behebung der auslösenden Ereignisse des Leberversagens (z.B. Viruserkrankungen, Vergiftungen, Infektionen, Blutungen u.a.m.). Ferner gehört die Vermeidung der Entstehung bzw. die Therapie bereits vorhandener sekundärer Organdysfunktionen bzw. –versagen (z.B. Herz-Kreislaufsystem, Nieren, Hirn, Stoffwechsel) zu ihren primären Aufgaben. Die Funktionen der versagenden Leber sind dabei für den Bereich Synthese und Stoffwechselregulation zeitweilig meist gut zu substituieren. Die Leberentgiftungsfunktion ist allerdings mit konservativen Mitteln kaum zu ersetzen. Hier liegt der primäre Ansatzpunkt der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren.

Unter bestimmten Voraussetzungen steht als Therapieoption eine Lebertransplantation zur Verfügung. Limitierender Faktor ist u.a. die Anzahl der verfügbaren Spenderorgane. In Kombination mit der Organknappheit, die zu langen Wartezeiten von Monaten bis hin zu Jahren führt, sind auch der initiale Gesundheitszustand der zu transplantierenden Patienten und die Progression der Erkrankung zu sehen.

Verschiedene Funktionen der Leber (z.B. Stoffwechselregulation, Proteinsynthese) lassen sich in gewissem Maß kompensieren. Ansätze, die Entgiftungsfunktion der Leber zu ersetzen, sind limitiert. Hier liegt der primäre Ansatzpunkt der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren.

Unterscheiden lassen sich hierbei:

1. rein maschinelle, zellfreie, artifizielle Verfahren, wie klassische Dialyseverfahren, BioLogic-DT / -DTPF, SPAD, MARS, FPSA, Prometheus
2. Bioreaktoren auf der Basis von Leberzellen (bioartifizielle Verfahren), wie ELAD, HapatAssist, BAL, BLSS, MELS, sowie
3. Verfahren zur ECLP.

Im Mittelpunkt des vorliegenden HTA-Berichts stehen die artifiziellen Verfahren, da allein diese in Deutschland gegenwärtig und auf absehbare Zeit eine gewisse Relevanz haben. Die artifiziellen Leberunterstützungsverfahren kombinieren auf unterschiedliche Weise die verschiedenen Entgiftungstechniken Hämodialyse, Hämofiltration, Plasmapherese und Adsorption.

Bis 2003 gab es noch keine regelhafte Erstattung und die Finanzierung des Einsatzes der Technologie musste aus den individuellen Krankenhausbudgets oder im Rahmen von Studien erfolgen. Seit 2004 ist in Deutschland über die neu implementierte Zusatzleistung zu Diagnosis Related Groups (DRG) „Extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse)“, unter die die artifiziellen Leberunterstützungsverfahren fallen, eine krankenhausesindividuelle Vergütung im System der GKV möglich.

## **Ziele**

Ziele dieses HTA-Berichts sind die Untersuchung der medizinischen Effektivität und der Wirtschaftlichkeit der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren bei ALF oder ACLF.

Im Einzelnen werden in der medizinischen Evaluation die folgenden Forschungsfragen hinsichtlich der Effektivität untersucht:

- Wie groß sind die Anzahl und die Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien zur Anwendung der extrakorporalen Leberdialyseverfahren bei ALF bzw. ACLF?
- Lässt sich anhand von kontrollierten Studien die medizinische Wirksamkeit (Efficacy) der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren belegen?
- Lassen sich Unterschiede der Wirksamkeit bei verschiedenen Personengruppen aufzeigen?
- Mit welcher Zielsetzung kann die Technologie eingesetzt werden?
- Sind relevante Nebenwirkungen in kontrollierten Studien nachgewiesen worden?
- Lassen sich aus der Beantwortung oben aufgeführter Forschungsfragen klare Indikationsstellungen für den Einsatz der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren ableiten?
- Kann weiterer Forschungsbedarf identifiziert werden?

In der ökonomischen Evaluation werden die folgenden Forschungsfragen hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit untersucht:

1. Wie ist die Datenlage für eine ökonomische Beurteilung der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren?
2. Was kostet die Durchführung dieser Behandlung?
3. Wie hoch sind die Krankheitskosten bei klassischer konservativer Therapie sowie bei Einsatz der maschinellen extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren?
4. Welche ökonomischen Konsequenzen hat der Einsatz der neuen Technologie?
5. Wie ist die Wirtschaftlichkeit der Technologie zu bewerten?
6. In welchen Bereichen besteht weiterer Forschungsbedarf?

## **Methoden**

Zur Erschließung des Datenmaterials wurde eine systematische, breit angelegte Literaturrecherche in den gängigen medizinischen, ökonomischen und HTA-Datenbanken durchgeführt. Es wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews, SciSearch, CATLINE, SOMED, AMED, Elsevier BIOBASE, IPA, GLOBAL Health, CAB, Biotechnobase und GEROLIT Primärstudien, kontrollierte Studien, systematische und nicht systematische Übersichtsarbeiten sowie Metaanalysen identifiziert. Weitere Dokumente konnten durch die Recherche in den Datenbanken IHTA sowie der Cochrane Library ausgemacht werden. Referenzlisten der zunächst identifizierten Artikel, von Übersichtsartikeln und Fachbüchern wurden ausgewertet. Die Literaturrecherche wurde auf den Zeitraum von 1990 bis Anfang 2004 eingeschränkt.

## **Ergebnisse**

Zur medizinischen Wirksamkeit von extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren zur Behandlung von ALF und ACLF wurden insgesamt 15 Literaturstellen identifiziert. Berücksichtigt wurden zwei Kurz-HTA-Berichte, ein ausführlicher HTA-Bericht inkl. Update, zwei

Publikationen zu einem Übersichtsarbeit und elf Veröffentlichungen zu kontrollierten Studien zum Einsatz von MARS und / oder BioLogic-DT / -DTPF bei Leberversagen. Zum Leberunterstützungsverfahren Prometheus wurden keine Publikationen kontrollierter Studien gefunden und die Methode wird auch in keiner der identifizierten systematischen Überblicksarbeiten berücksichtigt.

Zum Einsatz von BioLogic-DT wurden insgesamt sechs Veröffentlichungen zu vier kontrollierten Studien identifiziert. Jede der vier Arbeiten schloss Patienten mit einer HE unterschiedlicher klinischer Ausprägung ein, wobei sich jedoch die Studienpopulationen hinsichtlich der zugrunde liegenden Lebererkrankung unterschieden. Bei allen vier identifizierten Studien wurden die Patienten randomisiert in Interventions- und Kontrollgruppe eingeteilt. Allerdings wurden nirgends nähere Angaben zum Verfahren der Randomisierung und einer möglichen Verblindung in Form einer Sham-Kontrolle gemacht. Die Kontrollgruppen erhielten jeweils eine Standardtherapie. In keiner der Arbeiten zu BioLogic-DT wurde die Überlebensrate oder -wahrscheinlichkeit als Zielparameter gewählt. In drei Fällen konnten die Überlebensraten aus der Publikation eruiert werden, wobei sich kein Vorteil der Interventionsgruppe zeigte. Alle vier Untersuchungen schlossen in ihre Auswertung klinische Scores ein; es konnte jedoch in keine signifikante Verbesserung des Encephalopathiegrads oder des neurologischen Status beobachtet werden. Auch bei den untersuchten Laborparametern zeigte sich weder bei Parametern, die einen Hinweis auf das Ausmaß der HE geben, noch bei Routineparametern wie Blutbild oder Leberwerten ein signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe. Dagegen wird durchaus über einzelne Komplikationen und Nebenwirkungen berichtet, deren kausaler Zusammenhang mit der Intervention offen bleiben muss. Die identifizierten Studien waren alle monozentrische Arbeiten hochspezialisierter Universitätskliniken, so dass fraglich ist, ob die Ergebnisse auf eine breitere Anwendung übertragbar sind. Zudem zeigten alle Studien methodische und studientechnische Schwächen, die die Evidenz der Ergebnisse stark einschränken.

Zum Einsatz von MARS wurden insgesamt fünf Publikationen zu fünf Studien identifiziert. Zudem wurden dabei auch die Übersichtsarbeiten der schwedischen und der französischen HTA-Agentur sowie zwei Publikationen zu einem Cochrane-Bericht herangezogen. Während eine Untersuchung Patienten mit ALF und einer ausgeprägten HE-Grad III bis IV untersuchte, schlossen die anderen vier Studien Patienten mit ACLF unterschiedlicher Ätiologie mit oder ohne HE ein. Bei drei der fünf identifizierten Veröffentlichungen handelt es sich um die Beschreibung randomisierter Studien, zwei Studien wählten einen kontrollierten, nicht randomisierten Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppen. Die Kontrollgruppen erhielten jeweils die klinische Standardversorgung. Drei Studien berichteten Überlebensdaten: Zwei Studien berichteten signifikante Vorteile der mit MARS behandelten Patienten bzgl. der 30d-Überlebensrate; eine weitere Studie beobachtete einen, allerdings nicht signifikanten, positiven Trend der Interventionsgruppe bzgl. der Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit. In einer Studie wurde eine signifikante Verbesserung in der MARS-Gruppe in Bezug auf den Verlauf der HE gezeigt, bei einer Verschlechterung in der Kontrollgruppe. Alle anderen Arbeiten machen dazu, ebenso wie zu anderen klinischen Scores keine Angaben. Zwei Untersuchungen berichten über teilweise signifikante Verbesserungen spezifischer Routinelaborparameter wie Kreatinin und Bilirubin, die auf einen insgesamt positiven Effekt der Therapie hindeuten. Auch eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter, wie des mittleren arteriellen Drucks, wurde in drei Studien gezeigt. Über relevante Nebenwirkungen oder Komplikationen der MARS-Behandlung wurde nirgends berichtet. Zwei der identifizierten Studien waren bizentrisch, die anderen drei monozentrisch. Alle Behandlungen fanden in hochspezialisierten Universitätskliniken statt, so dass fraglich ist, ob die Ergebnisse auf eine breitere Anwendung übertragbar sind. Insgesamt erscheint die methodische Qualität der identifizierten Studien zum Einsatz von MARS etwas besser als die der Arbeiten zu BioLogic-DT, wobei auch hier nur eine geringe, deutlich eingeschränkte Evidenz der präsentierten Ergebnisse festzustellen ist, insbesondere

da die Fallzahlen mit maximal zwölf Patienten pro Arm in den randomisierten Studien klein, die Studienlaufzeiten kurz sind und stark selektierte Patientenpopulationen eingeschlossen wurden. Lediglich zwei Studien konnten zu gesundheitsökonomischen Aspekten des MARS-Verfahrens identifiziert werden. Zu BioLogic-DT und Prometheus konnten keine gesundheitsökonomischen Studien gefunden werden. Eine der beiden Arbeiten untersucht den möglichen Einfluss der Anwendung des MARS-Verfahrens bei Patienten mit ACLF auf die Kosten des Krankenhausaufenthalts und ermittelt Einsparungen je Patienten von knapp 4.000 Euro. Die Studie weist aber große methodische Schwächen auf und lässt keine validen Schlussfolgerungen zu. Die andere Untersuchung berichtet über die Ein-Jahres-Ergebnisse einer retrospektiven, nicht randomisierten, kontrollierten, klinischen Kohortenstudie zur Überlebenswahrscheinlichkeit, den Kosten und der Kosteneffektivität der Behandlung von Patienten mit ACLF auf der Basis einer alkoholinduzierten Lebererkrankung. Sie ermittelt für den Ein-Jahres-Beobachtungszeitraum eine inkrementelle Kosteneffektivität von 29.719 EUR je gewonnenem Lebensjahr aus GKV-Perspektive (wobei die Kosten der MARS-Behandlung, die zu diesem Zeitpunkt von den Krankenkassen nicht erstattet, nicht einberechnet waren) bzw. 79.075 EUR je gerettetem Lebensjahr aus Sicht des Gesundheitswesens (unter Einschluss der Kosten von MARS, die mit rd. 15.500 EUR je Patient ermittelt wurden). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich eine inkrementelle Kosteneffektivität von 44.784 EUR pro gewonnenem QALY aus GKV-Perspektive (ohne Kosten von MARS) bzw. 119.162 EUR / QALY aus Perspektive des Gesundheitswesens (einschl. Kosten von MARS). Die Autoren weisen darauf hin, dass bei einer Verlängerung des Beobachtungszeitraums vermutlich von einer Verbesserung der Kosteneffektivität ausgegangen werden kann. Die Limitationen des Studiendesigns, insbesondere die fehlende Randomisierung und der begrenzte Beobachtungszeitraum limitieren die Evidenz und schränken eine Verallgemeinerung der Ergebnisse stark ein.

### **Schlussfolgerungen**

Nach der gegenwärtig vorliegenden Studienlage gibt es keine Belege für die Wirksamkeit von BioLogic-DT. In Bezug auf MARS gibt es eine gewisse, jedoch durch die geringe Zahl aussagekräftiger Studien und Studienergebnisse sowie die studententechnisch-methodischen Limitationen deutlich eingeschränkte, Evidenz eines positiven Effekts der Behandlung auf die kurzfristige Überlebenswahrscheinlichkeit (30d) sowie die klinische Symptomatik und einige Laborverlaufparameter bei Patienten mit ACLF.

Es besteht ein klarer, weiterer Bedarf an randomisierten klinischen Studien mit ausreichenden Fallzahlen und Beobachtungszeiträumen, um die grundsätzliche medizinische Wirksamkeit aufzuzeigen.

Die vorliegende eingeschränkte Evidenz deutet auf eine akzeptable Kosteneffektivität von MARS hin; diese Annahmen beruhen jedoch auf den Daten einer einzigen nicht randomisierten Studie, so dass die Evidenz bei weitem nicht als ausreichend betrachtet werden kann.

Weiterer Forschungsbedarf besteht insbesondere in den Bereichen der klaren Indikationsstellung / Kontraindikationen, Langzeitergebnisse, Lebensqualität, Subgruppeneffekte und des Komplikationsrisikos, sowie bzgl. gesundheitsökonomischer Aspekte.

## **3 Medizinische Evaluation**

### **3.1 Gesundheitspolitische Fragestellung**

Die Leber nimmt im menschlichen Organismus eine wichtige Funktion für den Abbau stoffwechseleigener und -fremder Substanzen ein. Daneben bestehen ihre Funktionen auch in der Aufnahme und Verwertung von Nahrungsbestandteilen, der Synthese lebensnotwendiger

Eiweißstoffe und der Ausübung regulatorischer Funktionen das Immunsystem und den Hormonhaushalt betreffend.

Ein partieller oder kompletter Ausfall der Funktion der Leber wird als Leberversagen bezeichnet, das bei Progression zum Tod führt. Das Syndrom des Leberversagens ist mit einer mehr oder weniger ausgeprägten HE verbunden.

In den meisten Fällen handelt es sich beim Leberversagen um eine akute Dekompensation einer bereits existierenden chronischen Lebererkrankung. Als Hauptursachen der Vorschädigung der Leber sind Alkoholmissbrauch (rund 50 %) und Infektionen wie Hepatitis B, C und D (zusammen rund 40 %) zu sehen. Die Anzahl der Patienten in Deutschland wird auf ca. 55.000 geschätzt (Statistisches Bundesamt 2004). Dagegen liegen aussagekräftige epidemiologische Maßzahlen zu ACLF nicht vor. Die ACLF ist neben gastrointestinalen Blutungen die häufigste Todesursache bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

Tritt ein Leberversagen ohne anamnestisch bekannte Vorschädigung der Leber und einer Krankheitsanamnese von wenigen Wochen auf, so spricht man von einem ALF, dessen Inzidenz in Deutschland bei 100 bis 150 Fällen pro Jahr liegt. Die Prognose des ALF wird – mit einer Mortalität von durchschnittlich rund 30 %, je nach Ätiologie und Alter der Patienten bis 100 % – als schlechter als die des ACLF angenommen.

Beide Varianten des Leberversagens (ACLF und ALF) sind prinzipiell reversibel, sofern die Phase der akuten Dekompensation überwunden werden kann. Die im Vergleich zu anderen Organversagen relativ hohe Letalität des ALF ist nicht zuletzt dadurch bedingt, dass die therapeutischen Maßnahmen begrenzt sind und bei nicht ausreichender Eigenregeneration der Leber nur eine Lebertransplantation als therapeutische Option in Betracht kommt.

Sowohl bei ALF als auch ACLF ist das primäre Ziel der Therapie, die Funktion der Leber soweit und solange zu stabilisieren, bis die natürliche Regenerationsfähigkeit der Leber zu einer Zustandsverbesserung führt oder ein Spenderorgan für eine Lebertransplantation zur Verfügung steht (*Bridging To Transplantation*).

Ein maschinelles Ersatzverfahren, das die Funktionen der Leber weitgehend komplett und längerfristig übernimmt, - vergleichbar mit der Nierendialyse beim Nierenversagen – steht derzeit nicht zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden jedoch einige Erfolg versprechende Ansätze maschineller extrakorporaler Leberunterstützungsverfahren beschrieben, die Dialyse, Adsorption, Filtration und Austauschtechniken in verschiedenen Kombinationen nutzen und im Gegensatz zu biologischen, biohybriden oder bioartifiziellen Ansätzen der Leberunterstützung als so genannte nicht-biologische Verfahren auf die Verwendung von Gewebe und Zellmaterial verzichten. Die biohybriden und bioartifiziellen Leberunterstützungsverfahren fanden über ein wissenschaftliches Versuchsstadium hinaus in Deutschland bisher keine mit den artifiziellen Methoden vergleichbare Verbreitung.

Auch wenn eine Unterstützung der Entgiftungsfunktion der Leber ihre Stoffwechsellleistungen nicht komplett ersetzen kann, so wird dennoch diskutiert, dass auch diese mittelbar durch eine Besserung der gesamten Leberfunktion positiv beeinflusst werden. Ziele der extrakorporalen Leberdialyseverfahren sind darin zu sehen, sich der physiologischen Entgiftungsfunktion der Leber möglichst anzunähern, eine akute klinische Verbesserung – oder zumindest Stabilisation – zu erreichen und sowohl kurzfristig, d.h. im Bereich einiger Wochen, als auch auf lange Sicht eine Verbesserung der Überlebenschancen zu erreichen. Dadurch soll entweder ein erfolgreiches Bridging bis zur Transplantation oder eine Vermeidung einer Transplantation bei Wiedererlangung der eigenen Leberfunktion ermöglicht werden.

Bisher sind drei in diese Kategorie der artifiziellen Leberunterstützungsverfahren fallende Technologien beschrieben, die in nennenswertem Umfang bei Patienten eingesetzt wurden: Biologic-DT, Prometheus und Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). Allen gemeinsam ist, dass sie im Rahmen erster klinischer Studien zum Einsatz kamen – BioLogic-

DT vor allen in den USA, Großbritannien und Österreich; Prometheus in Deutschland und MARS weltweit –, die Kosten jedoch bis einschließlich 2003 nicht regelhaft erstattet wurden. Zu Beginn des Jahrs 2004 wurde erstmals in Deutschland über die Implementation der Zusatzleistung „Extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse)“ im Rahmen des G-DRG-Systems eine Vergütung im System der GKV möglich.

Die Ergebnisse der Evaluation im Rahmen dieses HTA-Berichts sind daher in hohem Maß relevant für den gesundheitspolitischen Entscheidungsprozess, zur Beurteilung des medizinischen Nutzens dieser Verfahren und als Hilfe zur Ressourcenallokationsentscheidung, insbesondere im Sinn einer Entscheidungshilfe über die regelhafte Kostenerstattung im GKV-System.

## 3.2 Hintergrund und Einführung

### 3.2.1 Beschreibung der Zielkondition

#### 3.2.1.1 Definition

Als Leberversagen bezeichnet man den Ausfall der Leberfunktion, d.h. die akute Entwicklung einer schweren Leberfunktionsstörung mit metabolischen Gerinnungsstörungen (Koagulopathie) und häufig auch einer Gelbsucht (Ikterus). Sofern die akute Phase überwunden werden kann, kann es als reversibles klinisches Syndrom betrachtet werden. Weiteres Kriterium ist das Vorliegen einer nicht entzündlichen Hirnveränderung, der HE unterschiedlicher klinischer Ausprägung.

Es werden ein ALF ohne vorherige chronische Lebererkrankung und die ACLF differenziert. Das Krankheitsbild der ACLF ist jedoch insgesamt weniger klar beschrieben (Sen et al. 2002; Böker 2001; Dancygier 2003).

#### 3.2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

In Deutschland sterben jedes Jahr etwa 20.000 Menschen an den Folgen eines ALF oder einer ACLF.

Zu den wichtigsten Ursachen eines ALF zählen virale Hepatiden (75 %) und Medikamententoxizität, z.B. Paracetamolvergiftung. Eher seltene Ursachen sind Knollenblätterpilzvergiftungen, Budd-Chiari-Syndrom und Morbus Wilson. Die Ätiologie des ALF ist vielgestaltig, wobei einige Ursachen erst in den letzten Jahren identifiziert werden konnten, wie beispielsweise die antiretrovirale Therapie bei HIV-Patienten und pflanzliche Arzneien wie Kava-Kava-Produkte (Clark et al. 2002, Campo et al. 2002).

Das ALF ist mit einer hohen Sterblichkeit belastet. Amerikanische Schätzungen gehen von einer Letalität von rund 28 % aus. Bei rund 29 % der Patienten wird eine Lebertransplantation durchgeführt. 43 % der Patienten überleben ohne Transplantation. In Subgruppen kann die Mortalität je nach Alter und Ätiologie bis auf 100 % ansteigen (Lee 2003; Herold 2003).

Tritt eine ACLF auf, werden in der Literatur 60 % bis 80 % der Patienten, bei denen eine ausreichende Regeneration des Lebergewebes nicht mehr möglich ist, als transplantationsbedürftig angesehen (Broelsch et Frilling 2003).

Die Ursachen der ACLF sind in folgenden Erkrankungen, sortiert nach ihrer Häufigkeit, zu suchen:

- Alkohol (Alkoholhepatitis / dekompensierte alkoholtoxische Leberzirrhose),
- Virusinfektionen (chronische HBV / HCV / sonstige hepatotrope Viren),
- Autoimmunmechanismen (chronisch aktive autoimmune Hepatitis, PBC usw.),
- Stoffwechselstörungen (Hämochromatose u.a.) und
- Kryptogene Zirrhose.

Die (alkoholbedingte) Zirrhose tritt als Auslöser des ACLF bei 75 % der Fälle in Erscheinung, chronische Hepatitiden liegen bei rund 20 %. Die anderen Auslöser der ACLF betreffen insgesamt nur 5 % der Patienten.

Im Rahmen eines ACLF können Komplikationen wie HE, Niereninsuffizienz / hepatorenales Syndrom (HRS), plötzlich einsetzende bakteriell bedingte Peritonitis, schwere Infektionen, Sepsis, anhaltende Blutungen des oberen Gastrointestinaltrakts, portale Hypertension bzw. refraktärer Aszites, hämodynamische Instabilität (arterielle Hypotonie und Schock) auftreten. Weitere charakteristische Komplikationen sind die Entwicklung eines Multiorganversagens mit hyperdynamen Kreislaufversagen, Verbrauchskoagulopathie und Störungen der Mikrozirkulation mit sekundären Schäden an extrahepatischen Organen (Dancygier 2003).

**Tabelle 1: Ursachen von akutem Leberversagen.**

Ursachen eines akuten Leberversagens	
Virale Erkrankungen	Akute Hepatitis A
	Akute Hepatitis B (Akute Hepatitis C)
	Sonstige Hepatitiden
	Akute Hepatitis E
	Andere Viren: HSV, HHV-6, CMV, EBV, VZV, Parainfluenza
Toxizität / Idiosynkrasie	Paracetamolüberdosis
	Halogenierte Kohlenwasserstoffe
	INH, Rifampicin, NSAID, Gold, Sulfonamide,
	Tetracycline, Ketonazol, MAO-Hemmer
	Trizyklische Antidepressiva, Allopurinol
	Valproinsäure, Marcumar, Tetrachlorkohlenstoff
	Amanita-Intoxifikation
Sonstige Ursachen	Akute Schwangerschaftsfettleber
	Reye-Syndrom
	(Autoimmune Hepatitis)
	Morbus Wilson
	Budd-Chiari-Syndrom
	Hyperthermie / Hitzschlag
	Sepsis

HSV = Herpes-simplex Viren Typ 1 und 2. HHV-6 = Herpesvirus Typ 6. CMV = Cytomegalovirus. EBV = Epstein-Barr Virus. VZV = Varizelle-Zoster-Virus. INH = NSAID = Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel. Gold = MAO = Monoaminoxidase.

Quelle: Böker 2001.

### 3.2.1.3 Klinik und Verlauf

Das klinische Bild des Leberversagens ist im Wesentlichen beeinflusst von:

- dem Ausmaß des Parenchymuntergangs und den hieraus resultierenden metabolischen Konsequenzen,
- der Freisetzung toxischer Metabolite,
- der Regenerationsfähigkeit des überlebenden Parenchyms.

Entscheidend für die Prognose des Leberversagens sind Eintrittzeitpunkt und Art und Ausprägung extrahepatischer Komplikationen (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Klinische Charakteristika und Komplikationen verschiedener Typen des Leberversagens.**

Klinische Charakteristika	Akutes Leberversagen	Akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung
Chronischer Leberschaden	(+)	+++
HE	+++	++
Intervall Ikterus bis HE	< 2 Wochen	Unterschiedlich
Hirnödem	+++	+
Nierenversagen	++	++
Infektionen	+++	++
Hypoglykämien	+++	++
Kreislaufversagen	+++	++
Multiorganversagen	++	++
Überleben ohne LTX	40 %	Schlecht

HE = Hepatische Enzephalopathie. LTX = Lebertransplantation. Ausprägung: +++ sehr stark, ++ stark, + weniger stark.

Quelle: Adaptiert nach Rifai et Bahr 2003.

### Hirnödem und HE

Der Grad der HE hat prognostische Bedeutung für das Leberversagen. Bleibt der Patient ansprechbar und orientiert (Grad I und II), so ist die Prognose gut. Tritt jedoch eine höhergradige Enzephalopathie ein, wird die Prognose generell deutlich schlechter und unvorhersagbarer (Ellis et al. 1996). Das Risiko eines Multiorganversagens und die Gefahr eines Hirnödemens steigen parallel zum Grad der Enzephalopathie an. Tabelle 3 beschreibt die Stadien und Ausprägungen der HE.

**Tabelle 3: Gradeinteilung der hepatischen Enzephalopathie.**

Grad	Bewusstseinslage und Intellekt	Persönlichkeit, Auffälligkeiten	Neurologische Veränderungen	EEG
0	Normal	Unauffällig	Keine	Keine
Subklinisch	Normal	Unauffällig	Nur in psychomotorischen Tests	Keine
I	Unruhe, verschobener Schlaf-Wach-Rhythmus	Vergesslich, leichte Verwirrtheit, erregt, reizbar Zeitlich desorientiert,	Tremor, Apraxie, Koordinationsstörungen, veränderte Handschrift	Verlangsamt, 5 Hz triphasische Wellen
II	Lethargie, langsame Reaktionen	Amnesie, verminderte Hemmungen, inadäquates Verhalten Örtlich desorientiert,	Asterixis, Dysarthrie, Ataxie, verminderte Reflexe	Verlangsamt mit triphasischen Wellen
III	Somnolent, aber erweckbar	aggressiv, Babinski-Zeichen positiv, Muskel-Rigor	Asterixis, gesteigerte Reflexe	Verlangsamt mit triphasischen Wellen
IV	Koma, nicht erweckbar	Keine Funktion	Decerebration	Langsame 2-3 Hz, $\delta$ -Wellen

EEG = Elektroencephalogramm.

Quelle: Adaptiert nach Böker 2001.

### Prognostische Faktoren

Die Prognose des Leberversagens kann durch ein zusätzliches Nierenversagen erheblich verschlechtert werden. Bei ALF ist die Immunabwehr der Patienten schwerwiegend gestört, was zu einer erhöhten Gefahr von Infektionen führt. Auftretende Infektionen rangieren als zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit ALF (Rifai et Bahr 2003; Böker 2001). Die häufigsten Infekte sind bakteriellen Ursprungs (80 %) und manifestieren sich bei ca. 50 % der

Patienten in den Atemwegen (Rolando et al. 1996). Zum klinischen Bild des ALF zählen Gerinnungsstörungen (Pereira et al. 1996). Neben der verminderten Produktion durch die Leber spielt auch der gesteigerte periphere Verbrauch an Gerinnungsfaktoren eine Rolle.

Die genannten Faktoren fließen in unterschiedlicher Weise in gebräuchliche Schweregradscores wie Child-Pugh, MELD-Score, APACHE oder den SOFA-Score, ein (Sen et al. 2002).

## **3.2.2 Therapie**

### **3.2.1.1 Konventionelle Standardtherapie**

Die konventionelle Diagnostik und Therapie des ALF und ACLF ist fokussiert auf die Identifikation und Behebung der auslösenden Ereignisse des Leberversagens (z.B. Viruserkrankungen, Vergiftungen, Infektionen, Blutungen u.a.m.). Ferner gehören die Vermeidung der Entstehung bzw. die Therapie bereits vorhandener sekundärer Organdysfunktionen bzw. -versagen (z.B. Herz-Kreislaufsystem, Nieren, Hirn, Stoffwechsel) zu ihren primären Aufgaben. Die Funktionen der versagenden Leber sind dabei für den Bereich Synthese und Stoffwechselregulation zeitweilig meist gut zu substituieren. Häufig ist eine intensivmedizinische Betreuung notwendig. Ziel der konventionellen therapeutischen Maßnahmen ist letztendlich die Sicherstellung einer ausreichenden cerebralen Perfusion und die Verhinderung einer Hirnstammherniation (Rifai et Bahr 2003).

Eine mögliche Therapieoption ist eine Lebertransplantation. Dabei handelt es sich um einen Eingriff mit lebenslangen medizinischen und ökonomischen Folgen. Verschlechternd auf die Prognose nach Lebertransplantation wirken sich die präoperativen Befunde Blutungen, Nierenversagen, exzessive Bilirubinrhöhungen und ein länger bestehender Encephalopathiegrad IV aus (Böker 2001, Stauber 2003).

In Deutschland wurden 2001 insgesamt 757 Lebertransplantationen bei 1.148 Patienten vorgenommen, die auf der Warteliste standen (Deutsche Stiftung Organtransplantation 2002). Limitierender Faktor ist die Anzahl der verfügbaren Spenderorgane.

Die Mehrzahl der transplantierten Patienten hat formal die Diagnose einer Leberzirrhose. Der Anteil der Patienten, die im Rahmen einer oder im Anschluss an eine ACLF transplantiert wurden, ist nicht aufgeschlüsselt. Die Häufigkeit der Diagnose ALF lag bei den 2001 durchgeführten Lebertransplantationen bei rund 5 %.

Die Möglichkeiten und Chancen einer erfolgreichen Notfalltransplantation sind zunehmend besser, jedoch deutlich schlechter als die einer elektiven Transplantation zu bewerten. In Kombination mit der erwähnten Organknappheit sind auch der initiale Gesundheitszustand der zu transplantierenden Patienten und die Geschwindigkeit der Progression der Erkrankung zu berücksichtigen. Ein erfolgreiches Bridging zur Transplantation, möglicherweise unter Zuhilfenahme eines Leberunterstützungsverfahrens, kann von entscheidender Bedeutung sein.

### **3.2.1.2 Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren**

Verschiedene Teilfunktionen der Leber (z.B. Aufrechterhaltung der metabolischen Homöostase, Proteinsynthesestörung, Unterstützung der Gerinnung) lassen sich in gewissem Maß kompensieren. Ein Ersatz der Entgiftungsfunktion ist derzeit nur sehr eingeschränkt möglich. Hier liegt ein primärer Ansatzpunkt der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren.

Unterscheiden lassen sich prinzipiell rein maschinelle Verfahren, Bioreaktoren auf der Basis von Leberzellen (bioartifizielle Verfahren), sowie Ansätze zur ECLP, Tabelle 4 gibt eine Übersicht über einzelne Methoden.

**Tabelle 4: Übersicht der verschiedenen extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren.**

<b>Name</b>	<b>Prinzip, Zellart</b>
<b>Artifizielle Verfahren</b>	
Klassische Blutreinigungungsverfahren	Hämodialyse, Hämofiltration, Plasmaaustausch, Hämo- bzw. Plasmaperfusion über Adsorbentien
BioLogic-DT / -DTPF	Hämodialyse + Adsorption + Plasmaseparation
SPAD	Dialyse gegen Albumin im Single-Pass-Modus
MARS	Dialyse gegen Albumin im Rezirkulationsmodus (Aufreinigung über Adsorber + Low-Flux-Dialyse)
FPSA, Prometheus	Plasmaseparation + direkte Albuminaufreinigung (Adsorption im Sekundärkreislauf) + High-Flux-Dialyse
<b>Bioartifizielle Verfahren</b>	
ELAD	HepG <sub>2</sub> -Zellen (C <sub>3</sub> A) + Ultrafiltration
HepatAssist	Schweinehepatocyten + Plasmaadsorption
BAL	Schweinehepatocyten + Plasmaadsorption
BLSS	Schweinehepatocyten
MELS	Humane Hepatocyten + SPAD + High-Flux-Dialyse
<b>Extrakorporale Leberperfusion</b>	
ECLP	Das Patientenblut wird durch eine explantierte (humane oder xenogene) Leber in einer sterilen Kammer geleitet und dort aufgereinigt.

SPAD = Single Pass Albumindialyse. MARS = Molecular Adsorbent Recirculating System. FPSA = Fractionated Plasma Separation and Adsorption. ELAD = Extracorporeal Liver Assist Device. BAL = Bioartificial Liver. BLSS = Bioartificial Liver Support System. MELS = Modular Extracorporeal Liver Support System. ECLP = Extrakorporale Leberperfusion.

Quelle: Adaptiert nach Rifai et al. 2003.

### 3.2.1.2.1 Artifizelle Verfahren

Die zellfreien, artifizellen Leberunterstützungsverfahren verwenden die Verfahren Hämodialyse, Hämofiltration, Hämo-perfusion und Plasmapherese in verschiedenen Kombinationen. Teilweise wird zusätzlich Frischplasma oder Albumin zugeführt.

#### BioLogic-DT

Das System des BioLogic-DT (Liver Dialysis Unit®, Hemo-Therapies, San Diego, USA) kombiniert zwei verschiedene Methoden:

- ein Modul zur Dialyse und Adsorption: das BioLogic-DT-System mit einer Dialyse mit nachfolgender Adsorption an pulverisierte Kohle und Austauschharze und
- ein Modul der Plasmapherese: das BioLogic-DTPF-System.

Die Entwicklung dieses Entgiftungssystems wurde von der HemoCleanse Inc. West Lafayette initiiert und entstand an der Purdue Universität, USA.

Zwei Liter der Adsorbensuspension werden an der Plattendialysatoreinheit entlangcyclisiert. Durch Änderungen des Suspensionsdrucks und Nutzung eines Ventilsystems wird das Blut des Patienten der Dialyseeinheit zu- bzw. wieder rückgeführt. Das System entfernt selektiv Substanzen mit einem Molekulargewicht von weniger als 5 kD. Die Weiterentwicklung zum BioLogic-DT / -DTPF System ermöglichte durch die Plasmapherese auch eine Entfernung größerer proteingebundener Toxine. Die relevanten Studien wurden jedoch mit BioLogic-DT durchgeführt, so dass nur diese Variante hier berücksichtigt wird (Ash et al. 1993, Wilkinson et al. 1998).

#### MARS

Beim MARS (MARS®, Teraklin AG, Rostock) fließt das Blut des Patienten über einen Katheter in einen extrakorporalen Kreislauf durch einen speziellen Hohlfaserdialysator (MARS®-

Membran). Auf der Waschseite des Dialysators zirkuliert eine 20 %ige Albuminlösung. Proteingebundene und wasserlösliche Toxine passieren die Membran. Die Waschlösung wird durch einen Low-Flux-Dialysator geleitet, in dem die wasserlöslichen Giftstoffe entfernt werden können. Das Albumin wird aufgereinigt, indem die Waschlösung über einen Kohleadsorber und einen Anionentauscher geleitet wird. Es wird zur MARS-Membran zurückgeleitet und kann erneut Giftstoffe aufnehmen.

Das Design kombiniert hierbei die Vorzüge herkömmlicher extrakorporaler Nierenersatztherapien mit der Möglichkeit der Entfernung proteingebundener Substanzen, sodass kleine und mittlere, wasserlösliche wie proteingebundene Toxine aus dem Blut entfernt werden können. Moleküle mit einer Größe von mehr als 50 kD passieren dagegen die Membran nicht.

### **FPSA, Prometheus**

Bei der Fractionated Plasma Separation and Adsorption-Methode (FRSA, Prometheus®, Fresenius AG, Bad Homburg) werden wasserlösliche und albumingebundene Stoffe in separaten, nacheinander ablaufenden Schritten aus dem Blut entfernt. Über eine selektive Plasmaseparationsmembran (AlbuFlow-Filter) wird eine das Albumin enthaltende Plasmafraktion separiert, zwei Adsorbent zu- und in den Blutkreislauf zurückgeführt. In einem nachgeschalteten High-Flux-Dialysesystem erfolgt die dialytische Abtrennung von wasserlöslichen Substanzen bevor das Blut dem Patienten wieder zugeführt wird.

Bei den artifiziellen Methoden handelt es sich um die am weitesten in ihrer Entwicklung fortgeschrittenen Leberunterstützungsverfahren. Für BioLogic-DT liegt eine Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) für den amerikanischen Markt vor, für MARS ist die FDA-Zulassung für die Indikation Medikamenten-Überdosierung / -Vergiftung mit Wirkung ab Juni 2005 erteilt. Die deutschen Verfahren MARS und Prometheus sind in zahlreichen Ländern einschließlich Deutschland zugelassen. Weiterhin ist für diese beiden Methoden seit Januar 2004 eine Kostenerstattung im Rahmen der Definition des Zusatzentgelts zu DRG ZE32 „Extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse)“ im GKV-finanzierten System möglich.

Als einziges der Systeme ist MARS in Deutschland und zahlreichen anderen Ländern in nennenswertem Umfang verbreitet. Die Zahl der behandelten Patienten liegt bis heute weltweit bei mehr als 4.000 Personen. BioLogic-DT spielt in Deutschland keine Rolle. Prometheus wurde bisher nur im Rahmen klinischer Studien an einer begrenzten Patientenzahl eingesetzt.

#### **3.2.1.2.2 Bioartifizielle Verfahren**

Hierunter werden die auf Leberzellkulturen basierten Systeme verstanden. Man kann auch von hybriden Systemen sprechen, wobei der Begriff hybrid die Kultivierung biologisch aktiver Zellen in einem aus künstlichen Komponenten bestehenden System beschreibt. Das Ziel besteht in der temporären Unterstützung oder auch Übernahme der kompletten Leberfunktionen.

Drei Typen von Leberzellkulturen kommen für ein bioartifizielles Leberunterstützungssystem in Frage (Horn et al. 1999):

- Primäre menschliche oder tierische Hepatocyten
- Gentechnisch veränderte, immortalisierte Hepatocyten
- Zelllinien aus Hepatomen oder Hepatoblastomen.

Die Bioreaktoren der bioartifiziellen Verfahren gleichen sich in ihrem Basisaufbau. Grundsätzlich handelt es sich um einen extrakorporalen Kreislauf, an dem der Patient über einen venösen Katheter angeschlossen ist. Über einen Plasmaseparationsschritt (Filter oder Zentrifuge) wird das Patientenplasma dem Bioreaktor zugeführt. Der eigentliche Bioreaktor besteht aus einem Kunststoffgehäuse mit darin eingelassenen Bündeln von Kapillarmembranen unterschiedlicher Qualität (Plasmaseparationsmembranen, Oxygenatormembranen). Die

Hepatocyten werden i.d.R. auf der Außenseite der Kapillarmembranen kultiviert. Unterschiede zwischen den einzelnen Systemen bestehen in der Modulgröße, in der Art und Anzahl der verwendeten Zellen und Kapillarmembranen, in der Art der Perfusion und in zusätzlichen Systemen zur Entgiftung oder Substitution.

### **ELAD**

Das ELAD®-System (VitaGen Inc., La-Jolla, CA, USA) verwendet Zellen einer Hepatoblastomlinie und einen modifizierten Dialysefilter (Ellis et al. 1996, Sussmann et al. 1994). Das Blut der Patienten wird durch die Kapillaren des Filters gepumpt und fließt nach einmaliger Passage durch den Bioreaktor zurück zum Patienten.

### **HepatAssist**

Das HepatAssist®-System (Circe Biomedical, Lexington, USA) verwendet immobilisierte primäre Schweinehepatocyten in einem Plasmafilter (Watanabe et al. 1997). Hierbei fließt das vom Blut über einen Plasmaseparator getrennte Patientenplasma durch einen Aktivkohlefilter, einen Oxygenator und die Kapillaren des Plasmafilters.

### **Bioartificial Liver (BAL)**

Die Methode der „AMC Bioartificial Liver“ bedient sich primärer Schweinehepatocyten auf einem spiraligen Netzwerk von Polyesterfäden zwischen Kapillaren eines Oxygenators. Das System ist durch eine zusätzliche, dezentrale Oxygenierung der Zellen gekennzeichnet. Nach Plasmaseparation wird das Patientenplasma entlang der Polyesterfadenschicht mit den Hepatocyten geführt.

### **Bioartificial Liver Support System (BLSS)**

Das BLSS (Excorp Medical, Minneapolis, USA) verwendet ebenfalls Schweinehepatocyten.

### **Modular Extracorporeal Liver Support System (MELS)**

Eine Kombination verschiedener Verfahren wird beim MELS genutzt: ein Zellmodul mit humanen Hepatocyten, ein Detoxmodul zur Single-Pass-Albumindialyse sowie falls benötigt, ein Dialysem modul (Sauer et al. 2002). Hervorgegangen ist dieses Konzept der Leberunterstützung aus dem BELS (Berliner Extrakorporale Leberunterstützung), das Schweinehepatocyten einsetzte.

#### **3.2.1.2.3 Extrakorporale Leberperfusion**

##### **ECLP**

Bei der ECLP wird das Patientenblut durch eine frisch explantierte Leber geleitet, die sich in sterilen Kammern befindet. Dazu werden xenogene bzw. anderweitig nicht nutzbare humane Organe eingesetzt. Es bestehen immunologische und infektiöse Risiken.

Die bioartifiziellen Systeme sowie die ECLP kamen in Deutschland nicht über einen Einsatz im Rahmen klinischer Studien an einer begrenzten Zahl von Patienten hinaus und spielen im klinischen Alltag keine Rolle.

#### **3.2.1.3 Eingrenzung für diesen HTA-Bericht**

Im weiteren Verlauf dieses HTA-Berichts wird das Augenmerk auf die artifiziellen Leberunterstützungsverfahren gelegt. Die Einschränkung auf diese Art der Leberunterstützung erscheint aus folgenden Gründen angebracht:

Das Thema des HTA-Berichts gibt extrakorporale Leberdialyseverfahren vor. Nur die artifiziellen, nicht biologischen, nicht-zellbasierten Methoden sind als Dialyseverfahren zu sehen.

Keines der anderen Verfahren erreichte bisher eine für eine gesellschaftliche Relevanz ausreichende Verbreitung.

Die aktuelle Einführung eines DRG-Zusatzentgelts für genau diese Art extrakorporaler Leberdialyseverfahren spiegelt die bundesdeutsche gesundheitspolitische Relevanz dieser Verfahren im Vergleich zu den anderen wider.

### **3.3 Forschungsfragen**

Auf der Basis der wissenschaftlichen Literatur sollen im vorliegenden Bericht folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

1. Wie groß sind die Anzahl und die Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien zur Anwendung der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren bei ALF bzw. einer ACLF?
2. Lässt sich anhand von kontrollierten Studien die medizinische Wirksamkeit (Efficacy) der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren belegen?
3. Für welche Personengruppen?
4. Mit welcher Zielsetzung?
5. Sind relevante Nebenwirkungen in kontrollierten Studien nachgewiesen worden?
6. Lassen sich aus der Beantwortung oben aufgeführter Forschungsfragen klare Indikationsstellungen für den Einsatz der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren ableiten?
7. Kann weiterer Forschungsbedarf identifiziert werden?

Dabei wird der Begriff der extrakorporalen Leberdialyseverfahren – wie im Kapitel „Eingrenzung für diesen HTA-Bericht“ begründet- eingeschränkt auf artifizielle Leberunterstützungsverfahren.

### **3.4 Methodik**

#### **3.4.1 Informationsquellen**

In die Literatursuche wurden gezielt alle HTA-Dokumente, systematische Übersichtsarbeiten (insbesondere hierbei systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen), kontrollierte Studien, sonstige klinische Studien sowie Leitlinien einbezogen, die den Einsatz der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren in der Behandlung des ALF bzw. der ACLF thematisieren.

In einer breit angelegten Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS Previews, SciSearch, CATLINE, SOMED, AMED, Elsevier BIOBASE, IPA, GLOBAL Health, CAB, Biotechnobase und GEROLIT wurden Primärstudien, kontrollierte Studien, systematische und nicht systematische Übersichtsarbeiten sowie Metaanalysen identifiziert.

Weitere Dokumente konnten durch die Recherche in den Datenbanken IHTA sowie der Cochrane Library identifiziert werden. Des Weiteren gab es eine Auswertung der Referenzlisten der zunächst identifizierten Artikel, von Übersichtsartikeln und Fachbüchern. Die Literaturrecherche wurde auf den Zeitraum von 1990 bis Anfang 2004 eingeschränkt. Auf diese Weise konnten 741 Publikationen identifiziert werden, die in den weiteren Auswahlvorgang eingingen. Die genaue Suchstrategie ist im Anhang (Kapitel „Datenbank-Suchstrategien“) aufgeführt.

### 3.4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Auswertung der medizinischen Effektivität wurden HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen einbezogen, die sich mit der medizinischen Effektivität der extrakorporalen Leberunterstützungssysteme auseinandersetzten. Unsystematische Übersichten (traditionelle Übersichtsarbeitartikel bzw. nicht ausdrücklich als „systematisch“ bezeichnete Übersichtsarbeitartikel) wurden nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurden RCT sowie kontrollierte nicht-randomisierte Studien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe einbezogen, die als Intervention eines der Verfahren (BioLogic-DT, MARS, Prometheus) gegenüber einem anderen Leberunterstützungsverfahren und / oder konservativer Behandlung bei ALF bzw. ACLF hinsichtlich der medizinischen Effektivität evaluiert. Ausgeschlossen wurden lediglich als Zusammenfassung vorliegende Studien.

Aufgrund der geringen Zahl der erwarteten Publikationen wurde auf eine Einschränkung anhand der Zielparameter verzichtet.

### 3.4.2 Selektion der Information

In einem ersten Schritt wurden aus den 741 Publikationen die Arbeiten, die offensichtlich nicht mit dem Krankheitsbild des ALF bzw. der ACLF oder der Technologie der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren im Zusammenhang stehen, ausgeschlossen. Danach schloss sich auf der zweiten Stufe eine spezifizierende Suchstrategie an, die ausschließlich HTA-relevante Aspekte einbezog und aus der Synopsis von Titel, Zusammenfassung und Dokumentationstypus die weitere Relevanz für den Bericht beurteilen ließ.

Die aus den elektronischen Literaturrecherchen erhaltenen Publikationen wurden manuell nach folgenden Kriterien weiter selektiert:

- Als Indikation zur Behandlung durfte nur ALF bzw. ACLF vorliegen.
- Die Behandlung von ALF bzw. ACLF ergab sich aus der Anwendung der Verfahren: BioLogic-DT, MARS bzw. Prometheus.
- Vorliegen als Volltextartikel.

Diese Selektion ergab eine Eingrenzung auf 100 Publikationen, die anschließend in Gruppen folgender Schwerpunkte eingeteilt wurden:

- Fokus 1: Machbarkeitsstudien, Beschreibung der Technologie
- Fokus 2: Einzelfallstudien und Fallserien ohne Kontrollgruppe
- Fokus 3: Kontrollierte Studien.

In die Informationssynthese des HTA-Berichts wurden nur Veröffentlichungen aus Fokus 3 eingeschlossen. 726 der 741 potentiell relevanten Publikationen flossen nicht in die Informationssynthese ein (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Ausgeschlossene Publikationen.**

<b>Ausschlussgrund der Publikationen</b>	<b>Anzahl</b>
Keine ALF bzw. ACLF bzw. keine Behandlung mit den ausgewählten Verfahren	628
Fokus 1	45
davon: Machbarkeitsstudien	(2)
Beschreibung der Technologie	(43)
Fokus 2	41
davon: Fallberichte	(9)
Fallserien ohne Kontrollgruppe	(32)
Zusammenfassungen	12
<b>Summe</b>	<b>726</b>

ALF = Akutes Leberversagen. ACLF = Akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung.

Alle Schritte der Literatursuche wurden parallel von zwei Mitgliedern des HTA-Teams unabhängig voneinander durchgeführt. Die vorhergehende Tabelle 5 stellt die Ausschlussgründe und deren Häufigkeit dar. Eine Aufstellung, welche genauen Titel aus welchen Gründen ausgeschlossen wurden, beinhalten die Tabellen 13 und 14 im Anhang.

### 3.4.3 Bewertung und Extraktion der Information

Zur Beurteilung der methodischen Qualität von Studien zur medizinischen Effektivität von extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren werden die sich im Anhang befindenden Checklisten 1a, 2a auf die publizierten Artikel angewandt. Die Checklisten dienten jedoch nicht als Instrument zum Aus- bzw. Einschluss der Studien für die weitere Auswertung, da alle identifizierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen und – wenn auch abhängig von ihrer Evidenz hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Analysequalität – berücksichtigt wurden.

Checkliste 1a dient zur methodischen Beurteilung von HTA-Berichten, Leitlinienpublikationen etc. und wurde auf die HTA-Berichte sowie die systematischen Übersichtsarbeiten angewandt. In Checkliste 2a wird die methodische Qualität von Primärstudien dokumentiert. Diese Checkliste fand Anwendung auf die publizierten Wirksamkeitsstudien.

## 3.5 Ergebnisse

### 3.5.1 Beschreibung der berücksichtigten Publikationen

Zur medizinischen Wirksamkeit von extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren zur Behandlung von ALF und ACLF wurden insgesamt 15 Literaturstellen identifiziert. Berücksichtigt wurden zwei Kurz-HTA-Berichte, ein ausführlicher HTA-Bericht inkl. Update, zwei Veröffentlichungen zu einer Übersichtsarbeit und elf Publikationen zu kontrollierten Studien zum Einsatz von MARS oder BioLogic-DT bei Leberversagen. Zum Leberunterstützungsverfahren Prometheus wurden keine Publikationen kontrollierter Studien gefunden und die Methode wird auch in keiner der identifizierten systematischen Überblicksarbeiten berücksichtigt. (Über den Einsatz des Prometheus-Verfahrens zur Behandlung von ALF bzw. ACLF liegen lediglich eine Fallserie von Rifai et al. 2003 sowie ein Fallbericht von Kramer et al. 2003 vor, die den Einschlusskriterien des vorliegenden HTA-Berichts nicht entsprechen.

In den folgenden Kurzbeschreibungen der Publikationen werden Dokumententyp und Bezugsrahmen, Fragestellung, Methodik, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren sowie eine abschließende Beurteilung jedes Artikels wiedergegeben.

Anschließend werden die relevanten Ergebnisse der Studien deskriptiv zusammengefasst gegenübergestellt. Eine Metaanalyse erscheint aufgrund der beschränkten Zahl identifizierter Studien mit vergleichbaren Zielparametern und der Heterogenität der Studienpopulationen nicht sinnvoll.

### 3.5.1.1 Primärstudien

#### 3.5.1.1.1 BioLogic-DT

Bauer et al.: **Effects of sorbents suspension dialysis on plasma amino acid levels in cirrhotic patients with refractory hepatic encephalopathy.** In: The International Journal of Artificial Organs (2002), 25, S. 923-928.

Kramer et al.: **Biocompatibility of a cuprophane charcoal-based detoxification device in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy.** In: American Journal of Kidney Diseases: the official journal of the National Kidney Foundation (2000), 36, S. 1193-1200.

Kramer et al.: **A controlled study of sorbent suspension dialysis in chronic liver diseases and hepatic encephalopathy.** In: The International Journal of Artificial Organs (2001), 24, S. 434-442.

Die drei Publikationen von Bauer et al. 2002, Kramer et al. 2000 und 2001 beschreiben verschiedene Aspekte ein und derselben Studie und werden deshalb zusammen behandelt.

#### a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Bei diesen Fachartikeln handelt es sich um die Darstellung der Ergebnisse einer RCT zum Einsatz von BioLogic-DT bei Leberzirrhose und HE.

#### b) Fragestellung

Das Ziel der Studie bestand darin, die sofortigen Effekte einer BioLogic-DT-Behandlung auf die Plasmakonzentrationen von Aminosäuren (Bauer et al. 2002), den Verlauf und die Ausprägung einer HE (Kramer et al. 2001) sowie die Biokompatibilität der Technologie (Kramer et al. 2000) bei Patienten mit gesicherter Leberzirrhose und einer höhergradiger refraktären HE.

#### c) Methodik

Die Intervention bestand aus einer einmaligen sechsständigen Behandlung mit BioLogic-DT bei Patienten mit gesicherter Leberzirrhose und höhergradiger HE (HE-Grad zwischen II und III). Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine konventionelle Therapie in Form von intravenös verabreichten kristallinen Fluiden (2 ml / kg / h) sowie parenterale Ernährung, Laktulose (60 g / d) und Paromomycin (750 mg / d) über eine Magensonde. Als Zielgrößen werden einerseits der Fischer-Quotient (Quotient aus verzweigtkettigen und aromatischen Aminosäuren) in der Publikation von Bauer und seinen Kollegen, andererseits die klinische Ausprägung der HE einschließlich neurophysiologischer Parameter in der Publikation von Kramer und seinen Mitautoren liegen von 2001, sowie die Biokompatibilität (Anzahl klinischer Komplikationen sowie Verlauf von Routinelaborparametern) von Kramer und seinen Coautoren 2000 angegeben.

Aus einer Gesamtgruppe von 41 Patienten wurden nach nicht näher beschriebenen Kriterien 20 Patienten ausgewählt und randomisiert einer Interventions- (n = 10) bzw. Kontrollgruppe (n = 10) zugeteilt. Alle Messungen fanden unmittelbar vor und nach der sechsständigen Intervention bis maximal 24 Stunden nach Beginn der Intervention statt.

#### d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Die beiden Gruppen waren zu Studienbeginn hinsichtlich des Alters, des Child-Pugh-Scores und der Ätiologie ihrer Erkrankung (überwiegend alkoholtoxisch) vergleichbar. Das Ausgangs-

niveau der HE war in der Interventionsgruppe leicht, jedoch nicht signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe ( $p = 0,12$ ). Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutdrucks, der Sauerstoffanreicherung und des pH-Werts zwischen den beiden Gruppen.

In der Publikation von Bauer et al. 2002 wurde über die Messungen der Konzentrationen ausgewählter Plasmaamino­säuren vor und nach der Behandlung mit BioLogic-DT berichtet. Es zeigten sich keinerlei klinisch relevante, statistisch signifikante Änderungen. Auch die totale Aminosäurekonzentration im Plasma änderte sich nicht statistisch signifikant (vor der Behandlung:  $2.156 \mu\text{mol} / \text{dl}$  gegenüber  $2.174 \mu\text{mol} / \text{dl}$  nach der Behandlung mit BioLogic-DT; im Vergleich zu  $2.310 \mu\text{mol} / \text{dl}$  vor und  $2.401 \mu\text{mol} / \text{dl}$  nach sechs Stunden konventioneller Behandlung in der Kontrollgruppe).

Die Behandlung mit dem Leberdialyseverfahren BioLogic-DT brachte keine statistisch signifikante Änderung des Fischer-Quotienten.

Die Autoren vermuten, dass die Diskrepanz zu einer vorangegangenen unkontrollierten Studie (Steczko et al. 2000), die von einer signifikanten Verbesserung des Fischer-Quotienten nach einmaliger Therapie mit BioLogic-DT berichtet, durch Unterschiede im Studiendesign und Studienpopulation bedingt seien.

Die Publikation von Kramer et al. von 2000 beschreibt die Biokompatibilität des Verfahrens. Als relevante Veränderungen von Laborparametern berichten die Autoren über einen Abfall der Thrombozytenzahl, der weißen Blutkörperchen und des Fibrinogens, sowie über einen Anstieg der Gerinnungsparameter PTT und INR in der Interventionsgruppe. Kreatinin und Harnsäure fielen im Rahmen der Leberdialysebehandlung, wogegen Bilirubin und andere leberspezifische Parameter unverändert blieben. Weiterhin wurde ein Anstieg der Entzündungsmediatoren  $\text{TNF}\alpha$  und IL-6 sowie Elastase unter Behandlung mit BioLogic-DT beobachtet.

Von den Autoren wurde als mögliche Komplikation der BioLogic-DT-Behandlung das Syndrom der disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC) eingestuft. Eine Patientin entwickelte unter der Leberdialysebehandlung eine DIC, bei zwei weiteren Patienten der Interventionsgruppe trat die Komplikation zunächst nur latent, einige Stunden nach der Behandlung jedoch zunehmend fulminant und schließlich mit letalem Ausgang auf.

Die zweite Publikation von Kramer und seinen Kollegen von 2001 bezieht sich auf die mögliche Verbesserung der Ausprägung der HE durch BioLogic-DT. Der klinische Grad der HE veränderte sich in keiner der beiden Gruppen signifikant, es konnten jedoch neurophysiologische Veränderungen, die auf eine subklinische Verbesserung des HE-Grads hindeuten, gezeigt werden. Die Latenz von N70-Peaks (sensorisch evozierte Potentiale langer Latenz) nahm ab, wenn auch statistisch nicht signifikant ( $p = 0,056$ ) bei neun der zehn Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zu vier der zehn Patienten der Kontrollgruppe. Die Durchschnittslatenz von N70 nahm nur in der Interventionsgruppe ( $p = 0,005$ ) ab. Des Weiteren stellte man einen Abfall bis 38 % von Benzodiazepinanaloga im Serum von neun Patienten der Interventionsgruppe fest, im Vergleich zu zwei Kontrollgruppenpatienten ( $p = 0,03$ ). Die Änderungen der Benzodiazepinkonzentrationen korrelierten nicht signifikant mit den Änderungen der N70-Latenzzeit.

Die Autoren schränken selbst die klinische Relevanz und die Validität (der durchschnittliche Grad der HE war vor der Intervention in der Interventionsgruppe leicht erhöht) der Ergebnisse ein.

#### **e) Beurteilung**

Bei den Publikationen handelt es sich weitgehend um eine Präsentation von Studienergebnissen, die keinen positiven Effekt einer Behandlung mit BioLogic-DT darstellen konnten. Bei der den drei Veröffentlichung zugrunde liegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie mit einer relativ homogenen, klar beschriebenen Population. Zu kritisieren ist die sehr kurze Studienlaufzeit (Messungen überwiegend nur unmittelbar vor und nach der

sechsstündigen Behandlung, maximale Studienlaufzeit 24 Stunden) sowie die geringe Fallzahl. Der Einsatz einer möglichen Verblindung bzw. eines Placebos / Sham-Kontrolle in der Kontrollgruppe wurde nicht diskutiert. Insgesamt liefert die Studie eine gewisse, wenn auch stark eingeschränkte Evidenz für einen fehlenden Effekt des BioLogic-DT-Verfahrens auf die Plasmaspiegel von Aminosäuren sowie die Ausprägung der HE bei Patienten mit ACLF. Lediglich auf bestimmte neurophysiologische Parameter wird ein gewisser Einfluss angenommen, wobei die Evidenz dieser Beobachtung als sehr niedrig eingestuft werden muss. Dagegen berichten die Autoren von möglichen therapiebedingten tödlichen Komplikationen in Form eines DIC, auch wenn ein direkter Zusammenhang unklar bleibt.

Ellis et al.: **Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the BioLogic-DT.** In: Internat J Artif Organs (1999), 22, S. 27-34.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Dieser Fachartikel berichtet über eine randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zum Einsatz des BioLogic-DT-Verfahrens bei Patienten mit fortgeschrittener akuter Dekompensation einer alkoholinduzierten Hepatitis mit einem HE-Grad von II oder höher.

#### **b) Fragestellung**

Das Ziel der Studie bestand darin, die Effekte einer dreitägigen Behandlung für jeweils sechs Stunden pro Tag mit BioLogic-DT bei fortgeschrittener akuter alkoholinduzierter Hepatitis zu evaluieren.

#### **c) Methodik**

Nähere Angaben zur Art und Durchführung der Randomisierung werden in der Studie nicht gemacht. In die Untersuchung wurden zehn Patienten mit akuter alkoholinduzierter Hepatitis und HE $\geq$ II eingeschlossen, wobei fünf Betroffene dreitägige Behandlung von jeweils sechs Stunden mit BioLogic-DT und fünf Personen eine konventionelle Behandlung erhielten. Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, aber auch Multiorganversagen, ausgewiesen durch einen mittleren arteriellen Druck unter 50 mm Hg und / oder eine arterielle Hypoxie ( $pO_2 < 8$  kPa), ein kardiovaskuläres Ereignis oder eine gastrointestinale Blutung in den letzten zwölf Monaten, sowie Hypoglykämie, Azidose, Hypokaliämie oder Hypophosphatämie. Während der Behandlung wurde täglich ein Blutbild erstellt, INR, Serumelektrolyte und Leberwerte bestimmt. Weitere klinische Verlaufs- und spezielle Laborparameter wie die Zytokine IL-8 und TNF $\alpha$  wurden erfasst. Primärer Endpunkt der Studie war das Krankenhausüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Verbesserungen im neurologischen Status, die Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität und der biochemische Nachweis einer verbesserten Leberfunktion.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren**

Zu Studienbeginn gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionsgruppen. Bei vier der fünf Patienten aus der Interventionsgruppe konnten alle Behandlungseinheiten durchgeführt werden. Bei einem Probanden musste die Behandlung wegen technischer Probleme (Blutgerinnsel im Katheterzugang mit konsekutiver Unterbrechung des Blutflusses im Katheter und Blutdruckabfall beim Patienten) zunächst abgebrochen werden. Die Biokompatibilität des Verfahrens wird von den Autoren als gut bezeichnet, da keines der beobachteten Probleme auf eine schlechte Verträglichkeit der Intervention zurückzuführen sei.

In der Kontrollgruppe konnten nur drei Patienten für die drei Tage vollständig beobachtet werden. Ein Patient verweigerte die weitere Studienteilnahme, ein anderer Teilnehmer starb am Tag 3. Ein Patient der Kontrollgruppe wurde zusätzlich nierendialysiert.

Keiner der Patienten konnte lebend aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die mittlere Überlebenszeit ab Behandlungsbeginn lag in der Interventionsgruppe bei neun Tagen (Spannbreite: vier bis 33 Tage), in der Kontrollgruppe bei elf Tagen (Spannbreite: drei bis 16 Tage).

Die Verfasser berichten von einer Verbesserung des Encephalopathiegrads nach drei Tagen bei drei der vier behandelten Patienten der Interventionsgruppe, machen jedoch keine näheren Angaben zum Ausmaß des Effekts. Ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden.

Die Routinebluttests (Gerinnung, Blutbild, Leberwerte) waren vergleichbar in beiden Gruppen. Auch bei den Zytokinen IL-8 und TNF $\alpha$  zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Autoren sehen den primären Erfolg ihrer Studie in der Demonstration der Biokompatibilität des Verfahrens. Sie schränken jedoch die Interpretation ihrer Ergebnisse durch die kleine Fallzahl und zusätzlichen Dropouts selbst ein und bemerken, dass der primäre Endpunkt Krankenhausüberleben bei den eingeschlossenen Patienten mit besonders schlechter Prognose nicht erreicht werden konnte.

#### **e) Beurteilung**

Die minimale Fallzahl der Studie sowie die zusätzlichen Dropouts und individuell unterschiedliche Behandlung der Patienten aus beiden Gruppen machen eine Interpretation der Ergebnisse nahezu unmöglich und lassen jede statistische Auswertung fragwürdig erscheinen. Es bleibt letztlich unklar, zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Patienten eingeschlossen wurden und ob der Abbruch der BioLogic-DT-Therapie bei einem Patienten als Nebenwirkung oder Komplikation des Verfahrens zu werten ist. Insgesamt gibt die Publikation keinen Hinweis auf mögliche positive (oder negative) medizinische Effekte der Methode.

Hughes et al.: **Evaluation of the BioLogic-DT sorbent-suspension dialyser in patients with fulminant hepatic failure.** In: International Journal of Artificial Organs (1994), 17, S. 657-662.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Dieser Artikel stellt die Ergebnisse einem RCT über den Einsatz von BioLogic-DT bei Patienten mit ALF und einem HE-Grad von IV vor.

#### **b) Fragestellung**

Es galt die Sicherheit und die Biokompatibilität des Verfahrens gegenüber der Behandlung mit Standardtherapie bei Patienten mit ALF zu evaluieren.

#### **c) Methodik**

In die Studie wurden zehn Patienten des King's College Hospital London mit ALF und HE-Grad IV eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Nierenversagen sowie aus studientechnischen Gründen Patienten, die bereits für eine Nottransplantation gelistet waren. Die Randomisierung erfolgte für die Behandlung mit Standardtherapie (n = 5) bzw. Standardtherapie mit zusätzlicher Behandlung mit BioLogic-DT für jeweils sechs Stunden an maximal fünf Tagen (n = 5). Die Sicherheit der Therapie als primärer Zielparameter wurde als Zahl der auftretenden ernststen klinischen Komplikationen wie Hypotonie und Hypoxie definiert. Die Biokompatibilität als weiterer Zielparameter wurde in Form hämodynamischer Veränderungen gemessen. Vor, während und nach der Behandlung mit BioLogic-DT wurden Blutgasanalysen, Hämoglobin- und arterielle Sauerstoffkonzentrationsmessungen durchgeführt.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Bei sechs Patienten war die Ursache für das ALF in einer Paracetamolüberdosis begründet, bei vier Patienten in einer akuten viralen Hepatitis. Beide Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Leberfunktionswerte, der Elektrolyte bzw. der Blutbildparameter nicht statistisch signifikant.

Insgesamt wurden 18 Behandlungen bei den fünf Patienten in der Interventionsgruppe vorgenommen. Die Behandlung wurde von den Patienten bei keinen nachteiligen klinischen Effekten gut vertragen. Es gab keine evidenten Verbesserungen des mentalen Status während der Behandlung mit BioLogic-DT. Ein Patient erlangte das Bewusstsein nach vier Behandlungseinheiten wieder und überlebte. Die vier anderen Patienten der Interventionsgruppe starben an

Sepsis, Multiorganversagen bzw. Hirnstammherniation. In der Kontrollgruppe überlebten drei Patienten das ALF, zwei starben an einer Sepsis.

In der Studie wurden keine signifikanten Änderungen in der Interventionsgruppe hinsichtlich der Zahl der weißen Blutkörperchen bzw. des Hämatokrits festgestellt. Dagegen gab es einen progressiven Blutplättchenabfall in der Interventionsgruppe während der sechsständigen Behandlung, der in der Kontrollgruppe nicht zu verzeichnen war. Des Weiteren wurden keine signifikanten Effekte auf die Aspartataminotransferase, den Bilirubinwert, das Albumin, das Gesamtprotein, den Phosphat Spiegel und den Harnstoff Spiegel festgestellt. Allerdings gab es eine signifikante Änderung beim Plasmakreatinin und ebenso eine schwache Reduktion beim Laktat Spiegel in der Interventionsgruppe. Ähnliches wurde ebenfalls bei den Gallensäuren verzeichnet. Jedoch erreichen all diese Ergebnisse mit Ausnahme des Kreatininabfalls keine statistische Signifikanz.

Der Einsatz des Verfahrens zeigte bei den fünf Patienten der Interventionsgruppe keine hämodynamische Komplikationen. Allerdings verallgemeinerten die Autoren diese Erkenntnisse aufgrund der geringen Fallzahl und der Heterogenität der Patienten nicht. Die Verfasser merken auch an, dass es schwierig sei, Schlüsse hinsichtlich des Überlebens und des klinischen Nutzens dieser Behandlungsart zu ziehen. Für neurologische Verbesserungen gab es keine klaren Beweise innerhalb der Interventionsgruppe, was nach Aussage der Autoren bei paralysierten und sedierten Patienten auch nur bedingt möglich ist.

Zusammenfassend kommen die Verfasser zu dem Schluss, dass es aufgrund der Komplexität der hepatischen Funktion unwahrscheinlich ist, durch das bloße Entfernen von Giftstoffen mit dem BioLogic-DT-Dialyseverfahren den klinischen Zustand der Patienten mit ALF aufrecht zu erhalten bzw. zu verbessern. Dennoch möge ein Potential in der Technologie liegen.

#### **e) Beurteilung**

Diese frühe Publikation berichtet über den Einsatz des BioLogic-DT-Verfahrens bei Patienten mit ALF. Sie enthält Anhaltspunkte für seine akzeptable Biokompatibilität bei diesen Patienten, war jedoch nicht auf die Untersuchung klinischer Effekte ausgerichtet. Zur Beurteilung der medizinischen Effektivität kann wenig Evidenz gewonnen werden.

Wilkinson et al.: **Hemodiabsorption in treatment of hepatic failure.** In: Journal of Transplant Coordination (1998), 8, S. 43-50.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Dieser Fachartikel dokumentiert die Ergebnisse einem prospektiven, RCT über den Einsatz von BioLogic-DT bei Patienten mit ausgeprägter HE bei ALF oder einer ACLF.

#### **b) Fragestellung**

Das Ziel der Studie wurde dahingehend allgemein formuliert, ob eine maximal fünftägige Behandlung mit dem BioLogic-DT-Verfahren den neurologischen, physiologischen und chemischen Status von Patienten mit Leberversagen und einem HE-Grad von III bis IV verbessern kann. Primäre Zielparameter wurden nicht explizit formuliert.

#### **c) Methodik**

Einschlusskriterien waren zunächst die Aufnahme auf die Intensivstation mit Leberversagen und einem HE-Grad von III oder IV. Für die Studie wurden elf Patienten, davon drei Personen mit ALF und acht mit ACLF, ausgewählt und randomisiert der Interventions- (n = 6) und Kontrollgruppe (n = 5) zugeteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden zusätzlich zur Standardtherapie mit einer täglich sechsständigen Leberdialyse mit BioLogic-DT für bis zu fünf Tage behandelt.

Der neurologische Status wurde täglich mittels der Caronna-Skala erfasst, der physiologische Status wurde durch Messungen der Herzindices über einen Pulmonalkatheter in

zweistündigen Intervallen aufgezeichnet. Als Routinelaborparameter wurden Blutbild und leberspezifische Verlaufparameter bestimmt.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Inwieweit Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich Patientencharakteristika vergleichbar waren, wird nicht dokumentiert.

Bei der Behandlung mit BioLogic-DT gab es keine Komplikationen oder nachteiligen Effekte. Ein Patient der Kontrollgruppe wurde aufgrund einer Nottransplantation vorzeitig ausgeschlossen. Die Durchschnittszahl der Behandlungseinheiten pro Patient betrug 3,6.

Es zeigten sich keine signifikanten Änderungen bei den Laborparametern (Hämoglobin, weiße Blutkörperchen, AST, ALT, Albumin), weder in der Interventions- noch in der Kontrollgruppe. Ein Abfall der Blutplättchenzahl ging mit jeder Behandlungseinheit in der Interventionsgruppe einher, allerdings bedurfte kein Patient einer Transfusion.

Bei zwei Patienten der Interventionsgruppe verbesserte sich der neurologische Status, bei einem Patienten wurde eine Verbesserung der physiologischen Verfassung festgestellt.

Fünf der sechs Patienten aus der Interventionsgruppe erreichten das therapeutische Ziel: 5d-Überleben und Möglichkeit der Transplantation bzw. Wiederaufnahme der eigenen Leberfunktion. In der Kontrollgruppe überlebten zwei der verbliebenen vier Patienten die Studiendauer von 5d, die beiden anderen Patienten starben.

Die Autoren interpretieren die Verbesserungen der neurologischen und physiologischen Konditionen der behandelten Patienten als positiven Effekt der Intervention, merken allerdings auch an, dass diese Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind. Dennoch war die Häufigkeit der Erreichung des therapeutischen Ziels (physische Verbesserung für eine Transplantation, Erhalt eines Transplantats bzw. Wiederaufnahme der Leberfunktion) in der Interventionsgruppe größer, so dass sie letztendlich zu dem Schluss kommen, dass eine Behandlung mit BioLogic-DT unterstützend bei der Behandlung von Patienten mit diesem Krankheitsbild eingesetzt werden kann.

#### **e) Beurteilung**

Die Publikation beschreibt eine randomisierte Studie zum Einsatz von BioLogic-DT mit einer gemischten Patientenpopulation aus ALF und ACLF, jeweils vergesellschaftet mit einer fortgeschrittenen HE-Grad III bis IV. Die kleine Fallzahl und die heterogene Studienpopulation erschweren die Interpretation der Ergebnisse und schränken die Evidenz der Resultate ein. Insgesamt kann höchstens eine leichte Tendenz zu einer positiven Wirkung der Technologie bei Patienten mit Leberversagen, eine gute Verträglichkeit und eine Abwesenheit von Nebenwirkungen verzeichnet werden. Auch wenn die Verfasser die mögliche Bridging-Funktion thematisieren, erscheint ein 5d-Überleben hierfür nicht als ausreichende Zielgröße.

### **3.5.1.1.2 MARS**

Heemann et al.: **Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study.** In: Hepatology (2002), 36, S. 949-958.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Der Fachartikel berichtet über die Ergebnisse eines prospektiven, bizenrischen RCT zum Einsatz des Leberunterstützungsverfahrens MARS zur Behandlung von Patienten mit ACLF und einer progressiven Hyperbilirubinämie.

#### **b) Fragestellung**

Das Ziel der Studie bestand darin, zu testen, ob durch die extrakorporale Albumindialyse (MARS) die Hyperbilirubinämie, das 30-Tage-Überleben und der Grad der HE gegenüber der Behandlung mit Standardtherapie verbessert werden können.

### **c) Methodik**

Eingeschlossen wurden 23 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit Leberzirrhose (Child-Pugh-Wert von 7 bzw. höher), einer HE von 0 bis III und einem Plasmabilirubinwert über 20 mg / dl sowie einer durch klinische Biopsie nachgewiesene Zirrhose. Die Zirrhose war bei 20 der 23 Patienten alkoholbedingt. (Ein 24. Patient war zunächst mit eingeschlossen worden, wurde allerdings aufgrund von medikamentenbedingten Leberversagen durch die Verfasser aus der Analyse ausgeschlossen. Der Patient ist nicht innerhalb der 30 Tage gestorben.) In einer Vorphase der Studie wurde der Trend des Gesamtbilirubinspiegels erfasst und die Patienten nur bei einem ansteigenden Trend eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren eine hepatobiliäre Obstruktion, HRS, aktive Blutung oder Sepsis, schwere Komorbidität, Koma, unmittelbar vorangegangene große Operationen, sowie Schwangerschaft. Die Intervention bestand in einer individuell angepassten täglich im Mittel sechsständigen Therapie mit MARS bis entweder ein Bilirubinspiegel unter 15 mg / dl oder ein Maximum von zehn Therapieeinheiten erreicht war.

Primärer Endpunkt der Studie war ein Abfall des Bilirubinwerts unter 15 mg / dl über drei aufeinander folgende Tage. Sekundäre Endpunkte waren die 30d-Überlebensrate und der HE-Grad.

### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Es konnten keine klinisch signifikante Unterschiede der beiden Gruppen bzgl. demographischer Merkmale, Labortests einschließlich hämatologischen Parameter, der Zeit, die die Patienten mit einem Bilirubinwert > 20 mg / dl verbrachten, des Encephalopathiegrads oder des Schweregrads nach Child-Pugh vor Beginn der Studie festgestellt werden.

Der primäre Endpunkt der Studie (Abfall des Bilirubinwerts) wurde von fünf der zwölf Patienten der Interventionsgruppe und zwei der elf Kontrollen erreicht. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Die 30d-Mortalität betrug 54,4 % (sechs Patienten von elf) in der Kontrollgruppe und 8,3 % (ein Patient von zwölf) in der Interventionsgruppe. Die kumulierten 30d-Überlebenswahrscheinlichkeiten unterschieden sich signifikant. Nach Aussage der Autoren wurde die Studie aufgrund des signifikant besseren Überlebens der Patienten der Interventionsgruppe nach dem Einschluss von 24 Patienten von der Ethikkommission abgebrochen. Zusätzlich wird berichtet, dass nach einer Beobachtungszeit von sechs Monaten die Überlebensrate in der Interventionsgruppe 50 % (sechs von zwölf Patienten) und in der Kontrollgruppe 36,4 % (vier von elf Patienten) betrug. (Bei den 36,4 % (vier von elf Patienten) hatten die Autoren der Publikation irrtümlich im Text 50 % geschrieben, was wir an dieser Stelle berichtigen. Einer der überlebenden Patienten der Kontrollgruppe wurde drei Tage nach Studieneinschluss transplantiert.)

Weiterhin konnte ein klinisch relevanter, jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des mittleren arteriellen Drucks dokumentiert werden. Hier konnten steigende Werte in der Interventionsgruppe und abfallende Werte in der Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Hinsichtlich der Nierenfunktion konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ), ein Patient der Interventionsgruppe zeigte eine Verschlechterung gegenüber Verschlechterungen bei sieben Patienten der Kontrollgruppe.

Der Grad der HE verbesserte sich signifikant in der Interventionsgruppe bei einer Verschlechterung in der Kontrollgruppe ( $p < 0,005$ ). Ebenso konnte eine statistisch signifikante Verbesserung des Kreatininwerts zu Gunsten der Interventionsgruppe beobachtet werden. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich beim Serumalbumin und beim Quickwert.

Von Komplikationen und Nebenwirkungen, die direkt auf die Intervention zurückzuführen sind, wurde nicht berichtet. Zwei Patienten der Interventionsgruppe entwickelten Fieber bzw. eine

Sepsis, was möglicherweise durch die Anwendung des für die Intervention benutzten Katheters bedingt war.

Zusammenfassend bewerten die Autoren den Einsatz der Albumindialyse bei Patienten mit ACLF als effektiv für das Kurz-Zeit-Überleben und als Möglichkeit zur Verbesserung relevanter klinischer Parameter bei diesen Patienten. Sie kommen auch zu der Einschätzung, dass die Anwendung der MARS-Therapie sicher und gut verträglich sei. Von den Verfassern wird hinsichtlich des Studiendesigns selbst kritisiert, dass die behandelnden Ärzte nicht verblindet waren und z.B. im Wissen der Gruppenzugehörigkeit an der Evaluierung des Grads der HE teilnahmen.

#### **e) Beurteilung**

Die Publikation stellt die Methodik und alle relevanten Parameter überdurchschnittlich transparent dar. Die Methodik und das Studiendesign erscheinen adäquat. Als einzige der identifizierten Studien verwendeten die Autoren als Einschlussparameter die dokumentierte Progression der HE. Bei allen anderen Arbeiten bleibt unklar, in welchem Stadium des Krankheitsverlaufs die Patienten eingeschlossen wurden.

Mit der relevanten Einschränkung der kleinen Fallzahl und der Limitierung auf die Studienpopulation von fast ausschließlich alkoholbedingter Lebererkrankung, liefert die Studie eine gute Evidenz eines positiven Effekts von MARS auf die 30d-Überlebenswahrscheinlichkeit und die klinischen Verlaufparameter wie die Senkung des Bilirubinspiegels und des Enzephalopathiegrads für diese Patienten.

Allerdings bleiben die mittel- und langfristigen Effekte sowie die Effekte bei Patienten mit ALF oder ACLF nicht-alkoholischer Ätiologie von den Ergebnissen dieser Studie weitgehend unberührt. Dadurch kann auch keine Aussage über eine Bridging-To-Transplantation-Funktion der Technologie getroffen werden.

Hessel et al.: **Economic evaluation of MARS - preliminary results on survival and quality of life.** In: *Liver* (2002), 22 Suppl. 3, S. 26-29.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Dieser Fachartikel von Hessel et al. beschreibt das Studiendesign einer gesundheitsökonomischen Evaluation des Leberunterstützungsverfahrens MARS zur Behandlung von ACLF in Form einer retrospektiven nicht randomisierten, kontrollierten, klinischen Studie und berichtet in diesem Zusammenhang von den ersten Ergebnissen der Pilotphase zum Überleben sowie der Lebensqualität. Ergebnisse zu Kosten bzw. Kosteneffektivität werden nicht vorgestellt, so dass die Publikation an dieser Stelle des medizinischen Teils vorgestellt wird.

#### **b) Fragestellung**

Die Machbarkeit und die Praktikabilität des Konzepts der Datenerhebung sowie die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Behandlung mit MARS, ein Jahr nach Studienbeginn im Vergleich zur Kontrollgruppe werden untersucht.

#### **c) Methodik**

Eingeschlossen in die Studie wurden zunächst alle erwachsenen Patienten, die an der Universitätsklinik Rostock seit 1993 mit der Hauptdiagnose akute schwere Lebererkrankung aufgenommen wurden und mindestens sieben Tage stationär verweilten. Des Weiteren mussten diese Personen während des stationären Aufenthalts wenigstens einmalig einen Bilirubinwert über 300  $\mu\text{mol} / \text{l}$  aufweisen. Ausgeschlossen wurden diejenigen mit gastrointestinalen Blutungen, Sepsis und Karzinomleiden. Insgesamt konnten anhand dieser Kriterien 141 Patienten eingeschlossen werden, von denen 69 Betroffene zusätzlich zur konventionellen Therapie mit MARS (Interventionsgruppe) und 72 Probanden (Kontrollgruppe)

ausschließlich mit Standardtherapie behandelt wurden. In die Auswertung gelangten schließlich nur die zwischen 1999 und 2001 Behandelten (n = 27 Interventionsgruppe, n = 30 Kontrollgruppe), da nach Ansicht der Autoren die Technologie vor 1999 nicht ausreichend standardisiert eingesetzt wurde.

Von allen Patienten, die das Krankenhaus lebend verließen, wurden mit Hilfe von standardisierten Interviews und Fragebögen relevante medizinische und ökonomische Daten von den Patienten und deren Hausärzten erfasst. Für die Messung der Lebensqualität wurden als Instrumente der German SF12-D und die deutsche Version des EuroQol EQ-5D eingesetzt. Die Überlebenszeiten der verstorbenen Patienten wurden zusätzlich über Einwohnermeldeämter validiert.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Die Wahrscheinlichkeit das erste Jahr nach Behandlung zu überleben lag bei 38 % (44 % Interventions-, 33 % Kontrollgruppe). Die Wahrscheinlichkeit, lebend aus dem Krankenhaus entlassen zu werden, betrug 59 % in der Gesamtgruppe (70 % Interventions-, 50 % Kontrollgruppe). Diese Unterschiede waren knapp nicht signifikant auf einem p = 0,05-Niveau. Insgesamt kann ein Trend zu einem eher kurz- bis mittelfristigen Effekt bis ca. sechs Monate auf die Überlebenswahrscheinlichkeit beobachtet werden. Ausgedrückt in gewonnenen Lebensjahren ergab sich nach einem Jahr ein Gewinn von 0,175 Jahren pro Patienten durch die Behandlung mit MARS.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sechs Monate bis ein Jahr nach initialer Therapie mit dem SF 12-D erfasst, zeigten sich in der physischen Dimension mit 44 % (beide Gruppen) und in der mentalen Dimension 55 % (54 % Interventions-, 56 % Kontrollgruppe) keine signifikanten Differenzen zwischen beiden Gruppen. Bei der Anwendung des EQ-5D zeigte sich ebenfalls kein nennenswerter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (69 % vs. 71 %).

Bei einer Limitierung auf eine einjährige Beobachtungszeit kann somit ein Gewinn von 0,116 QALY errechnet werden.

Nach Einschätzung der Autoren sind Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Pilotphase v.a. durch die fehlende Randomisierung, die geringe Fallzahl und den kurzen Beobachtungszeitraum Grenzen gesetzt. Eine randomisierte Studie mit einer für eine ökonomische Analyse ausreichender Fallzahl war jedoch aus praktischen und ethischen Gesichtspunkten nicht durchführbar.

#### **e) Beurteilung**

Die Publikation berichtet vorläufige Ergebnisse zum Ein-Jahres Überleben und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer kontrollierten, nicht randomisierten Studie zum Leberunterstützungsverfahren MARS. Die Ergebnisse liefern eine geringe Evidenz in Form eines nicht-signifikanten Trends für einen lebensverlängernden Effekt der Therapie. Es liegen studientechnische Limitationen vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nach einem Jahr als nicht unterschiedlich beschrieben, was jedoch auch an der Verwendung generischer Instrumente liegen mag, deren Sensitivität als niedriger als die krankheitsspezifischer Instrumente anzusehen ist. Dennoch werden hier an einziger Stelle Ergebnisse zur Überlebenswahrscheinlichkeit über einen Ein-Jahres-Zeitraum sowie zur Lebensqualität berichtet.

Mitzner et al.: **Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial.** In: Liver Transplantation (2000), 6, S. 277-286.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Ein prospektives, bizenstrisches RCT, um den Effekt des MARS-Verfahrens auf das 30d-Überleben von Patienten mit HRS zu untersuchen.

## **b) Fragestellung**

Zeigt sich ein signifikanter Einfluss einer Therapie mit dem Leberdialyseverfahren MARS (sechs bis acht Stunden pro Tag für maximal zehn Therapieeinheiten) auf die primäre Zielgröße 30d-Überlebensrate bei Patienten mit HRS?

## **c) Methodik**

Studienpopulation: 13 Patienten mit gesicherter Diagnose eines HRS (n = 5 Klinikum Rostock, n = 8 Klinikum Tübingen), die zwischen März 1997 und Mai 1999 behandelt wurden. Die Ätiologie war gemischt: überwiegend alkoholbedingt (n = 7), Hepatitis B (n = 3), Budd-Chiari-Syndrom bei Hepatitis B (n = 1) sowie primär biliäre Zirrhose (n = 2). Ausgeschlossen wurden Patienten mit Sepsis, akuter Blutung, chronischen Nierenversagen, Malignom, schwerer kardiovaskulärer Erkrankung oder Schwangerschaft.

In der Interventionsgruppe (n = 8) erhielten die Patienten zusätzlich zur Standardbehandlung, einschließlich einer Hämodiafiltration bei Bedarf, maximal zehn MARS-Behandlungen von jeweils sechs bis acht Stunden. Die Kontrollgruppe erhielt Standardbehandlung einschließlich Hämodiafiltrationen.

In beiden Gruppen wurden die Veränderungen in den Routinelaborparameter (u.a. Natrium, Kreatinin, Bilirubin) sowie die klinischen Parameter wie arterieller Druck, Urinvolumen bis zum primären Endpunkt 30d-Überleben bzw. vorherigem Tod dokumentiert. Interventions- und Kontrollgruppe waren vergleichbar bzgl. demographischer Merkmale, Routinelaborparameter und klinischem Schweregrad und Ätiologie des HRS.

## **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

In der Interventionsgruppe wurden 42 MARS-Behandlungen mit einem Durchschnitt von  $5,25 \pm 3,62$  Behandlungen pro Patient durchgeführt. Der Umfang der intermittierend eingesetzten Hämodiafiltration unterschied sich zwischen beiden Gruppen:  $1,37 \pm 1,99$  pro Patient in der Interventionsgruppe und  $3,2 \pm 1,48$  in der Kontrollgruppe, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren.

In der Interventionsgruppe verzeichnete man ein signifikantes Abnehmen des Serumkreatinins und der totalen Bilirubinkonzentration, ebenso wurden signifikante Anstiege des Serum-Natriumspiegels und der Prothrombinaktivität beobachtet. Auch der mittlere arterielle Druck (MAP) war am Ende der Behandlung mit MARS höher als in der Vergleichsgruppe ( $p < 0,05$ ).

Die Mortalitätsraten lagen in der Kontroll- am Tag 7 bei 100 %, in der Interventionsgruppe bei 62,5 %. Der primäre Endpunkt der Studie (30d-Überleben) wurde von 75 % der Patienten der Interventionsgruppe nicht erreicht. Bei Betrachtung der Überlebenszeiten und der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe (Log-Rank-Test:  $p < 0,01$ ).

Da die MARS-Behandlung von den Patienten der Interventionsgruppe gut toleriert wurde und nur geringe Nebenwirkungen (Thrombocytopenie) auftraten, kommen die Autoren der Publikation zum Schluss, dass der Einsatz der MARS-Behandlung bei HRS-Patienten zu einer zumindest kurzfristigen Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit verglichen zur Standardbehandlung führt. Auch wenn aus der Studie keine Langzeitdaten hervorgehen, so wird doch die mögliche Bridging-Funktion bis zu einer Lebertransplantation hervorgehoben.

## **e) Beurteilung**

Die Publikation berichtet die Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Einsatz des MARS-Verfahrens bei Patienten mit HRS, einem Krankheitsbild mit sehr schlechter Prognose. Neben der Verbesserung klinischer Laborparameter konnte auch ein signifikanter Unterschied der 30d-Überlebenswahrscheinlichkeit gezeigt werden. Die Evidenz dieser Beobachtungen wird jedoch durch die studientechnischen Limitierungen stark eingeschränkt: Die Fallzahl ist mit fünf zu acht Patienten sehr klein und an der Grenze der Sinnhaftigkeit für Überlebensanalysen. Darüber hinaus ist die Studienpopulation auf zwei Zentren verteilt und recht heterogen bzgl. der

zugrunde liegenden Ätiologie der Lebererkrankung. Insbesondere bei so kleinen Fallzahlen – das 30d-Überleben eines Patienten der Kontrollgruppe würde zu einem Verschwinden des signifikanten Unterschieds führen – und der fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte ist ein Behandlungsbias nicht ausgeschlossen. Es bleibt auch offen, wie letztlich die Studienpopulation ausgewählt wurde und warum sich der Einschluss der Patienten über zwei bis drei Jahre hin erstreckte.

Insgesamt liefert die Studie jedoch eine gewisse, wenn auch eingeschränkte Evidenz für einen positiven Effekt des MARS-Verfahrens auf die kurzzeitige Überlebenschancen bei Patienten mit HRS.

Schmidt et al.: **Systemic hemodynamics effects of treatment with the Molecular Adsorbents Recirculating System in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial.** In: Liver Transplantation (2003), 9, S. 290-297.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Kontrollierte, nicht randomisierte Studie zu hämodynamischen Effekten einer einzelnen Therapie mit MARS bei Patienten mit ALF.

#### **b) Fragestellung**

Zeigt sich ein signifikanter Einfluss einer einzelnen sechsständigen MARS-Therapie auf systemische hämodynamische Parameter wie Puls, MAP, zentralvenösen Druck (CVP), mittleren pulmonalen arteriellen Druck oder auf die Kerntemperatur in den pulmonalen Arterien im Kontrast zu einer gekühlten Vergleichsgruppe von Patienten mit hyperakutem Leberversagen?

#### **c) Methodik**

Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine sechsständige Behandlung mit MARS. Um den reinen Effekt der interventionsbedingten Hypothermie von einem zusätzlichen Effekt der MARS-Therapie auf die Zielparameter zu unterscheiden, wurde bei den Patienten in der Kontrollgruppe durch Gabe von Eisbeuteln unter die Achseln und auf die Leistengegend eine Hypothermie induziert.

Während der sechsständigen Studienlaufzeit wurden verschiedene systemische hämodynamische Parameter wie die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) und -spannung (PaO<sub>2</sub>), die pulmonale Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) und -spannung (PvO<sub>2</sub>), Kohlendioxidspannung (PCO<sub>2</sub>), pH-Wert und Hämoglobin ebenso wie weitere Routinelaborparameter bestimmt.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Es wurden acht Patienten in die Interventionsgruppe und fünf Betroffene in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Von diesen 13 Patienten (HE-Grad von II bis IV) hatten zehn Patienten eine Paracetamolvergiftung, zwei Hepatitis B und einer eine Disulfiramvergiftung. (Disulfiram (Tetraethylthiuramdisulfid) ist eine früher bei Alkoholentziehungskuren (Antabus<sup>®</sup>) eingesetzte Verbindung. Da Disulfiram die Aldehyd-Oxidase hemmt, kommt es nach Alkoholgenuss zu einer Anreicherung des Alkoholabbauprodukts Acetaldehyd und damit zu Unverträglichkeitsreaktionen, wie z.B. Übelkeit, Schwindel, Blutdruckabfall und Kopfschmerzen. Diese unangenehmen Auswirkungen sollen von Rückfällen abschrecken. Wegen seiner zum Teil schweren Nebenwirkungen wird Disulfiram heute nicht mehr angewandt. Disulfiram ist auch ein Hemmstoff der Dopamin-β-Hydroxylase.) Die ersten acht Patienten wurden konsekutiv der Interventionsgruppe zugeteilt, die nächsten fünf der Kontrollgruppe.

Alle Patienten konnten über die gesamte Zeit beobachtet werden. Die MARS-Behandlung erhöhte signifikant die systemische vaskuläre Resistenz sowie den arteriellen Blutdruck und reduzierte den kardialen Index (CI), begleitet von Abnahmen der Sauerstoffsättigung und des Sauerstoffverbrauches. In der Interventionsgruppe gab es einen signifikanten Abfall des

Bilirubin-, des Kreatinin- und des Harnstoffspiegels, wohingegen in der Kontrollgruppe diese Substanzen leicht anstiegen. In beiden Gruppen wurde ein Abfall des ALT und der Blutplättchenzahl beobachtet. Die Spiegel von Hämoglobin, Hämatokrit, Anzahl der weißen Blutkörperchen, Ammoniak, INR und Albumin blieben unverändert. Auch wurden keine Änderungen im Grad der HE festgestellt.

Die Schlussfolgerungen der Autoren interpretieren den Effekt einer einmaligen MARS-Behandlung als positiv, da die beschriebenen Veränderungen zu einer Normalisierung der Hämodynamik dieser schwerkranken Patienten führen. Ihre Vermutung ist, dass die Eliminierung der albumin-gebundenen vasoaktiven Substanzen durch MARS auch zu einer Verbesserung der hämodynamischen Situation der Patienten mit ALF führt.

Die Intervention wurde insgesamt gut vertragen, wobei ein Fall einer dialysebedingten Hypotension auftrat, die jedoch klinisch beherrscht werden konnte.

#### **e) Beurteilung**

Die Publikation von Schmidt und seinen Kollegen beschreibt eine nicht randomisierte kontrollierte Studie mit kleiner Fallzahl zu dem Aspekt der Wirkung des MARS-Verfahrens auf hämodynamische Parameter bei Patienten mit ALF, dessen klinische Relevanz schwer abzuschätzen ist. Sowohl die studentischen Limitationen (kleine Fallzahl, fehlende Randomisierung und Verblindung, minimale Studienlaufzeit über sechs Stunden), als auch die fragliche Übertragbarkeit der Ergebnisse schränken die Evidenz stark ein.

Zeh et al.: **The effect of extracorporeal albumin dialysis on plasma phospholipid fatty acids in patients with end-stage liver disease.** In: Liver International (2003), 23, S. 34-38.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Randomisierte Studie zum Effekt des Leberdialyseverfahrens MARS auf den Phospholipidsäurespiegel im Plasma bei Patienten mit terminaler Lebererkrankung.

#### **b) Fragestellung**

Wie verhalten sich die Plasmaspiegel der Phospholipidsäure bei Patienten mit terminaler Lebererkrankung mit und ohne zusätzliche Leberdialyse?

#### **c) Methodik**

Für diese Studie wurden elf Patienten randomisiert und auf zwei Gruppen verteilt. Die Patienten der Interventionsgruppe (n = 6) wurden mit konventioneller Therapie und neun Behandlungseinheiten mit MARS behandelt. Dagegen erhielten die Patienten der Kontrollgruppe (n = 5) lediglich konventionelle Therapie. Beide Gruppen waren initial hinsichtlich Routinelaborparameter und klinischer Ausprägung entsprechend des MELD-Scores vergleichbar. Die Phospholipidsäurespiegel wurden vor und nach der MARS-Behandlung sowie zu den gleichen Zeitpunkten bei Patienten der Kontrollgruppe bestimmt.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Die Behandlung mit MARS führte bei allen sechs Patienten in der Interventionsgruppe zu einem Anstieg um im Durchschnitt  $56 \pm 17\%$  ( $p < 0,02$ ). Nach Beendigung der Therapie war ein Trend zu einem Rückgang auf die Ausgangswerte zu verzeichnen.

Nach Meinung der Autoren zeigt die Studie, dass die niedrigen Phospholipidspiegel dieser Patienten durch eine Behandlung mit MARS verbessert werden können.

#### **e) Beurteilung**

Die Publikation präsentiert die Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Einsatz des Leberdialyseverfahrens MARS bei Patienten mit terminaler Lebererkrankung. Der Fokus der Studie lag auf Veränderungen der Phospholipidspiegel im Plasma dieser Patienten, wobei die klinische Relevanz und der prognostische Wert dieses Parameters offen bleiben. Darüber hinaus er-

schweren studientechnische Einschränkungen wie die geringe Fallzahl und die schlecht definierte Studienpopulation (keine Angabe der Ätiologie der Erkrankung) die Interpretation der Ergebnisse. Abschließend liefert die Publikation keine zusätzliche Evidenz zur Beantwortung der relevanten Fragen dieses HTA-Berichts.

### **3.5.1.1 Berücksichtigte Übersichtsarbeiten**

In diesem Abschnitt wird über die in der Literaturrecherche identifizierten Übersichtsarbeiten berichtet.

#### **AHFMR**

**Expert Report „Liver Dialysis Unit® System“ der Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR), Mai 2000.**

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Hierbei handelt es sich um einen Kurz-HTA-Bericht zur Behandlung von Patienten mit ALF und HE mit der Leberunterstützungstherapie Liver Dialysis Unit / BioLogic-DT. Die FDA genehmigte mit der HemoCleanse 1994 das Verfahren unter dem Namen BioLogic-DT System. HemoCleanse gab HemoTherapies später die Vertriebsrechte in den Vereinigten Staaten und änderte später den Namen in Liver Dialysis Unit. Die kanadische regionale HTA-Organisation Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR) bezieht sich auf die Firma HemoTherapies, San Diego, CA, so dass die Technologie mit dem BioLogic-DT-Verfahren verglichen werden kann. Es muss jedoch offen bleiben, ob es sich um exakt das gleiche Verfahren handelt, das auch in den identifizierten Primärstudien untersucht wurde.

#### **b) Fragestellung**

Abschätzung der medizinischen Wirksamkeit des Liver Dialysis Unit.

#### **c) Methodik**

Im Bericht wird auf sieben kontrollierte klinische Studien, davon fünf RCT, Bezug genommen, ohne die Studien selbst jedoch anzugeben. Über die Methodik der Literaturrecherche und einer möglichen Systematik der Informationssynthese ist dem Bericht nichts zu entnehmen.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Als Ergebnis dieses Kurzberichts wird der Nutzen des Einsatzes der Technologie lediglich in einem sehr kurzfristigen Zeitgewinn in der Behandlung von ALF mit HE gesehen. Ein von den Autoren der Einzelstudien postulierter Effekt auf die Mortalität sei anhand der wenigen Studien mit sehr kleinen Fallzahlen nicht erkennbar.

#### **e) Beurteilung**

Der kanadische Kurz-HTA-Bericht beschränkt sich auf den Einsatz von Liver Dialysis Unit bei Patienten mit ALF. Weitere Verfahren und mögliche Indikationen werden nicht berücksichtigt. Anhand der limitierten Angaben dieses Kurzberichts – weitere Informationen waren auch von den Verfassern nicht erhältlich – muss die Methodik als unzureichend angesehen werden. Weder ist eine systematische Literaturrecherche nachvollziehbar, noch ist dokumentiert, inwieweit eine Informationssynthese erfolgte, d.h. welche Parameter der Studien in die Informationssynthese eingeflossen sind. Auch wenn von den Autoren selbst auf methodische Probleme wie die geringe Zahl der beobachteten Patienten hingewiesen wird, halten wir diese präsentierten Ergebnisse und Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung der genannten limitierenden Aspekte als nicht vergleichbar mit der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts.

## **CEDIT**

**Expert Report „Support Hepatique MARS®“ des Comite d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT), April 2001.**

**Update Juni 2003**

### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Hierbei handelt es sich um einen HTA-Bericht in französischer Sprache über die Behandlung von Leberinsuffizienz mit dem Leberunterstützungsverfahren MARS (Technologie; medizinische Aspekte: Epidemiologie, Physiologie, Ätiologie, Therapie; Gesundheitsökonomie; juristische Aspekte). Lediglich eine kurze Zusammenfassung liegt auf Englisch vor.

### **b) Fragestellung**

**Evaluation der medizinischen Wirksamkeit und der ökonomischen Auswirkungen des Einsatzes von MARS. Soweit in dem Bericht auf ökonomische Aspekte eingegangen wird, werden diese in Kapitel 4 dieses Dokuments erörtert.**

### **c) Methodik**

Hier handelt es sich um einen Expertenbericht des CEDIT. Da auf dem französischen Markt als Leberunterstützungsverfahren nur das MARS-Verfahren zugelassen ist (1998 wurde in Frankreich die Behandlung mit bioartifizellen Leberunterstützungsverfahren verboten und BioLogic-DT wird in Frankreich nicht vertrieben), wird hier lediglich über zwei prospektive, randomisierte Studien berichtet.

Zum CEDIT-Bericht wurde im Juni 2003 eine Aktualisierung herausgegeben, in der die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, INIST, Cochrane Database und ACP Journal Club mit den Stichworten: „recirculating system“, „Liver diseases“, „hepatitis“, „MARS“ bzw. „cost and cost analysis“ dokumentiert ist.

Es wird eine Reihe von weiteren Veröffentlichungen aufgeführt, bei denen es sich aber mit Ausnahme der Untersuchung von Heemann et al. 2002 nicht um randomisierte Studien, sondern Fallberichte handelt.

### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Die berücksichtigten Publikationen zeigen Verbesserungen hinsichtlich der Leberfunktion, im Grad der HE und bei den hämodynamischen Parametern, allerdings nur bei einer kurzen Beobachtungsdauer der Patienten. Diese Resultate, so argumentieren die Autoren wurden allerdings nur unter Beteiligung von S. Mitzner und / oder J. Stange publiziert, die in enger Bindung zu den Herstellern der MARS-Technologie stehen.

Die Verfasser kommen zu dem Schluss, dass die Technologie bisher bei weitem nicht genügend untersucht worden ist, so dass sie nicht für einen breiten Gebrauch empfohlen werden kann. Sie empfehlen eine klinische (und ökonomische) Evaluation des Einsatzes des MARS-Verfahrens in den fünf Zentren in Frankreich, in denen das Verfahren bereits angewendet wird.

### **e) Beurteilung**

Bei dem französischen HTA-Bericht des CEDIT in der Fassung des Updates von 2003 handelt es sich um eine umfassende Übersicht über den Stand der Literatur zum Leberunterstützungsverfahren MARS. Die Autoren beschränkten die Fragestellung auf die einzige im nationalen französischen Kontext relevante Technologie. Die Methodik ist adäquat und (im Update von 2003) transparent dargestellt. Die abschließende Einschätzung ist berechtigt vorsichtig im Sinn einer derzeit nicht ausreichenden Evidenz für die medizinische Wirksamkeit, die eine Empfehlung eines flächendeckenden Einsatzes der Technologie rechtfertigen würde. Der weitere grundsätzliche Forschungsbedarf wird betont.

## **SBU**

**Expert Report “Dialys ved akut leversvikt” des Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU, statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik), August 2000.**

### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Es handelt sich um einen Kurz-HTA-Bericht (SBU Alert) zur Behandlung von ALF mit verschiedenen Leberunterstützungsverfahren. Auf der Grundlage eines Expertenberichts gibt der SBU zusammenfassende Erläuterungen zur Zielgruppe, zur Relation der Dialyseverfahren gegenüber anderen Technologien, zu Risiken und Nebenwirkungen sowie zu ethischen Aspekten.

### **b) Fragestellung**

Wie ist die Evidenz bzgl. der medizinischen Wirksamkeit der Verfahren bei ALF, sowie bzgl. Risiken, ökonomischen und ethischen Aspekten einzuschätzen sowie die Folgen einer Einführung für das Gesundheitswesen zu beurteilen?

### **c) Methodik**

Hierbei handelt es sich um einen Expertenbericht. Über eine durchgeführte systematische Literaturrecherche und die Methodik der Informationssynthese, als auch -selektion und -bewertung der Literatur ist dem Bericht nichts zu entnehmen.

### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

In diesem Bericht werden drei verschiedene Verfahren zur Behandlung von ALF berücksichtigt: die Albumindialyse MARS, die Verwendung von Tierlebern im Rahmen einer ECLP sowie eine Plasmaperfusion mit bioartifizialen Verfahren. Hierbei könnte nach Ansicht der Autoren das MARS-Verfahren gegenwärtig eine viel versprechende Methode sein. Insgesamt sehen die Verfasser allerdings zum Zeitpunkt der Bestandsaufnahme (August 2000) keine Evidenz für einen kurz- oder langfristigen Nutzen des Einsatzes der Technologien.

### **e) Beurteilung**

Der schwedische Kurz-HTA-Bericht beschränkt sich auf die Behandlung von Patienten mit ALF. Weitere Indikationen bleiben unberücksichtigt. Die Erstellung dieses Expertenberichts basiert auf einer kritischen Bewertung von vorhandenen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema. Allerdings kann hier nicht nachvollzogen werden, welche Übersichtsarbeiten in die Beurteilung der Leberunterstützungsverfahren bei ALF einbezogen worden.

## **Cochrane Protocol**

Liu et al.: **Artificial and bioartificial support systems for liver failure: a Cochrane Hepato-Biliary Group Protocol.** In: Liver (2002), v. 22, S. 433-438.

### **Review**

Kjærgard et al.: **Artificial and bioartificial support system for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review.** In: JAMA: the Journal of the American Medical Association (2003), 289, S. 217-222.

Da es sich bei dem Cochrane-Protokoll und der systematischen Übersichtsarbeit um Präsentationen desselben Cochrane-Berichts handelt, werden beide Publikationen zusammengefasst behandelt. Die Veröffentlichung von Liu et al. 2002 beschreibt die Methodik der systematischen Übersichtsarbeit und schließt mit einem Aufruf an alle Wissenschaftler, relevante Studien und Ergebnisse zur Verfügung zu stellen. Die Arbeit von Kjærgard et al. 2003 präsentiert die Ergebnisse des Cochrane-Berichts.

### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Es handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Hepato-Biliary Group zu artifiziellen und bioartifiziellen Unterstützungssystemen bei Leberversagen.

### **b) Fragestellung**

Ziel dieser Publikation ist die Zusammenstellung, Präsentation und Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz zur medizinischen Wirksamkeit bzw. möglicher gesundheitsgefährdender Effekte von Leberunterstützungssystemen bei ALF und ACLF.

### **c) Methodik**

Der Publikation liegt eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken: The Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trial Register (Januar 2002), der Cochrane Library Issue 4, 2001, sowie MEDLINE (1966 bis Januar 2002), EMBASE (1980 bis Januar 2002), BIOSIS (1969 bis Januar 2002) und The Chinese Biomedical Database (Januar 2002) mit den Stichworten „artificial liver“ und „liver failure“ zugrunde.

Berücksichtigt wurden Leberunterstützungsverfahren jeglicher Art für Patienten mit ALF oder ACLF. Für die Durchführung der Metaanalyse wurde ein Random-Effects-Modell angewandt. Die Ergebnisse identifizierter randomisierter Studien wurden in einer Metaanalyse teilweise gewichtet nach Anzahl der Studienteilnehmer zusammengefasst sowie differenziert nach ALF und nach ACLF mitgeteilt. In einer zusätzlichen explorativen Analyse wurden weitere acht nicht randomisierte Studien eingeschlossen und den Resultaten des RCT gegenübergestellt.

Der Endpunkt der Beobachtungszeit lag bei zwei Studien beim 30-Tage-Überleben. Dagegen war in den verbleibenden zwölf Studien die geplante Dauer einer Nachverfolgung nicht klar definiert. Basierend auf den dargestellten Überlebensdaten, lag die mittlere Beobachtungszeit bei 28 Tagen (0 bis 33 Tage).

### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Insgesamt wurden zwölf randomisierte Studien identifiziert, die artifizielle oder bioartifizielle Leberunterstützungssysteme versus eine Standardbehandlung bei ALF bzw. ACLF verglichen. Bei allen zwölf Arbeiten konnten Daten zur Mortalität extrahiert werden, auch wenn die Untersuchungen größtenteils nicht darauf ausgelegt waren. Bei der Zusammenfassung der Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien im Rahmen der Metaanalyse konnte keine statistisch signifikante Reduzierung der Mortalität im Vergleich zur Standardbehandlung beobachtet werden. Die Autoren stellten eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den einzelnen Arbeiten fest, so dass sie sich zu einer Differenzierung nach Art der Verfahren und Indikation (ALF und ACLF) entschieden.

Eine stratifizierte Analyse, die nach Art des eingesetzten Verfahrens und Typus des Leberversagens differenziert, ergab eine Reduzierung der Mortalität um 33 % bei Behandlung von ACLF durch artifizielle Verfahren (BioLogic-DT und MARS). Keine der Studien untersuchte den Effekt von bioartifiziellen Verfahren bei ACLF.

Zur Behandlung von ALF konnte weder bei artifiziellen noch bei bioartifiziellen Verfahren eine signifikante Veränderung der Mortalität beobachtet werden. Sichtbare jedoch nicht signifikante Tendenzen zeigten sich bei den Variablen: Jahr der Veröffentlichung, durchschnittliches Alter von Patienten bzw. Geschlechtsverteilung.

Aus einem Teil der Studien (n = 8) konnten Daten zur Verbesserung des Grads der HE extrahiert werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung des relativen Risikos um 33 %. Hinsichtlich einer Bridging-Funktion konnte kein Einfluss gezeigt werden.

Die Autoren der Originalstudien berichten von zahlreichen Komplikationen und Nebenwirkungen der Leberunterstützungstherapien, wobei nach Aussage der Autoren der Übersichtsarbeit unklar bleiben musste, ob die beobachteten Ereignisse ursächlich mit der Intervention in Verbindung stehen.

Ein Vergleich der Ergebnisse der randomisierten Studien (n = 12) mit denen der nicht randomisierten Studien (n = 8) ergab eine nach Angaben der Autoren statistisch signifikante, niedrigere Mortalitätsrate der Kontrollgruppe bei nicht randomisierten Studien im Vergleich zu randomisierten.

Zusammenfassend stufen die Verfasser der Übersichtsarbeit die vorhandene Evidenz als weitgehend unzureichend ein, um eine Empfehlung der Verfahren für die klinische Routine zu rechtfertigen. Einzige Anhaltspunkte sind bzgl. artifizierlicher Verfahren bei ACLF gegeben, in jedem Fall sind aber weitere Studien abzuwarten. Schließlich weisen die Autoren noch auf das mögliche Transportrisiko der schwerkranken Patienten in die auf die Behandlung spezialisierter Zentren hin, und dass dieser Aspekt in keiner der Studien angesprochen wurde. Der kurze Zeithorizont aller Studien (max. 30d) stelle ihrer Meinung nach keine Einschränkung dar, da das primäre Ziel der Verfahren in einem Bridging bis zur Transplantation bestehe.

### **e) Beurteilung**

Bei dem Cochrane-Bericht von Kjærgard, Liu und Mitarbeitern handelt es sich um eine umfassende systematische Übersichtsarbeit zu verschiedenen Arten von Leberunterstützungsverfahren. Der Anspruch, alle Arten von Verfahren und alle randomisierten Studien mit sehr unterschiedlichen Studienpopulationen und Endpunkten zusammen zu fassen, erscheint jedoch problematisch, da vielfach aussagekräftige Studien fehlen.

Wesentliche Aspekte wie Lebensqualität, ökonomische Auswirkungen und Langzeiteffekte bleiben unberücksichtigt. Letztere erscheinen vor dem Hintergrund, dass der Hauptteil der ACLF-Patienten eine alkoholinduzierte Lebererkrankung aufweist und daher eine Lebertransplantation vielfach nicht durchgeführt wird, durchaus relevant und die Aussage der Autoren der Übersichtsarbeit, dass ein Zeithorizont von 30d ausreichend sei, erscheint nicht in jedem Fall zutreffend.

#### **3.5.1.3 Nicht berücksichtigte Publikationen**

Die überwiegende Mehrzahl der bei der elektronischen Literaturrecherche gefundenen Publikationen wurde nicht in die detaillierte Analyse eingeschlossen. Dabei handelt es sich überwiegend um isolierte Beschreibungen der Technologien bzw. des Settings, in dem diese eingesetzt werden. Auch Einzelfallstudien oder Fallserien ohne Kontrollgruppe wurden ausgeschlossen, ebenso Veröffentlichungen zum Einsatz der Verfahren bei anderen Indikationen. Einige weitere Publikationen konnten nicht berücksichtigt werden, weil sie lediglich Meinungsäußerungen der Autoren ohne eigene Datenerhebung darstellten.

### **3.5.2 Qualitative Informationssynthese**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zusammengefasst gegenübergestellt. Dabei wurde zunächst nach der Art der Technologie in Studien zum Einsatz von BioLogic-DT und Studien zum Einsatz von MARS unterteilt. In den nächsten Ebenen wurde, soweit adäquat und soweit Informationen vorliegen, weiter in die Indikationen ALF und ACLF sowie nach Zielparametern differenziert. Zusätzlich werden die methodischen Aspekte der identifizierten Publikationen zusammenfassend gegenübergestellt.

#### **3.5.2.1 Studien zum Einsatz von BioLogic-DT**

##### **Identifizierte Studien**

Über den Einsatz von BioLogic-DT wurden insgesamt sechs Publikationen zu vier kontrollierten Studien identifiziert (Bauer et al. 2002, Ellis et al. 1999, Hughes et al. 1994, Kramer et al. 2000, Kramer et al. 2001, Wilkinson et al. 1998). Zwei der Studien liefern nur eine sehr geringe zusätzliche Evidenz. Sie wurden jedoch aufgrund der insgesamt dürftigen Datenlage dennoch für die qualitative Informationssynthese nicht ausgeschlossen. Dabei handelt es sich zum einen um die Studie von Ellis et al. (1999), bei der aufgrund ihrer minimalen Fallzahl und weiterer Drop-

outs eine Interpretation ihrer Ergebnisse deutlich einschränkt ist, sowie um die vergleichsweise frühe Veröffentlichung von Hughes et al. (1994), die als Machbarkeitsstudie durchgeführt wurde und auch nur als solche bzgl. Verträglichkeit sowie Biokompatibilität der Technologie gewertet wird.

### **Art der Intervention und Studienpopulation**

Die Behandlung mit BioLogic-DT wurde in zwei Studien als einmalige Behandlungseinheit (Bauer et al. 2002, Kramer et al. 2000, Kramer et al. 2001, Wilkinson et al. 1998), in den beiden anderen Studien als mehrmalige Einheiten über drei (Ellis et al. 1999) bzw. fünf Tage (Hughes et al. 1994) untersucht.

Jede der vier Studien schloss Patienten mit einer HE unterschiedlicher klinischer Ausprägung ein, wobei sich jedoch die Studienpopulationen hinsichtlich der zugrunde liegenden Lebererkrankung unterschieden. Mit Ausnahme der Studie von Hughes et al. 1994 zur Behandlung von Patienten mit ALF wurde der Einsatz der Technologie bei Patienten mit ACLF bei fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung untersucht. Die Studie von Wilkinson et al. 1998 berichtet über eine gemischte Population aus Patienten mit ALF und ACLF, die Studie von Kramer, Bauer und Kollegen berücksichtigte eine Gruppe von Patienten mit ACLF unterschiedlicher Ätiologien und die Publikation von Ellis et al. 1999 schloss ausschließlich Patienten mit alkoholinduzierter Lebererkrankung ein.

Die Studienpopulationen erscheinen hinsichtlich des Geschlechts (überwiegend Männer), Alter (ca. 40 bis 60 Jahre), Ethnizität (überwiegend weiße Bevölkerung westlicher Industrieländer) vergleichbar. Bei allen Studien wurden ausschließlich Patienten mit einem hohen Schweregrad der klinischen Symptomatik, meist nach Aufnahme auf eine Intensivstation und mit einer entsprechend schlechten Prognose eingeschlossen.

### **Methodische Merkmale der Studien**

Bei allen vier identifizierten Studien wurden die Patienten randomisiert in Interventions- und Kontrollgruppe eingeteilt. Allerdings wurden in keiner Veröffentlichung nähere Angaben zum Verfahren der Randomisierung und einer möglichen Verblindung bei Randomisierung gemacht.

Keine der Publikationen gab Hinweise zu einer Fallzahlschätzung in der Planungsphase und die Fallzahlen liegen in allen vier Studien im Bereich von fünf bis zehn Patienten pro Arm. Alle vier Untersuchungen lassen auch klare Hypothesen bzw. eine Definition der primären und sekundären Zielgrößen vermissen.

In keiner der Studien wurde eine Einfach- oder Doppelverblindung bzgl. der Gruppenzugehörigkeit, bspw. als Sham-Kontrolle durchgeführt. Somit sind einerseits ein Placebo-Effekt der Intervention oder eine ungleiche Behandlung der beiden Gruppen nicht ausgeschlossen. Andererseits waren die Studienteilnehmer durchwegs auf Intensivstationen und teilweise sediert, so dass zumindest ein Placeboeffekt beim Patienten weniger ausgeprägt sein mag.

Teilweise unklar und zwischen den Studien schwer vergleichbar bleibt die Definition der jeweils als Standardtherapie bezeichneten Behandlungen. Darüber hinaus berichten alle Studien über eine mehr oder weniger stark dem individuellen Patienten angepasste Behandlung.

In den Studien von Kramer, Bauer und Kollegen sowie von Hughes et al. 1994 wurde über keine Dropouts bzw. Losses-To-Follow-Up berichtet, wobei die Beobachtungszeiten auch jeweils sehr kurz waren. Dagegen konnten in der Studie von Ellis et al. 1999 wegen einer Komplikation nur vier der fünf Patienten der Interventionsgruppe über die insgesamt geplanten drei Tage behandelt werden. In der Kontrollgruppe waren ebenfalls Dropouts zu verzeichnen: Ein Patient verweigerte die weitere Studienteilnahme, ein weiterer starb vor Ende der Behandlungszeit der Interventionsgruppe. Auch in der Studie von Wilkinson et al. 1998 wurde ein Patient der Kontrollgruppe wegen einer Nottransplantation ausgeschlossen.

Mit Ausnahme der Studie von Ellis et al. 1999, die als primären Endpunkt der Studie Überleben und Entlassung aus dem Krankenhaus definierte, setzten die Studien die Beobachtungszeit

gleich mit der Behandlungszeit mit BioLogic-DT (Tabelle 6). In der Studie von Bauer, Kramer und Kollegen betrug die Studienlaufzeit daher lediglich ca. sechs Stunden, in den Studien von Hughes et al. 1994 und Wilkinson et al. 1999 wurde eine täglich sechsstündige Behandlung über maximal fünf Tage untersucht.

Insgesamt zeigen die eingeschlossenen Studien zur Behandlung mit BioLogic-DT alle methodischen und studientechnischen Schwächen, die zu Verzerrungen der Ergebnisse führen können und die Evidenz der Ergebnisse stark einschränken. Besonders relevant erscheinen in diesem Kontext die geringen Fallzahlen, teilweise noch vermindert durch weitere Dropouts, die kurze Beobachtungszeit und die heterogenen Studienpopulationen.

### Ergebnisse

In keiner der Studien zu BioLogic-DT wurden die Überlebensrate oder –wahrscheinlichkeit als Endpunkt gewählt. Mit Ausnahme der Studie von Ellis et al. 1999 konnten die Überlebensraten eruiert werden, wobei sich in keinem Fall ein Vorteil der Interventionsgruppe zeigte.

Alle vier Studien schlossen in ihre Auswertung klinische Scores ein. Es konnte jedoch in keinem Fall eine signifikante Verbesserung des Encephalopathiegrads oder des sonstigen neurologischen Status beobachtet werden.

Auch bei den untersuchten Laborparametern zeigte sich weder bei Parametern, die einen Hinweis auf das Ausmaß der HE geben, noch bei Routineparametern wie Blutbild oder Leberwerten ein signifikanter Vorteil der Interventionsgruppe.

Nebenwirkungen und Komplikationen: In den Studien von Hughes et al. 1994 und Wilkinson et al. 1999 wurde von einer guten Biokompatibilität und keinerlei Nebenwirkungen oder klinisch relevanten Komplikationen berichtet. Auch die im Rahmen der Studie von Ellis et al. 1999 behandelten Patienten erlitten keine auf die Anwendung von BioLogic-DT zurückzuführenden Nebenwirkungen. Ein Patient konnte die Therapie aufgrund eines Blutgerinnsels im Katheter zunächst nicht fortführen, konnte jedoch nach einer blutverdünnenden Medikation die Behandlung später wieder aufnehmen. Im Gegensatz dazu stehen die Publikationen zur Studie von Bauer, Kramer et al., die von mehreren Patienten berichten, die im Rahmen der Behandlung mit BioLogic-DT das Syndrom der disseminierten intravasalen Gerinnung entwickelten und dieses als mögliche Folge der Therapie mit BioLogic-DT einstufen. Da die Gerinnungsfunktion von Patienten mit ALF oder ACLF jedoch ohnehin eingeschränkt ist und diese Komplikation bei Patienten generell häufiger beobachtet wird, ist ein ursächlicher Zusammenhang mit der Anwendung von BioLogic-DT nicht nachweisbar, so dass der Verdacht der Autoren der Arbeit weder bestätigt noch entkräftet werden kann.

Insgesamt konnte also in keiner Studie eine signifikante medizinische Wirkung des BioLogic-DT-Verfahrens festgestellt werden. Dagegen werden durchaus einzelne Komplikationen und Nebenwirkungen berichtet, deren kausaler Zusammenhang mit der Intervention jedoch bei der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung offen bleiben muss.

**Tabelle 6: Kurzdarstellung der Studien über BioLogic-DT.**

	<b>Bauer et al. (2002)</b>	<b>Kramer et al. (2000)</b>	<b>Kramer et al. (2001)</b>	<b>Ellis et al. (1999)</b>	<b>Hughes et al. (1994)</b>	<b>Wilkinson et al. (1998)</b>
Diagnose	Leber zirrrose	Leberzirrhose	Leber-zirrhose	Alkohol-induzierte Hepatitis	ALF	ALF + ACLF
HE-Grad	II - III	II - III	II - III	II - IV	IV	III - IV
Fallzahl	n = 10 IG n = 10 KG	n = 10 IG n = 10 KG	n = 10 IG n = 10 KG	n = 5 IG n = 5 KG	n = 5 IG n = 5 KG	n = 6 IG n = 5 KG
Anzahl Behandlungseinheiten	1 Einheit je 6 Stunden	1 Einheit je 6 Stunden	1 Einheit je 6 Stunden	6 Stunden pro Tag bis zu 3d	6 Stunden pro Tag bis zu 5d	6 Stunden pro Tag bis zu 5d
Beobachtungszeit	1 Tag	1 Tag	1 Tag	Bis Entlassung aus KH	5 Tage	5 Tage

Fortsetzung Tabelle 6

Beobachtungsparameter	Fischer-Index HE-Grad	Biokompatibilität	Routinelaborparameter HE-Grad	Routinelaborparameter neurolog. Status	Biokompatibilität	neurolog. physiolog. chemischer Status des Patienten
Ergebnisse	Keine signifikante Verbesserung HE-Grad	Keine Verbesserungen festgestellt	Keine sign. Veränderungen festgestellt	Keine sign. Veränderungen festgestellt	Keine Verbesserung der neurologischen Werte	Keine Veränderungen im Blutbild
Land	Österreich	Österreich	Österreich	Großbritannien	Großbritannien	USA

ACF = Akutes Leberversagen. ACLF = Akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung. IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. KH = Krankenhaus. d = Tag. HE = Hepatische Encyphalopathie.

Quelle: eigene Darstellung.

### Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die identifizierten Studien waren alle Einzelcenterstudien hochspezialisierter Universitätskliniken. Der größte Teil der Studienpopulationen bestand aus Männern europäischer Ethnizität, wobei keine der Arbeiten in Deutschland stattfand. Eine Studie wurde in Österreich durchgeführt, eine in den USA und zwei Untersuchungen in Großbritannien.

Es erscheint einerseits fraglich, ob die Ergebnisse auf eine breitere Anwendung übertragbar sind und andererseits, inwieweit sich die institutionellen Settings und die Charakteristika der unterschiedlichen Gesundheitswesen mit Deutschland vergleichen lassen. Beispielhaft seien hier nur die unterschiedlichen sozialen Absicherungssysteme, die verschiedenen Ausstattungen von Intensiv- und Normalstationen in den Kliniken oder die unterschiedlich Versorgung mit Spezialisten im ambulanten Bereich genannt.

### 3.5.1.2 Einsatz des MARS-Verfahrens

#### Identifizierte Studien

Zur Abschätzung der wissenschaftlichen Evidenz zur medizinischen Wirksamkeit des Leberunterstützungsverfahrens MARS wurden insgesamt fünf Publikationen zu fünf Studien identifiziert (Heemann et al. 2002, Hessel et al. 2002, Mitzner et al. 2000, Schmidt et al. 2003, Zeh et al. 2003). Unterstützend bei der Literaturrecherche wurden dabei die Übersichtsarbeiten der schwedischen (SBU 2000) und der französischen HTA-Agentur (CEDIT 2001 und 2003) sowie ein Cochrane-Bericht (Kjærgard et al. 2003, Liu et al. 2002) herangezogen.

#### Art der Intervention und Studienpopulation

In einer Studie (Schmidt et al. 2003) wurde der Effekt einer einzelnen MARS-Therapie untersucht, wohingegen die anderen vier Studien jeweils bis zu zehn Zyklen der Therapie über mehrere Tage hinweg als Intervention definierten. Dabei wurde die Anzahl der Zyklen individuell angepasst.

Ebenso wie bei den zu BioLogic-DT identifizierten Studien unterschieden sich die Populationen der eingeschlossenen Patienten. Die Studie von Schmidt et al. 2003 untersuchte Patienten mit ALF und einer ausgeprägten HE-Grad III bis IV. Die anderen vier Untersuchungen schlossen Patienten mit ACLF unterschiedlicher Ätiologie mit oder ohne klinisch auffällige HE ein. In der Studie von Heemann et al. 2002 diente die klinische Diagnose einer Leberzirrhose größtenteils aufgrund einer alkoholinduzierten Lebererkrankung als Einschlusskriterium. Bei der Studie von Mitzner et al. 2000 handelt es sich um Patienten mit HRS, ebenfalls mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Ätiologien. Die Untersuchung von Hessel et al. 2002 betrachtet eine gemischte Population von Patienten mit ACLF mit ausgeprägter Dekompensation, wogegen

Zeh et al. 2003 ACLF-Patienten mit terminaler Lebererkrankung unterschiedlicher Ätiologie eingeschlossen.

Die Studienpopulationen erscheinen, soweit Angaben vorliegen, hinsichtlich Geschlecht (überwiegend Männer), Alter (ca. 40 bis 60 Jahre), Ethnizität (überwiegend weiße Bevölkerung westlicher Industrieländer) und mit Ausnahme von Schmidt et al. 2003 bzgl. Dauer der Erkrankung (mehrjähriger Verlauf) vergleichbar. Bei allen Studien wurden ausschließlich Patienten mit einem hohen Schweregrad der klinischen Symptomatik, häufig nach Aufnahme auf eine Intensivstation eingeschlossen.

### **Methodische Merkmale der Studien**

Bei drei der fünf identifizierten Publikationen (Heemann et al. 2002, Mitzner et al. 2000, Zeh et al. 2003) handelt es sich um die Beschreibung randomisierter Studien. Während Heemann et al. 2003 und Mitzner et al. 2000 eine unabhängige verblindete Randomisierung beschreiben, fehlen bei Zeh et al. 2003 nähere Angaben zur Technik der Randomisierung. Die beiden anderen Arbeiten von Hessel et al. 2002 sowie Schmidt et al. 2003 wählten einen nicht randomisierten Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppen. In der Untersuchung von Hessel et al. 2002 wurden retrospektiv alle Patienten der Einschlussperiode berücksichtigt, so dass eine Selektion durch die Studienbetreiber ausgeschlossen erscheint. In der Veröffentlichung von Zeh et al. 2003 werden außer den Ein- und Ausschlusskriterien keine Angaben zur Auswahl der Studienpopulation gemacht, wodurch neben Confounding auch die Gefahr eines Selektionsfehlers besteht.

Lediglich in der Publikation von Heemann et al. 2002 werden gewisse Angaben zu einer Fallzahlschätzung in der Studienplanungsphase gemacht, wobei jedoch die zugrunde gelegten Annahmen letztlich offen bleiben. In keiner der anderen Arbeiten wird von einer Fallzahlschätzung berichtet.

Ebenso wie bei den Studien zum Einsatz von BioLogic-DT wurde auch in keiner der randomisierten Studien zu MARS verblindet und in keiner Publikation wurde dies diskutiert. Auch die unklare Definition der jeweiligen Standardtherapie sowie die individuelle Anpassung der Therapie sind bei allen fünf Arbeiten zu MARS anzumerken.

In keiner der fünf Untersuchungen wurde von Dropouts berichtet.

Die Laufzeit betrug in der Studie von Mitzner et al. 2000. Auch die Publikation zur Arbeit von Heemann et al. 2002 berichtet primär die Ergebnisse nach 30d, wobei auch die Überlebensraten nach einer Nachverfolgung von einem Jahr aufgeführt werden. Die Studie von Hessel et al. 2002 betrachtet einen Zeitraum von einem Jahr. Die beiden anderen Untersuchungen von Schmidt et al. 2003 und Zeh et al. 2003 begrenzen den Beobachtungszeitraum auf die Zeit der Intervention, d.h. einen Tag bzw. bis zu fünf Tage.

Insgesamt erscheint die methodische Qualität der identifizierten Studien zum Einsatz von MARS etwas besser als die der Studien zu BioLogic-DT, wobei auch hier nur eine deutlich eingeschränkte Evidenz der präsentierten Ergebnisse zugestanden werden kann. Bei zwei der fünf Studien konnte eine etwas längere Studienlaufzeit von 30d und bei einer allerdings nicht randomisierten Studie von einem Jahr realisiert werden. Die Fallzahlen sind jedoch auch hier mit maximal zwölf Patienten pro Arm in den randomisierten Studien klein.

### **Ergebnisse**

Die beiden randomisierten Studien von Heemann et al. 2002 und Mitzner et al. 2000 berichteten signifikante Vorteile der mit MARS behandelten Patienten bzgl. der 30d-Überlebensrate. Auch in der Studie von Hessel et al. 2002 konnte ein Vorteil der Interventionsgruppe bzgl. der Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr beobachtet werden, auch wenn der Unterschied nicht signifikant war. Die Autoren beschreiben allerdings einen Trend zu einem deutlicheren Unterschied in der kurzzeitigeren Überlebenswahrscheinlichkeit und berichten von einer Signifikanz des Unterschieds bei einer Beobachtungszeit von 100d ab Behandlungsbeginn. Die

beiden anderen Studien beschränkten die Beobachtung auf die reine Interventionszeit und machen keine Angaben zur Mortalität.

Als einzige der fünf Publikationen machen Heemann et al. 2002 Angaben zum Verlauf der HE. In der Studie wurde eine signifikante Verbesserung in der MARS-Gruppe bei einer Verschlechterung in der Kontrollgruppe gezeigt. Alle anderen Studien machen dazu, ebenso wie zu anderen klinischen Schweregrad- oder Symptomenscores, keine Angaben.

Sowohl Heemann et al. 2002 als auch Mitzner et al. 2000 berichten über teilweise signifikante Verbesserungen spezifischer Routinelaborparameter wie Kreatinin und Bilirubin, die auf einen insgesamt positiven Effekt der Therapie hindeuten. Auch eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter, wie der MAP wurde in drei Studien (Heemann et al. 2002, Mitzner et al. 2000, Schmidt et al. 2003) gezeigt.

Von relevanten Nebenwirkungen oder Komplikationen der MARS-Behandlung wurde nirgendwo berichtet. Die Behandlung führt lediglich zu einer leichten Thrombocytopenie, die aber in keinem Fall eine Blutung oder Transfusion bedingte (Mitzner et al. 2000). Heemann et al. 2002 berichten von zwei Patienten, die im Verlauf der gesamten Behandlung eine Sepsis entwickelten, die theoretisch auf die verwendeten Katheter als Infektionsquelle zurück zu führen sein könnte, wobei aber kein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

**Tabelle 7: Kurzdarstellung der Studien über MARS.**

	<b>Heemann et al. (2002)</b>	<b>Hessel et al. (2001)</b>	<b>Mitzner et al. (2000)</b>	<b>Schmidt et al. (2003)</b>	<b>Zeh et al. (2003)</b>
Diagnose	ACLF	ACLF	ACLF / HRS	ALF	ACLF
HE-Grad	0 – III	0 - III	Keine Angabe	III - IV	Keine Angabe
Studien- teilnehmer	n =12 IG n =11 KG	n = 27 IG n = 30 KG	n =8 IG N = 5 KG	n = 8 IG n = 5 KG	n =6 IG n =5 KG
Anzahl Behand- lungseinheiten	Max. 10 Einheiten	Max. 10 Einheiten	Max. 10 Einheiten	Eine Einheit	Max 9. Einheiten
Beobacht- ungszeit	30 Tage	1 Jahr	30 Tage	1 Tag	Interventionszeit bis max. 9d
Beobachtungs- parameter	Überlebenszeit klinische Parameter, HE- Grad	Überlebenszeit Lebensqualität	Überlebenszeit klinische Parameter  Sinkende Mortalität, Abnahme Serum- kreatinin, Bilirubin, Anstieg des NA- Spiegels, gesteigerte Prothrombin- aktivität, höherer MAP	Hämodynamische Parameter	Phospholipid- fettsäuren (PLFS)
Ergebnisse	Verbesserungen HE-Grad und sinkende Mortalität	Sinkende Mortalität, gleich bleibende Lebensqualität		Verbesserung der Hämodynamik	Anstieg PLFS-Kon- zentration während der Behandlung. Am Ende Rückkehr auf Ausgangswerte.

IG = Interventionsgruppe. KG = Kontrollgruppe. RR = Blutdruck. HE = Hepatische Enzephalopathie. ACF = Akutes Leberversagen. ACLF = Akute Dekompensation einer akuten Lebererkrankung. MAP = Mittlerer arterieller Druck. NA =

Quelle: eigene Darstellung.

Insgesamt liefern die fünf Studien zum Einsatz des Leberunterstützungsverfahrens MARS eine gewisse, jedoch durch die geringe Zahl aussagekräftiger Studien und die studientechnisch-methodischen Limitationen deutlich eingeschränkte, Evidenz eines positiven Effekts der Behandlung auf die kurzfristige Überlebenswahrscheinlichkeit (30d) sowie die klinische Symptomatik und einige Laborverlaufparameter bei Patienten mit ACLF. Es besteht jedoch ein klarer, weiterer Bedarf an randomisierten klinischen Studien mit ausreichenden Fallzahlen, um die grundsätzliche medizinische Wirksamkeit aufzuzeigen. Auch erschwert die Heterogenität der Studienpopulationen die Interpretation und Verallgemeinerung der Ergebnisse.

## **Übertragbarkeit der Ergebnisse**

Zwei der identifizierten Studien waren bizen­trisch ausgerichtet (Heemann et al. 2002, Mitzner et al. 2000), die anderen drei monozen­trisch. Alle Behandlungen fanden in hochspezialisierten Universitätskliniken statt. Der größte Teil der Studienpopulationen bestand aus Männern. Mit Ausnahme der Arbeit von Zeh et al. 2003, bei der keine nationale Zuordnung der eingeschlossenen Patienten möglich war (die Autoren kommen aus Deutschland und den USA) wurden alle Studien in Europa durchgeführt. Die Arbeit von Schmidt et al. 2003 wurde am Rigshospital in Kopenhagen (Dänemark) durchgeführt, die anderen drei Untersuchungen in verschiedenen Universitätskliniken in Deutschland mit einem Schwerpunkt in Rostock. Mit Ausnahme der Arbeit von Schmidt et al. 2003 waren bei allen Studien unter den Autoren die Entwickler des Verfahrens (Jan Stange und Steffen Mitzner) zu finden, denen ein gewisses Eigeninteresse an der Technologie unterstellt werden kann.

Durch die Tatsache, dass die meisten Studien einschließlich der beiden aussagekräftigsten Studien von Heemann et al. 2002 und Mitzner et al. 2000 in Deutschland durchgeführt wurden, steht die Anwendbarkeit der Ergebnisse für die jeweilige Studienpopulation im jeweiligen Studiensetting im deutschen Gesundheitssystem außer Frage.

Unklar bleibt allerdings inwieweit die Ergebnisse auf den klinischen Alltag übertragbar sind.

## **3.6 Diskussion**

### **3.6.1 Diskussion der Methodik**

#### **3.6.1.1 Literaturrecherche, -auswahl und –bearbeitung**

Hinsichtlich der Durchführung der eigenen Literaturrecherche kann angenommen werden, dass alle den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechenden Literaturstellen entdeckt wurden. Für diese Annahme spricht auch die Übereinstimmung mit der Arbeiten von Kjærgard et al. 2003 bzw. Liu et al. 2002 sowie den vorliegenden HTA-Bericht, insbesondere der CEDIT. Zusätzliche, aussagekräftige Publikationen wurden nur nach der von der Cochrane Hepato-Biliary Group evaluierten Periode und dem Update des CEDIT-HTA-Berichts gefunden, die die neuesten Übersichtsarbeiten zu diesem Thema sind.

Abweichungen hinsichtlich der eingeschlossenen Studien zu den genannten Übersichtsarbeiten sind auf die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen. So bezog sich der Cochrane-Bericht auf alle Arten der Leberunterstützungstherapien und schloss auch nur als Zusammenfassung veröffentlichte Studien mit ein, wogegen im vorliegenden HTA-Bericht die Fragestellung auf extrakorporale artifizielle Verfahren beschränkt wurde und nur als Zusammenfassung veröffentlichte Studien unberücksichtigt blieben. Letztere Beschränkung erscheint in diesem Fall unproblematisch, da in dem erwähnten Cochrane-Bericht lediglich eine weitere Studie von Mazariegos et al. 1997 genannt wird. Diese Arbeit behandelt den Einsatz von BioLogic-DT und berichtet, dass bei der Kontrollgruppe 80 % der Werte fehlen, so dass die Aussagekraft sehr begrenzt erscheint.

Auch laufende oder kurzfristig abgeschlossene, bisher aber nicht als Fachartikel veröffentlichte Untersuchungen wurden für die vorliegende Auswertung nicht berücksichtigt. Hierbei erscheinen vor allem zwei Studien zu MARS relevant: einerseits eine laufende europäische multinationale klinische Studie, andererseits die im Dezember 2003 abgeschlossene amerikanische Multizenterstudie zur Erlangung der FDA-Zulassung. Zu BioLogic-DT konnten keine aktuell laufenden Studien identifiziert werden.

Die Technologie der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren ist vergleichsweise neu und befindet sich erst am Anfang der Phase der Übernahme in die klinische Routine. Demzufolge wurde die systematische Literaturrecherche auf den Zeitraum seit 1990 beschränkt, da keine früheren Veröffentlichungen relevanter Studien zu erwarten sind. Die Recherche wurde

zunächst möglichst breit angelegt und schließlich Schritt für Schritt eingeschränkt, was aber auch dazu führte, dass Veröffentlichungen über den Einsatz von extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren bei Erkrankungen wie Nieren- oder Multiorganversagen, aber auch anderen Indikationen wie Pruritus herausgefiltert werden mussten.

Die relativ große Anzahl von nicht-systematischen, deskriptiven Übersichtsarbeiten und individuellen Meinungsäußerungen wurde insbesondere dazu genutzt, um anhand der Querverweise und Literaturhinweise eventuell in der Suche nicht identifizierte Studien zu finden. Ein- und Ausschluss der Literatur erfolgte nach den vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Zur Bewertung der Qualität der berücksichtigten Publikationen wurden vorgegebene, standardisierte Checklisten herangezogen.

## **3.6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **3.6.2.1 Notwendigkeit einer verbesserten Behandlung von des akuten Leberversagens und akuten Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung**

Der Erfolg der bisherigen Standardtherapie des ALF als auch der ACLF stellt sich als nicht befriedigend dar. Je nach klinischer Ausprägung, zugrunde liegender Ätiologie und Schweregrad liegt die Mortalität bei bis zu 100 % innerhalb weniger Tage bis Wochen (z.B. Mitzner et al. 2000). Dabei ist besonders das ALF von einer schlechten Spontanprognose begleitet, die wesentlich von der Entwicklung extrahepatischer Komplikationen abhängt (Rifai 2003).

Die konventionelle Diagnostik und Therapie den ALF und ACLF fokussiert auf die Identifikation und Behebung der auslösenden Ereignisse des Leberversagens. Ferner gehört die Vermeidung der Entstehung bzw. die Therapie bereits vorhandener sekundärer Organdysfunktionen bzw. – versagen zu ihren primären Aufgaben. Durch eine intensive und engmaschige Überwachung sollen Komplikationen frühzeitig erkannt und therapiert werden. Trotz einer prinzipiellen Regenerationsfähigkeit der Leber bleibt in vielen Fällen nur eine Lebertransplantation als Therapieoption. Die rechtzeitige Verfügbarkeit einer Spenderleber für den Patienten wird lebensentscheidend (Rifai 2003). Eine Nottransplantation ist nur bei einem Teil der Betroffenen möglich.

Der Einsatz einer extrakorporalen Leberunterstützungstherapie stellt dabei eine potentiell hoffnungsvolle Technologie sowohl zu einem Bridging bis zur Wiedererlangung der eigenen Leberfunktion, als auch als Bridging zur Lebertransplantation dar. Diese neuen Technologien könnten somit dazu beitragen, die hohe Mortalität dieser Patientengruppe zu verringern (Rifai 2003).

#### **3.6.1.2 Methodische Qualität der identifizierten Studien**

Einige der methodischen Schwächen der identifizierten Studien erscheinen vermeidbar. Dazu zählen beispielsweise das Fehlen einer Definition von klaren Ein- und Ausschlusskriterien, um die Homogenität der Studienpopulation zu erhöhen, oder eine lege artis durchgeführte Fallzahlschätzung einschließlich der Bildung klarer Hypothesen im Vorfeld der Studie, sowie Maßnahmen zur Minimierung von Dropouts. Diese Forderungen wurden im Großen und Ganzen nur von den Studien Heemann et al. 2002 und Mitzner et al. 2000 erfüllt.

Die durchgehende Kritik an allen identifizierten Studien zu artifiziellen Leberunterstützungsverfahren setzt auch an den kleinen Fallzahlen der Studien und einer nicht realisierten Verblindung an. Bei der einzigen Studie, die über eine Fallzahl von einem Dutzend Patienten pro Studienarm hinausgeht, handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Studie (Hessel et al. 2002), die durch das Studiendesign der Gefahr eines Selektionsbias und Confoundings ausgesetzt ist. Offenbar gestaltet sich die Realisierung höherer Fallzahlen als schwierig. Dies ist zum einen in der geringen Zahl der in Frage kommenden Patienten bedingt.

Der Einschluss der Patienten in der Studie von Mitzner et al. 2000 erstreckte sich beispielsweise über mehrere Jahre und die Anzahl der im Klinikum Rostock – dem Zentrum mit der diesbezüglich höchsten Fallzahl weltweit – mit MARS behandelten Patienten betrug seit der Einführung in einer standardisierten Form 1999 höchstens 100 Patienten mit unterschiedlichen Indikationen. Neben der geringen Zahl von Behandlungsfällen und der geringen Verbreitung der Technologie bringt eine Studie mit höheren Fallzahlen durch die vergleichsweise hohen Therapiekosten auch höhere Ressourcenverbräuche mit sich. Durchschnittliche reine Interventionskosten von 10.000 EUR bis 20.000 EUR pro behandelten Patient erschweren die Realisierung größerer Fallzahlen.

Eine Verblindung erscheint zunächst nicht nur bei Medikamentenstudien durch Placebogabe möglich, sondern theoretisch auch im Fall der Anwendung von Leberunterstützungsverfahren in Form einer Sham-Kontrolle. Nach Auskunft von Autoren randomisierter Studien zu MARS ist eine Verblindung bzw. Sham-Kontrolle bei dialyseartigen Verfahren generell nicht möglich, da die Patienten der Kontrollgruppe den Nebenwirkungen und möglichen Komplikationen eines extrakorporalen Kreislaufs nicht ausgesetzt werden können. So wurde ein verblindeter Ansatz von vornherein durch das jeweilige Votum der Ethik-Kommission verworfen.

Trotz dieser Schwierigkeiten muss die Forderung nach gleichen Maßstäben für alle Technologien und dementsprechend eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz, begründet in klaren Ergebnissen randomisierter Studien mit adäquaten Fallzahlen, aufrechterhalten werden.

### **3.6.1.3 Aussagekraft und klinische Relevanz der Ergebnisse der identifizierten Studien**

Zu einer medizinischen Wirkung des Leberunterstützungsverfahrens BioLogic-DT zur Therapie von Patienten mit ALF oder einer ACLF liefern die identifizierten Studien keine wissenschaftliche Evidenz.

Zur medizinischen Wirkung des Leberunterstützungsverfahrens MARS bei Patienten mit ALF konnte anhand der identifizierten Studien keine nennenswerte Evidenz nachgewiesen werden; lediglich in der nicht randomisierten Studie von Schmidt et al. 2003 wurde an einer sehr kleinen Patientenzahl eine Verbesserung hämodynamischer Parameter gezeigt.

Die zwei aussagekräftigsten Untersuchungen zum Leberunterstützungsverfahren MARS (Heemann et al. 2002, Mitzner et al. 2000) liefern eine gewisse, wenn auch eingeschränkte Evidenz einer positiven Wirkung von MARS auf das 30d-Überleben von Patienten mit einer ACLF. Dieser kurzfristige Effekt bestätigte sich jedoch nicht bei der Betrachtung der mittelfristigen Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit: In der Studie von Heemann et al. 2002 zeigte sich hier kein Unterschied und die Betrachtung von Hessel et al. 2002 konnte zwar einen positiven Trend bei den mit MARS behandelten Patienten verzeichnen, jedoch war dieser nicht signifikant. Mit aller Einschränkung der kleinen Fallzahlen scheinen die Überlebenskurven nach einem kurzfristigen klaren Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe mittelfristig in etwa parallel zu verlaufen. Darauf deuten auch die bisher unveröffentlichten Daten zu längerfristigen Überlebenswahrscheinlichkeiten über zwei bis fünf Jahre der Studie von Hessel et al. hin, deren Ein-Jahres-Ergebnisse in der Publikation von 2002 vorgestellt wurden.

Ausgehend von der aus den identifizierten Studien abgeleiteten Evidenz muss der Punkt der mittel- und langfristigen Effekte der Behandlung völlig offen bleiben. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer kleinen Stichprobe von mit MARS behandelten Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigte keinen Unterschied ein Jahr nach der Behandlung. Auch bzgl. klinischer Verlaufsparemeter unterschieden sich die überlebenden Patienten nicht. Dies gibt einen gewissen Hinweis darauf, dass das Erreichen des Zielparemters 30d-Überleben durchaus von einer klinischen Relevanz ist, da durch den Einsatz des Leberunterstützungsverfahrens MARS nicht nur eine kurzfristige Wirkung verknüpft mit einer Selektion der schlechten Risiken – diese Patienten wären ohne das Verfahren nur

früher gestorben, leben nun aber mit einer deutlich schlechteren Lebensqualität weiter – erzielt wird, sondern nach dem Überleben von 30d auch eine gewisse Stabilisation eintritt. Diese Einschätzung deckt sich auch mit der Interpretation der Autoren des Cochrane-Berichts (Kjærgard et al. 2003).

Anzumerken bleibt auch, dass mit Ausnahme der Arbeit von Schmidt et al. 2003 zur Behandlung von Patienten mit ALF bei allen anderen identifizierten kontrollierten Studien zum Einsatz von MARS, die eng mit der Firma Teraklin in Verbindung stehenden Entwickler des Verfahrens Jan Stange und Steffen Mitzner als Koautoren aufgeführt sind.

#### **3.6.1.4 Vergleichbarkeit der Verfahren BioLogic-DT und MARS**

Die Ergebnisse der Studien zu den Leberunterstützungsverfahren MARS und BioLogic-DT erscheinen nicht vergleichbar oder übertragbar. Bei den beiden Technologien handelt es sich zwar um die gleiche prinzipielle Herangehensweise einer extrakorporalen dialyseähnlichen Methode unter Verwendung von Membranen. Es bestehen jedoch deutliche technische Unterschiede, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass das eine Verfahren eine deutlich andere medizinische Wirkung zeigt als das andere. Dies deuten auch die vorliegenden Ergebnisse der identifizierten Studien zu beiden Methoden an.

### **3.7 Schlussfolgerungen und Empfehlungen**

#### **3.7.1 Beantwortung der Forschungsfragen**

Im Folgenden wird auf die im gleichnamigen Kapitel aufgezeigten Forschungsfragen eingegangen:

##### **1. Wie groß sind die Anzahl und die Qualität der systematischen Übersichtsarbeiten und Primärstudien zur Anwendung der extrakorporalen Leberdialyseverfahren bei ALF bzw. einer ACLF?**

Es konnten insgesamt zwei Kurz-HTA-Berichte und ein ausführlicher HTA- sowie ein Cochrane-Bericht identifiziert werden. Die HTA-Berichte thematisierten nur Teile der Fragestellung, indem sie sich auf eine bestimmte Technologie beschränkten, wogegen der Cochrane-Bericht eine weiter gefasste Fragestellung unter Berücksichtigung aller beschriebenen Leberunterstützungsverfahren unter Einbeziehen auch bioartifizieller Verfahren wählte.

Zu den artifiziellen Leberunterstützungsverfahren konnten nur zu BioLogic-DT sowie zu MARS Veröffentlichungen kontrollierter Studien identifiziert werden. Zum Verfahren Prometheus liegen solche Publikationen aus dem Einschlusszeitraum nicht vor. Es wurden insgesamt sechs relevante Veröffentlichungen zu vier randomisierten Studien zum Einsatz von BioLogic-DT sowie fünf Publikationen zu drei randomisierten und zwei nicht randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von MARS identifiziert. Zwei der Arbeiten – eine zu BioLogic-DT, eine zu MARS – wählten Patienten mit ALF als Studienpopulation, eine Studie zu BioLogic-DT schloss Patienten mit ALF oder ACLF ein, alle anderen Untersuchungen beschrieben den Einsatz des Leberunterstützungsverfahrens bei Patienten mit ACLF unterschiedlicher Ätiologien. Die Studienpopulationen erscheinen nicht direkt vergleichbar.

Keine der Arbeiten wies eine zum Nachweis oder Ausschluss einer Wirksamkeit ausreichende Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität auf. Kritisch anzumerken sind insbesondere die durchgehend kleinen Fallzahlen, die fehlende Verblindung, die sehr kurze Studienlaufzeit und die Heterogenität der Studienpopulationen. Nur zwei Studien zu MARS (Heemann et al. 2002, Mitzner et al. 2000) entsprechen etwas höheren Qualitätsstandards, da bei ihnen eine unabhängige verblindete Randomisierung realisiert werden konnte. Sie liefern daher die im Vergleich höchste wissenschaftliche Evidenz der identifizierten Studien bzgl. der medizinischen Wirksamkeit artifizieller Leberunterstützungsverfahren.

## **2. Lässt sich anhand von kontrollierten Studien die medizinische Wirksamkeit (Efficacy) der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren belegen?**

Es konnte keine Evidenz bzgl. der medizinischen Wirksamkeit von BioLogic-DT bei Patienten mit ALF oder ACLF gefunden werden. Auch ein medizinischer Nutzen von MARS bei Patienten mit ALF bezüglich aussagekräftiger Verlaufsparemeter oder harten klinischen Endpunkten wie Überleben findet sich in den Publikationen so gut wie nicht wieder. Es bestehen Anhaltspunkte für eine positive Wirkung des Einsatzes der Technologie bei Patienten mit ACLF auf das 30d-Überleben, den Grad der HE sowie spezifische Laborverlaufsparemeter. Des Weiteren gibt es Hinweise auf eine Verbesserung der Hämodynamik und eine Veränderung der Phospholipidsäurekonzentrationen.

Bei keinem der Parameter kann die Evidenz jedoch als eindeutig und ausreichend bezeichnet werden.

## **3. Für welche Personengruppen ?**

Auf der Basis der identifizierten Studien kann lediglich eine geringe Evidenz einer positiven Wirkung des Leberunterstützungsverfahrens MARS bei Patienten mit ACLF gezeigt werden. Es konnten keine klaren Hinweise auf eine Differenzierung nach Schweregrad, Alter, Geschlecht oder zugrunde liegender Ätiologie gefunden werden.

## **4. Mit welcher Zielsetzung?**

Die identifizierten Studien liefern Hinweise auf einen positiven Effekt auf das 30d-Überleben von Patienten mit ACLF. Leberunterstützungsverfahren werden in der Hoffnung eingesetzt, ein erfolgreiches Bridging idealerweise bis zur Erlangung der eigenen Funktionsfähigkeit der Leber, ansonsten bis zu einer Lebertransplantation zu ermöglichen. Es konnte keine Evidenz aus den identifizierten Studien abgeleitet werden, ob eine Verbesserung der kurzfristigen 30d-Überlebenschance auch tatsächlich zu einer Verbesserung der Bridging-Funktion führt.

## **5. Sind relevante Nebenwirkungen in kontrollierten Studien nachgewiesen worden?**

In den identifizierten Studien wurden keine eindeutig dem Einsatz der artifiziellen Leberunterstützungstherapie zuzuordnenden relevanten Nebenwirkungen oder Komplikationen beschrieben. Beide untersuchten Verfahren beeinflussen jedoch die Gerinnung der behandelten Patienten. So wurden nach dem Einsatz von MARS ein Abfall der Thrombozytenzahl und eine Verlängerung der Prothrombinaktivität beobachtet, wobei die Veränderungen von den Autoren der Studien jeweils nicht als relevante Nebenwirkung des Verfahrens klassifiziert wurden, da sie keine zusätzliche Behandlung erforderten. Im Zusammenhang mit dem Einsatz von BioLogic-DT wurde in einer Studie ein vermehrtes Auftreten einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit letalem Ausgang beobachtet, wobei auch hier eine Kausalität unklar bleiben musste. Insgesamt erscheint die aus der Studienlage abgeleitete Evidenz für ein Fehlen von Nebenwirkungen noch nicht als ausreichend.

## **6. Lassen sich aus der Beantwortung oben aufgeführter Forschungsfragen klare Indikationsstellungen für den Einsatz der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren ableiten?**

Außer dem Hinweis auf eine positive medizinische Wirkung von MARS bei Patienten mit ACLF konnten diesbezüglich keine Schlussfolgerungen abgeleitet werden. In jedem Fall erscheint die vorliegende Evidenz unzureichend für eine Definition klarer Indikationsstellungen, sowohl in Bezug auf eine Empfehlung für Patienten mit ALF oder ACLF als auch für andere Indikationen.

## **7. Kann weiterer Forschungsbedarf identifiziert werden?**

Die Studienlage bzgl. der medizinischen Wirksamkeit des Einsatzes artifizieller Leberunterstützungsverfahren ist derzeit nicht ausreichend, um eine klare Indikationsstellung zu rechtfertigen. Daher bleiben in jedem Fall die Ergebnisse der zumindest zum Einsatz von

MARS bereits laufenden randomisierten Multizenterstudien mit ausreichenden Fallzahlen abzuwarten.

Neben diesem allgemeinen Forschungsbedarf stellen sich nachrangig weitere spezielle Forschungsfragen:

- Für welche Indikation (differenziert nach Art des Leberversagens, Schweregrad, Komorbidität und zugrunde liegender Ätiologie) ist der Einsatz von artifiziellen Leberunterstützungsverfahren von Nutzen?
- Gibt es geschlechtsspezifische oder altersspezifische Unterschiede?
- Inwieweit ist der Einsatz von Leberunterstützungsverfahren auch mit einem Erfolg bzgl. Bridging zur Transplantation verbunden?
- Welche langfristigen Outcomes (länger als 30d) können beobachtet werden?
- Wie verhält sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der behandelten Patienten im Verlauf, d.h. kurz- und langfristig?
- Gibt es klare Kontraindikationen zum Einsatz der Therapie?
- Gibt es relevante Komplikationen oder Nebenwirkungen?

### 3.7.2 Implikationen und Empfehlung

Die Ergebnisse des medizinischen Teils des vorliegenden HTA-Berichts zur extrakorporalen Hämodialyse in der Behandlung von Patienten mit ALF oder einer ACLF lassen sich dahingehend zusammenfassen, dass Patienten mit einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens von der Therapie mit den Leberunterstützungsverfahren MARS möglicherweise einen medizinischen Nutzen bzgl. spezifischer Verlaufsparemeter, klinischer Symptomatik und 30d-Überleben ziehen. Der medizinische Nutzen der Therapie bei Patienten mit ALF ist derzeit offen. Auch der medizinische Nutzen anderer artifizieller Leberunterstützungsverfahren ist derzeit nicht nachgewiesen und daher nicht beurteilbar.

Die vorliegende wissenschaftliche Evidenz erweist sich momentan als nicht als ausreichend, um eine klare Indikationsstellung geben zu können, und die Ergebnisse weiterer randomisierter klinischer Studien mit ausreichenden Fallzahlen bleiben abzuwarten.

## 4 Ökonomische Evaluation

### 4.1 Gesundheitspolitische Fragestellung

Unter den bestehenden gesetzlichen Rahmenbedingungen haben die Qualität und die Wirksamkeit der erbrachten Leistungen im bundesdeutschen Gesundheitssystem dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und dem Fortschritt zu entsprechen (§2 Abs. 1 SGB V). Jedoch darf sich die Beurteilung einer medizinischen Technologie nicht nur auf die medizinische Effektivität beschränken, sondern sollte zusätzlich auch die ökonomische Effizienz einschließen, da Leistungen, die nicht wirtschaftlich sind, laut Gesetz weder vom Versicherten beansprucht noch von den Krankenkassen vergütet werden können (§12 Ziffer 1 SGB V).

Der Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen beschreibt die Wirtschaftlichkeit einer Maßnahme wie folgt:

„Eine Versorgung über die Bedarfsdeckung hinaus ist „Übersorgung“, d.h. eine Versorgung mit nicht indizierten Leistungen, oder mit Leistungen ohne hinreichend gesicherten Netto-Nutzen (medizinische Übersorgung) oder mit Leistungen mit nur geringem Nutzen, der die Kosten nicht mehr rechtfertigt, oder in ineffizienter, also „unwirtschaftlicher“ Form erbracht werden (ökonomische Übersorgung). [...] Wird bei Leistungen [...] gleichen Nutzens diejenige mit der besten oder einer akzeptablen Nutzen-Kosten-Relation eingesetzt, sprechen wir von einer „wirtschaftlichen“ Versorgung.“ (SRfKG 2000)

Demzufolge ist bei einer anzunehmenden medizinischen Effektivität geboten, auch die ökonomische Effizienz der extrakorporalen Leberdialyseverfahren zu beurteilen. Die wissenschaftliche methodische Umsetzung der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer medizinischen Maßnahme stellt die gesundheitsökonomische Evaluation dar. Zunächst soll abgeschätzt werden, wie hoch die Kosten der Erbringung der Leistung selbst sowie deren Folgekosten sind, differenziert nach den einzelnen Technologien BioLogic-DT, MARS und Prometheus und ggf. aufgeschlüsselt nach Patientensubgruppen. Gemäß den Konzepten der ökonomischen Evaluation von Gesundheitsleistungen bleibt zu beurteilen, inwieweit die Interventionskosten zur Erbringung der Leberunterstützungsverfahren von Einsparungen durch eine geringere Leistungsanspruchnahme in der Folgezeit – insbesondere relevant erscheint hier die Vermeidung von Lebertransplantationen – teilweise oder ganz kompensiert werden. Falls der Einsatz der Technologie auf längere Sicht nicht zu Einsparungen führt, so stellt sich die Frage, in welchem Verhältnis der Gewinn an medizinischem Nutzen zu den Mehrkosten steht.

## 4.2 Hintergrund

### 4.2.1 Beschreibung der Technologie

Die Beschreibung der extrakorporalen nicht-biologischen Leberunterstützungsverfahren als zu untersuchende Technologien wurde in ihren medizinischen Aspekten, bzgl. der zugrunde liegenden technologischen Prinzipien und im Hinblick auf die Zielerkrankung bereits innerhalb des Berichts zur Evaluation der medizinischen Effektivität ausführlich beschrieben. Deshalb sollen an dieser Stelle nur zusätzlich die gesundheitsökonomisch relevanten Aspekte beleuchtet werden.

### 4.2.1 Komplikationen und Sicherheit der Technologie

Seitens der Hersteller werden keine Nebenwirkungen der Verfahren selbst angegeben und in den identifizierten Studien zur medizinischen Wirksamkeit wurde über keine ernsthaften Komplikationen oder eindeutig auf die Anwendung des Verfahrens zurückzuführende Nebenwirkungen berichtet.

Da es sich bei den Patienten mit ALF bzw. ACLF um lebensbedrohlich erkrankte Personen handelt, erscheint es jedoch in manchen Fällen schwierig, eine Verschlechterung des Allgemeinzustands definitiv auf die Grunderkrankung oder der Einsatz des Verfahrens zurück zu führen.

In jedem Fall müssen in eine Beurteilung der ökonomischen Auswirkungen des Einsatzes eines Leberunterstützungsverfahrens auch die möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen einbezogen werden, da auch sie unter Umständen zu erheblichen Folgekosten führen können.

### 4.2.2 Erfolgreiches Bridging zur Lebertransplantation

Die Durchführung einer Lebertransplantation führt zu reinen Interventionskosten von rund 100.000 EUR (Greiner 1999). Auch in der Zeit vor und nach der Operation entstehen nennenswerte Kosten u.a. für Diagnostik, Behandlung, Rehabilitation und Medikation.

Falls durch ein Leberunterstützungsverfahren ein erfolgreiches Bridging zur Lebertransplantation erreicht werden würde, käme es zu einer Erhöhung der Prävalenz von Personen, die auf eine Spenderleber warten. Ob es ab einer gewissen Länge der Warteliste, die über die unvermeidbare Zeit hinausgeht, die notwendig ist, um das erste kompatible Spenderorgan zu finden, einen Einfluss auf die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen gibt und die Spendebereitschaft in der Bevölkerung durch einen größeren Bedarf an Spenderorganen erhöht werden kann, ist schwer vorhersehbar und nicht empirisch untersucht. Der gegenteilige Effekt, d.h., dass ein erhöhter Bedarf an Spenderorganen zu einer Verringerung der Transplantationen führt, erscheint jedoch unwahrscheinlich. Insofern ist davon auszugehen,

dass ein erfolgreiches Bridging durch extrakorporale Leberunterstützung trotz der vorhandenen Organknappheit tendenziell zu einer Erhöhung der Anzahl von Lebertransplantationen führt. Dahinter verbirgt sich ein zwar schwer abzuschätzender, jedoch vorhandener ökonomischer Faktor.

### 4.2.3 Regeneration der körpereigenen Leberfunktion

Bei Patienten mit ALF und vor allem ACLF wurden extrakorporale Leberunterstützungsverfahren bisher überwiegend mit dem primären Ziel der Wiedererlangung der körpereigenen Leberfunktion eingesetzt. Der Einsatz der Technologie kann die Progression des Leberversagens verlangsamen, beispielsweise auch durch eine Verbesserung der HE, und damit zu einer geringeren Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, insbesondere zu einer geringeren Zahl von Liegetagen auf der Intensivstation führen. Somit könnten zumindest ein Teil der initial höheren Kosten schon innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthalts kompensiert werden.

Darüber hinaus wird ein positiver Effekt auf die Überlebenschancen der behandelten Patienten postuliert. Damit könnte sich die Therapie auf längere Sicht im Sinne einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse, z.B. auf der Ebene der Kosten pro gewonnenes Lebensjahr, oder im Sinn einer Kosten-Nutzwert-Analyse, z.B. auf der Ebene von Kosten pro QALY als wirtschaftlich erweisen. Hierbei existiert keine klar definierte Grenze, bis zu der eine Gesundheitsleistung als kosteneffektiv betrachtet wird, und es bleiben die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft oder die Einschätzungen der gesundheitspolitischen Entscheidungsträger abzuwarten.

Auf der anderen Seite führen zusätzliche gewonnene Lebensjahre zu weiteren Möglichkeiten, Kosten im Gesundheitssystem zu generieren. Inwieweit diese Alternativen, andere kostenintensive Erkrankungen zu erwerben, berücksichtigt werden sollten, wird innerhalb der gesundheitsökonomischen Methodendebatte kontrovers diskutiert.

### 4.2.4 Sozioökonomische Gesichtspunkte

Die ACLF und noch mehr das ALF machen eine kostenaufwändige, häufig intensivmedizinische stationäre Therapie primär in Krankenhäusern der Maximalversorgung nötig. Volkswirtschaftlich ist das Krankheitsbild des Leberversagens nur unzureichend beschrieben, unter anderem auch da mangels eindeutiger Definition und aufgrund fehlender valider epidemiologischer Daten zu ACLF eine Kalkulation der Krankheitskosten erschwert wird.

Betrachtet man isoliert das Krankheitsbild des ALF, so ist die volkswirtschaftliche Last aufgrund der relativ geringen Inzidenz nicht besonders hoch. Unter Einbezug des ACLF und seiner Hauptursachen (alkoholinduzierte Lebererkrankung und Hepatitiden) ist mit einer erheblich höheren Inzidenz und damit auch höheren Krankheitskosten zu rechnen. Über den Ausfall indirekter Ressourcen durch Arbeitsunfähigkeit, vorzeitige Berentung und vorzeitige Mortalität liegen keinerlei Daten vor.

Nach Banta et Luce 1993 durchläuft eine medizinische Technologie die Phasen des experimentellen Stadiums (Phase I), der Werbung (Phase II), der Akzeptanz (Phase III), des Niedergangs (Phase IV) sowie des Status als obsolet (Phase V). Bei keinem der nicht-biologischen dialyseähnlichen Leberunterstützungsverfahren kann von einer vollständigen Akzeptanz ausgegangen werden. Das MARS-Verfahren befindet sich seit 1999 weitgehend standardisiert und unverändert auf dem Markt. Eine Zahl von mehreren Tausend behandelter Patienten weltweit, lässt eine Lokalisation des Verfahrens im Übergang zwischen Phase II und III zu. Trotz der Insolvenz des Herstellers Teraklin wird diese Technologie jedoch weiter produziert und weltweit angewandt. Das BioLogic-DT-Verfahren wurde einige Jahre in den Vereinigten Staaten eingesetzt. Es wird nach dem Konkurs des Produzenten derzeit jedoch nicht vertrieben, wobei ein Verkauf und eine Neugründung geplant sind. Die Methode wartet somit darauf, erneut in die Phase II einzutreten. Das jüngste Verfahren Prometheus wurde

bisher erst an einer kleineren Zahl von Patienten eingesetzt und befindet sich auf dem Übergang zwischen dem experimentellen Stadium und der Werbephase.

Es hat sich bei keinem der Verfahren ein realistischer Marktpreis etabliert. Ein großer Teil der Behandlungssets wird im Rahmen von Studien verwendet, die Investitionskosten wurden noch nicht ansatzweise erwirtschaftet und die Anzahl der derzeit behandelten Patienten erscheint zu klein, um Skaleneffekte spürbar zu machen.

Zu keinem der Verfahren existieren objektive größere Beobachtungsstudien. Lediglich zu MARS existiert ein Register, in dem über 500 der weltweit behandelten Patienten erfasst sind. Keine der Technologien hat bisher Eingang in einschlägige Leitlinien gefunden.

#### **4.2.5 Verortung der Technologie im deutschen Gesundheitswesen**

Bis 2003 gab es noch keine regelhafte Erstattung und die Finanzierung des Einsatzes der Technologie musste aus den individuellen Krankenhausbudgets oder im Rahmen von Studien erfolgen. Seit 2004 wurde erstmals in Deutschland über die Definition der Zusatzleistung „Extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse)“ eine krankenhausesindividuelle Vergütung im System der GKV möglich. Nach explorativen Gesprächen der Verfasser mit Krankenhausverwaltungsdirektoren beabsichtigt offenbar die große Mehrzahl der Krankenhäuser nicht, diese Zusatzleistung in den Budgetverhandlungen mit den Krankenkassen zu vereinbaren.

### **4.3 Forschungsfragen**

Die Wertigkeit des Einsatzes der Verfahren der extrakorporalen Leberdialyse im Sinn der medizinischen Effektivität wurde im medizinischen Teil dieses HTA-Berichts beschrieben. Separat soll nun die ökonomische Effizienz des Einsatzes von Leberunterstützungssystemen zur Behandlung von Patienten mit ALF bzw. der ACLF anhand der zurzeit verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz beleuchtet werden.

Aufgrund des geringen Alters der Technologie von wenigen Jahren darf davon ausgegangen werden, dass erst wenige Studien zu gesundheitsökonomischen Aspekten extrakorporaler Leberdialyseverfahren vorliegen.

Im Folgenden sollen im Rahmen der ökonomischen Evaluation folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

1. Wie ist die Datenlage für eine ökonomische Beurteilung der extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren?
2. Was kostet die Durchführung dieser Behandlung?
3. Wie hoch sind die Krankheitskosten bei klassischer konservativer Therapie sowie bei Einsatz der maschinellen extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren?
4. Welche ökonomischen Konsequenzen hat der Einsatz der neuen Technologie?
5. Wie ist die Wirtschaftlichkeit der Technologie zu bewerten?
6. In welchen Bereichen besteht weiterer Forschungsbedarf?

### **4.4 Methodik**

#### **4.4.1 Informationsquellen und Recherchen**

Die Literatursuchstrategie und die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl der relevanten Publikationen sind detailliert im medizinischen Teil dieses HTA-Berichts beschrieben. Aufgrund der geringeren Anzahl zu erwartender gesundheitsökonomischer Studien wurde die Literatursuche weniger restriktiv gestaltet und zunächst lediglich die beiden ersten Einschlusskriterien angewendet.

Die Einschlusskriterien im Einzelnen:

- Indikation ALF, ACLF

- Anwendung eines der eingeschlossenen Verfahren
- Kalkulation von Kosten in irgendeiner Form, d.h. sowohl als reine Kostenstudie als auch ökonomische Evaluation.

In einer weiteren Suche wurde der Fokus der Literatursuche auf die folgenden aus gesundheitsökonomischer Sicht relevanten Aspekte gelegt:

- Komplikationen bei der Anwendung der Verfahren
- Bridging zur Lebertransplantation.

Insgesamt konnten dabei lediglich zwei Publikationen entdeckt werden.

Die Auswahl der Studien anhand der Zusammenfassungen und Volltexte erfolgte parallel und unabhängig durch zwei Experten des Teams.

#### **4.4.1 Studien**

Die Beschreibung der einzelnen Studien zur Darstellung des Studiendesigns, der Studienziele und der ermittelten gesundheitsökonomischen Ergebnisse erfolgte in Form von standardisierten Kurzbeschreibungen analog der „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“ der German Scientific Working Group Technology Assessment in Health Care. Tabelle 12 im Anhang stellt die relevanten Bewertungskategorien vor.

Der 56 Punkte beinhaltende Kriterienkatalog umfasst Fragegruppen zu Fragestellung der Studie, Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium korrekt und methodisch adäquat erfüllt wurde. Bei Diskrepanzen in der Beurteilung der Publikationen wurde in einer Diskussion der beiden Bewerter ein Konsens erreicht.

Die ausgefüllten Kriterienkataloge der berücksichtigten Publikationen finden sich im Anhang.

#### **4.4.2 Datenextraktion und Informationssynthese**

Aufgrund der geringen Zahl identifizierter Studien erübrigt sich eine systematische Extraktion der Daten und quantitative Synthese der Informationen.

### **4.5 Ergebnisse**

Auch bei einer weniger restriktiven Literatursuche und Einschlussstrategie sowie einer Berücksichtigung aller Publikationen zu ökonomischen Aspekten unabhängig von Art und Design der Studie konnten lediglich zwei Publikationen identifiziert werden, die Ergebnisse gesundheitsökonomischer Studien präsentieren sowie eine Bezugnahme auf ökonomische Aspekte in dem bereits in dem Kapitel „Berücksichtigte Übersichtsarbeiten“ ausgewerteten französischen HTA-Bericht von 2003.

#### **4.5.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche**

Zunächst wird über die zwei identifizierten Studien zum Einsatz von MARS berichtet, anschließend wird auf den französischen HTA-Bericht eingegangen.

Hassanein et al.: **Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: possible impact of albumin dialysis on hospitalization costs.** In: Liver International: official journal of the International Association for the Study of the Liver (2003), 23 Suppl. 3, S. 61-65.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Bei dieser Publikation handelt es sich um einen Fachartikel über den möglichen Einfluss der Anwendung des MARS-Verfahrens bei Patienten mit alkoholinduziertem ACLF auf die Kosten des Krankenhausaufenthalts. Die Rechnung basiert auf den Ergebnissen der Studie von Heemann et al. 2002 – bereits vorgestellt im Kapitel „Primärstudien“ – zu den medizinischen Outcomes sowie den von Kim et al. 2001 publizierten durchschnittlichen Kosten für die Behandlung von Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung, differenziert nach Komplikationen und Komorbidität.

#### **b) Fragestellung**

Als Fragestellung wurde hier formuliert, ob der medizinische Nutzen durch eine Therapie mit MARS die zusätzlichen Kosten rechtfertigt.

#### **c) Methodik**

Die Autoren nutzen die Daten zum medizinischen Outcome der Studie von Heemann et al. 2002 und verknüpfen diese mit den von Kim et al. 2001 publizierten durchschnittlichen Krankheitskosten und deren Prädiktionsfaktoren. Unter der Annahme vergleichbarer Studienpopulationen und Ausprägungen der Komplikationen setzen sie die in der klinischen Studie erreichten klinischen Verbesserungen in direkten Bezug zu den durchschnittlichen Kosten. Berücksichtigt wurden dabei die Variablen: Sterben im Krankenhaus, Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. HRS, Grad der HE, Entwicklung eines Aszites sowie die Entwicklung einer Varizenblutung.

Die Autoren verwenden die in der multiplen Regressionsanalyse von Kim et al. 2001 publizierten Durchschnittskosten pro Krankenhausaufenthalt eines Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung entsprechend der Kombination der genannten Variablen, wie sie in der Interventions- und Kontrollgruppe der Studie von Heemann et al. 2002 als Ergebnis präsentiert wurden. Die so ermittelten Kosten für die elf Patienten der Kontrollgruppe sowie die zwölf der Interventionsgruppe zuzüglich der Kosten für MARS stellen sie gegenüber und kalkulieren die Kosten pro Überlebenden nach 30d.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Die Autoren berechnen Gesamtkosten von 179.520 USD für die elf Patienten der Kontrollgruppe und 124.896 USD für die zwölf Personen der Interventionsgruppe ohne Berücksichtigung der Interventionskosten. Bei Einschluss der Kosten für MARS addieren sich weitere 227.500 USD, wodurch gesamte Kosten von 352.396 USD für die zwölf mit MARS behandelten Patienten entstehen. Da nur fünf der elf Patienten der Kontrollgruppe nach 30d noch lebten, ermittelten die Autoren Kosten von 35.904 USD pro überlebenden Patient. Diese entsprechende Relation liegt in der Interventionsgruppe bei 32.036 USD pro überlebenden Patient, was die Autoren zu der Aussage bringt, dass durch MARS annähernd 4.000 USD pro überlebenden Patienten gespart werden.

Die Autoren kommen insgesamt zu dem Schluss, dass durch die gewonnenen medizinischen Vorteile, die zusätzlichen Kosten der MARS-Therapie gerechtfertigt würden und insgesamt die zusätzlichen Kosten durch Einsparungen mehr als kompensiert werden könnten.

Als Einschränkungen ihrer Analyse führen sie die Tatsache an, dass in den Durchschnittskosten von Kim et al. 2001 Aufenthalte auf Intensivstationen nicht adäquat berücksichtigt wurden und hier ein weiterer Kosten sparender Effekt von MARS läge. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der klinischen Studie von Heemann et al. 2002 auf das amerikanische Gesundheitssystem sehen die Autoren als möglich an. Sie bemerken jedoch auch selbst, dass die der Kostenschätzung zugrunde liegende Studienpopulation nicht komplett

mit der Population der Studie von Heemann et al. 2002 vergleichbar sei, da ein Drittel der Patienten der deutschen Studie keine alkoholinduzierte Lebererkrankung aufwies. Letztlich verweisen die Autoren aber auch selbst auf den Bedarf an weiteren Studien, insbesondere Kosteneffektivitätsanalysen.

#### **e) Beurteilung**

Die Kalkulation von Hassanein et al. 2003 wählt einen interessanten Ansatz zur Abschätzung der Kosteneffektivität der Behandlung von Patienten mit ACLF mit MARS. Es liegen jedoch einige allgemein-methodische und gesundheitsökonomische Einschränkungen vor, die die wissenschaftliche Evidenz der Ergebnisse sehr stark einschränken.

Zunächst erscheint eine Gleichsetzung durchschnittlicher Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung (Kim et al. 2001) und der Studienpopulation von Heemann et al. 2002 (Patienten mit einem tendenziell schwereren Krankheitsbild bei klinischer Verschlechterung einer ACLF gemischter Ätiologie) nicht gerechtfertigt. Außerdem ist es problematisch, die Daten der multiplen Regressionsanalyse von Kim et al. 2001 auf die Situation der Studie von Heemann zu übertragen. Auch wenn sich der klinische Zustand der Patienten im Verlauf des Krankenhausaufenthalts durch die Behandlung mit MARS verbessert – was ja in der klinischen Studie an der Population gezeigt wurde – so sind die Patienten und ihre Behandlungskosten (ohne Berücksichtigung der Interventionskosten) nicht mit den von Kim et al. 2001 betrachteten Patienten gleichzusetzen, die von vorne herein und ohne MARS-Behandlung diese Merkmalskombinationen aufwiesen. Hier liegt eine Gefahr der Unterschätzung der Behandlungskosten der Patienten der MARS-Gruppe.

Die weitere Berechnung der Kosten pro überlebenden Patient je Gruppe erscheint aus mehreren Gründen irreführend. Zunächst bleibt offen, ob die gewählte Outcomegröße 30d-Überleben vergleichbar mit den in anderen gesundheitsökonomischen Evaluationen kalkulierten Kosten pro gerettetem Leben ist. In der Publikation von Heemann et al. 2002 wird zwar ein signifikanter Unterschied der 30d-Überlebenswahrscheinlichkeit berichtet, die Überlebensraten nach sechs bzw. zwölf Monaten unterschieden sich jedoch nicht mehr. Daher bleibt offen, welche Bedeutung die Outcomegröße 30d-Überleben in diesem Fall hat. Des Weiteren wird keine übliche Berechnung der inkrementellen Kosteneffektivität durchgeführt. Die Autoren setzen die Gesamtkosten von elf bzw. zwölf Patienten der jeweiligen Gruppen mit der Anzahl der 30d nach Behandlungsbeginn noch lebenden Patienten in Relation. Diese beiden Zahlen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe stellen sie gegenüber und postulieren Einsparungen von 4.000 USD pro überlebenden Patient beim Einsatz von MARS. Dies widerspricht zumindest den gängigen Konzepten und Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation. Ob auch hieraus der in der Diskussion gezogene Schluss gerechtfertigt ist, dass aufgrund dieser Berechnungen eine Verringerung der Behandlungskosten dieser Patienten möglich sei, muss angezweifelt werden.

Auch eine klare Definition der gewählten Perspektive der ökonomischen Evaluation wird nicht gegeben.

Unter Verwendung der in der Publikation angegebenen Daten lägen die inkrementellen Kosten pro zusätzliche, die 30d überlebenden Patienten, bei rund 28.900 USD. Letztlich bleibt aber auch die Aussage dieser Kosteneffektivitätsrelation aufgrund der angreifbaren Kostenkalkulation und der eingeschränkten Relevanz des Outcomeparameters fraglich.

Insgesamt liefert die Publikation von Hassanein et al. 2003 keine wissenschaftliche Evidenz bzgl. der Kosteneffektivität des Leberunterstützungsverfahrens MARS.

Hessel et al.: **Economic evaluation and 1-year survival analysis of MARS in patients with alcoholic liver disease.** In: Liver International: official journal of the International Association for the Study of the Liver (2003), 23 Suppl. 3, S. 66-72.

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Dieser Fachartikel berichtet von den Ein-Jahres-Ergebnissen einer retrospektiven nicht randomisierten, kontrollierten, Kohortenstudie zur Überlebenswahrscheinlichkeit, den Kosten und der Kosteneffektivität der Behandlung von Patienten mit ACLF mit dem MARS-Verfahren.

#### **b) Fragestellung**

Zeigt die Therapie von ACLF-Patienten mit MARS einen Einfluss auf die Ein-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit und die Kosten? Welche Kosten pro gewonnenes Lebensjahr lassen sich ermitteln?

#### **c) Methodik**

Eingeschlossen in die Studie wurden alle erwachsenen Patienten, die an der Universitätsklinik Rostock zwischen dem 1. Januar 1999 und 30. April 2001 mit der Hauptdiagnose einer ACLF auf der Basis einer alkoholindizierten Lebererkrankung und einem Bilirubinwert über 300 µmol/l aufgenommen wurden und mindestens sieben Tage stationär verweilten. (Bei der Publikation von Hessel et al. 2002, die im medizinischen Teil vorgestellt wird, wurden auch Patienten mit ACLF anderer Ethologie eingeschlossen, weswegen dort von höheren Fallzahlen berichtet wird.) Ausgeschlossen wurden Patienten mit ALF, gastrointestinalen Blutungen und Karzinomleiden sowie anderen fortgeschrittenen schweren Erkrankungen.

Insgesamt konnten anhand dieser Kriterien 36 Patienten eingeschlossen werden, wobei hier 13 Patienten mit MARS (Interventionsgruppe) und 23 Patienten (Kontrollgruppe) mit konventioneller Therapie behandelt wurden. Beide Gruppen waren hinsichtlich Geschlecht, Alter und Schweregrad der Erkrankung vergleichbar. Die Beobachtungszeit belief sich bei dieser Studie auf ein Jahr ab Einschluss in die Studie. Die medizinischen Daten sowie die Leistungsanspruchnahme innerhalb der Klinik wurden aus den Patientenakten extrahiert. Für die Bewertung der Leistungen wurde die interne Kostenrechnung der Klinik herangezogen. Die Angaben nach der Entlassung der Patienten aus der Klinik wurden über telefonische sowie schriftliche Befragungen der Patienten und ihrer behandelnden Hausärzte erhoben. Die Kostenkalkulation wurde aus der Perspektive des Gesundheitssystems, unter Berücksichtigung der tatsächlichen Kosten der Klinik, sowie aus der Sicht der GKV durchgeführt. Der Kalkulation der Kosten der Intervention mit MARS lag eine kalkulatorische Berechnung der Klinik einschließlich Raum- und Personalkosten zugrunde.

#### **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Drei der 13 Patienten (23 %) der Interventionsgruppe starben im Krankenhaus, dagegen starben in der Kontrollgruppe elf der 23 (48 %) Patienten noch in der Klinik. Die durchschnittliche Ein-Jahresüberlebensrate aller ACLF-Patienten wurde mit 47 % angegeben, bei 69 % in der Interventionsgruppe verglichen mit 35 % in der Kontrollgruppe. Die Patienten der Interventionsgruppe überlebten durchschnittlich 261 der 365 Tage und die Patienten in der Kontrollgruppe 148 der 365 Tage. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr war in der Interventionsgruppe deutlich höher, jedoch mit einem  $p = 0,057$  knapp nicht signifikant unterschiedlich.

Die Patienten der Interventionsgruppe hatten eine durchschnittliche Liegezeit von 32 Tagen, einschließlich 3,9 Tage auf der Intensivstation, die Patienten der Kontrollgruppe von durchschnittlich 19 Tagen, inklusive 1,5 Tage auf der Intensivstation. Die Kosten aus Sicht der GKV (und damit zunächst ohne Berücksichtigung der Kosten für MARS) beliefen sich pro Patient auf durchschnittlich 15.017 EUR in der Interventions- und 8.274 EUR in der Kontrollgruppe.

Bei Einnahme einer gesellschaftlichen Perspektive und unter Einschluss der MARS-Behandlungskosten beliefen sich die Kosten für den stationären Aufenthalt auf 28.178 EUR pro Patient der Interventionsgruppe und 6.395 EUR pro Patient der Kontrollgruppe.

Die Kosten pro Liegetag aus Sicht der Klinik betragen zunächst ohne Berücksichtigung der Kosten von MARS auf durchschnittlich 483 EUR pro Patient der Interventions- und 406 EUR pro Patient der Kontrollgruppe. Für die MARS-Therapie (durchschnittlich 6,5 Zyklen pro Patient) fielen durchschnittliche zusätzliche Kosten von 591 EUR pro Tag und behandelten Patienten an.

Während der einjährigen Beobachtungszeit entstanden nach Entlassung aus der Klinik in der Interventionsgruppe aus Kostenträgerperspektive Kosten in Höhe von 3.775 EUR für direkte medizinische Leistungen im ambulanten Bereich, in der Kontrollgruppe lagen diese bei 1.364 EUR pro Patient. Insgesamt waren in diesem Jahr in der Interventionsgruppe 81 % aller Kosten nach Entlassung aus dem Klinikum Rostock den weiteren stationären Aufenthalten in Akutkliniken sowie Rehabilitations- und Entwöhnungseinrichtungen zuzurechnen. Dieser Prozentsatz betrug 79 % in der Kontrollgruppe. Aus der Perspektive des Gesundheitswesens beliefen sich die Kosten der Nachverfolgung in der Interventionsgruppe auf 3.988 EUR und in der Kontrollgruppe auf 1.419 EUR pro Patient.

Die durchschnittlichen Gesamtkosten aus GKV-Perspektive für den initialen Klinikaufenthalt und die Leistungsanspruchnahme im ersten Jahr danach (ohne gesonderte Berücksichtigung von MARS) betragen in der Interventionsgruppe 18.792 EUR und 9.638 EUR in der Kontrollgruppe pro Patient. Aus dem Blickwinkel des Gesundheitswesens (und unter Berücksichtigung der Kosten für MARS) entstanden durchschnittlich 32.167 EUR pro Patient der Interventions- bzw. 7.813 EUR in der Kontrollgruppe.

Aus den Ein-Jahres Ergebnissen zum Überleben und den Kosten lässt sich eine durchschnittliche inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation von 29.719 EUR je gerettetes Lebensjahr aus GKV-Perspektive (also bei Nicht-Berücksichtigung der Kosten von MARS) bzw. 79.075 EUR pro gerettetes Lebensjahr aus Sicht des Gesundheitswesens (also unter Einschluss der Kosten von MARS) jeweils über den beschränkten Zeithorizont von einem Jahr ermitteln.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Hessel et al. 2002) wurde von Kosten pro QALY von 44.784 EUR aus GKV-Perspektive (ohne MARS-Kosten) bzw. 119.162 EUR aus dem Blickwinkel des Gesundheitswesens (einschl. MARS-Kosten) berechnet und in der Publikation berichtet.

Die Verfasser dieser Publikation merken an, dass es sich hier um eine typische Situation beim Einsatz einer neuen Technologie handelt: Einer zusätzlichen medizinischen Wirkung stehen auch zusätzliche Kosten gegenüber, so dass sich die Frage nach der Kosten-Outcome-Relation stellt. Allerdings handelt es sich beim Einsatz von MARS um eine einmalige und damit primär zu Beginn teure Intervention und eine längerfristige Wirkung der Intervention vorausgesetzt, erscheint eine Verbesserung der Kosteneffektivität bei einem längeren Zeithorizont der Studie wahrscheinlich. Dahingehend erscheint die Beobachtungszeit von einem Jahr als zu kurz, um ein aussagekräftiges Ergebnis zur Kosteneffektivität zu liefern. Des Weiteren wird angemerkt, dass in dieser Studie nur die direkten medizinischen Kosten eingeschlossen wurden, weil verlässliche Daten von Produktivitätsausfällen nicht verfügbar waren. Oft ist es aber so, dass der Einsatz von neuen Technologien zu höheren medizinischen Kosten führt, dafür aber die indirekten Kosten senkt, was dafür spricht, dass einbezogene indirekte Kosten zu einer besseren Kosteneffektivität des MARS-Verfahrens führen könnten. Insgesamt weisen diese beiden systematischen Fehler in die Richtung einer Verschlechterung des Ergebnisses aus der Sicht von MARS, so dass man bei einer sorgsam Interpretation nach Verfasserauskunft zu dem Schluss kommen kann, dass es sich bei diesem Behandlungsverfahren, um eine kosteneffektive neue Technologie handelt.

Die Verfasser der Publikation zeigen aber auch einige Grenzen des Studiendesigns auf, die sich auf die fehlende Randomisierung, die aus ethischer Sicht für eine primär ökonomische Analyse nicht durchgeführt wurde und die geringe Fallzahl beziehen. Zusammenfassend wird hier die Notwendigkeit von weiterer Forschung für unerlässlich erachtet.

#### **e) Beurteilung**

Bei der Publikation von Hessel et al. 2003 handelt es sich um die einzige als Fachartikel veröffentlichte ökonomische Evaluation eines Leberunterstützungsverfahrens, die sich auf reale Daten behandelter Patienten stützt. Bei der Studie wurde kein randomisiertes Design verwendet. Die Autoren berücksichtigten einige mögliche Confounder, aber letztlich bleibt die Gefahr eines Selektionsbias und eines residuellen Confoundings, – auch wenn die behandelnden Klinikärzte betonen, dass die Entscheidung für oder gegen den Einsatz von MARS in jedem Fall unabhängig von anderen Variablen als den Einschlusskriterien erfolgte.

Auch wenn hier die im Vergleich zu anderen identifizierten Studien zu Leberersatzverfahren höchste Fallzahl realisiert werden konnte, muss immer noch kritisch angemerkt werden, dass die Fallzahl für eine Überlebensanalyse und eine gesundheitsökonomische Evaluation sehr gering ist. Es bleibt auch anzumerken, dass zwar ein Trend jedoch keine signifikanten Unterschiede der Ein-Jahres-Überlebensrate auf dem gebräuchlichen 5 %-Niveau gezeigt wurde. Die Diskussion, ob in einer solchen Situation die Kalkulation von Kosteneffektivitätsrelationen gerechtfertigt ist, ist in der gesundheitsökonomischen Literatur nicht abgeschlossen. Die Kosteneffektivitätsrelationen bleiben jedoch nur so belastbar wie die verwendeten Outcomedaten.

Die Erhebung der Ressourcenverbräuche und ihre Bewertung erfolgten nach internationalen Standards der gesundheitsökonomischen Evaluation, wobei aber in der publizierten Auswertung der Ein-Jahres-Daten keine weitere Adjustierung der Überlebenszeit und der Kosten möglicher Confounder erfolgte, sondern sich die Autoren – wie allerdings auch die Verfasser aller anderen identifizierten Studien – auf die Präsentation der nicht signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Kovariablen beschränkten. Hier kann auf den generellen Bedarf einer multiplen Regressions- bzw. Cox-Regressions-Analyse hingewiesen werden.

Des Weiteren bleibt die Kalkulation der Kosteneffektivitätsrelation über einen Zeithorizont von einem Jahr unbefriedigend, da ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Evaluationsstudien nur sehr begrenzt möglich ist. Die Autoren postulieren zwar, dass sich die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr bei einer Verlängerung des Zeithorizonts verringern, aber Aufschluss darüber kann erst eine weiterführende Modellierung oder empirische Erhebung geben.

Insgesamt liefert die Studie einige Anhaltspunkte zu Kosten und Outcomes des Einsatzes von MARS bei Patienten mit alkoholinduziertem ACLF. Sie stellt die einzige verfügbare Kalkulation der Kosten des Einsatzes eines Leberunterstützungsverfahrens dar und liefert die einzige Evidenz zur Kosteneffektivität von Leberunterstützungsverfahren. Die Evidenz ist jedoch nicht nur auf diese Patientengruppe und dieses Verfahren eingeschränkt, sondern auch u.a. durch die fehlende Randomisierung, den kurzen Zeithorizont sowie die kleine Fallzahl als deutlich eingeschränkt und nicht ausreichend zu betrachten.

#### **CEDIT**

**Expert Report „Support Hepatique MARS®“ des Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT), April 2001.**

**Update Juni 2003**

#### **a) Dokumententyp und Bezugsrahmen**

Der HTA-Bericht in französischer Sprache wurde bereits im Kapitel „Berücksichtigte Übersichtsarbeiten“ ausgewertet. Hier wird nur über die dort nicht beschriebene gesundheitsökonomische Dimension berichtet.

## **b) Fragestellung**

Wie sind die ökonomischen Auswirkungen des Einsatzes von MARS zu evaluieren?

## **c) Methodik**

Im ökonomischen Teil des Berichts wird als einzige Publikation der Bericht über die retrospektive Studie von Hessel et al. 2003 angeführt.

## **d) Ergebnisse und Schlussfolgerungen**

Hinsichtlich der finanziellen Aspekte des MARS-Verfahrens sehen die Autoren den erwarteten ökonomischen Nutzen eventuell durch kürzere Krankenhausaufenthalte, das Vermeiden von Lebertransplantationen (die Kosten einer Lebertransplantation werden um die 59.449 EUR geschätzt, entsprechend der nationalen PMSI-Basis (PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information)), eine Abnahme an Komplikationen und an Komorbiditäten, besonders Nierenversagen und Enzephalopathien und eine Verringerung der Sterblichkeit.

Letztendlich kommen sie aber zu dem Schluss, dass die Technologie bisher bei weitem nicht genügend bewertet worden ist, so dass sie nicht für einen breiten Gebrauch empfohlen werden kann. Sie empfehlen eine klinische und ökonomische Evaluation des Einsatzes des MARS-Verfahrens in den fünf Zentren in Frankreich, in denen das Verfahren bereits angewendet wird.

## **e) Beurteilung**

Bei dem französischen HTA-Berichts des CEDIT in der Fassung des Updates von 2003 handelt es sich um eine umfassende Übersicht über den Stand der Literatur zum Leberunterstützungsverfahren MARS. Die Autoren beschränkten die Fragestellung auf die einzige im nationalen französischen Kontext relevante Technologie. Die Methodik ist adäquat und (im Update von 2003) transparent dargestellt. Die abschließende Einschätzung ist berechtigt vorsichtig, im Sinn einer derzeit nicht ausreichenden Evidenz auch der ökonomischen Auswirkungen, die eine Empfehlung eines flächendeckenden Einsatzes der Technologie rechtfertigen würde. Der weitere grundsätzliche Forschungsbedarf wird betont.

## **4.5.2 Kosten des Einsatzes extrakorporaler Leberdialyseverfahren**

### **4.5.2.1 BioLogic-DT-Verfahren**

Eine Behandlung von ALF- bzw. ACLF-Patienten mit der Therapie des BioLogic-DT-Verfahrens kommt bis zum jetzigen Stand dieses HTA-Berichts in Deutschland nicht zum Einsatz. Entsprechende Kosten bzw. Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen sind für diese Technologie nach unserer Recherche nicht verfügbar, so dass für diese Therapieform eine gesundheitsökonomische Analyse nicht vorgenommen werden kann.

### **4.5.2.2 Interventionskosten des Einsatzes der Verfahren MARS und Prometheus**

Seit Anfang 2004 besteht die Möglichkeit, Verfahren der „Extrakorporalen Leberersatztherapie“ über das Zusatzentgelt zu DRG ZE32 (OPS-Kode 8-8.58) als Krankenhausleistung mit den gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen abzurechnen. Dazu bedarf es individueller Vereinbarungen zwischen Krankenhäusern und Versicherungen. Daher liegt kein einheitlicher Abrechnungssatz vor.

Die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie geben folgende Information:

„Für die extrakorporale Leberersatztherapie (Leberdialyse) zur Elimination wasserlöslicher Lebertoxine, albumingebundener organischer Anionen und neutraler organischer Lebertoxine wird bei Sach- und Medikamentenkosten von 2.417,86 Euro, sowie 510 Minuten für den direkten Pflegeaufwand und 300 Arztminuten ein Betrag von 3.134,43 Euro für jede Behandlung kalkuliert (Kribben et al. 2004).“

Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Krankenhäuser und Krankenkassen individuell davon abweichen.

Bei dem genannten Zeitaufwand für Pflege und ärztliche Leistungen und den Sach- und Medikamentenkosten handelt es sich um die Erbringung einer einzelnen Therapieeinheit. In den meisten Fällen werden jedoch mehrere, in den beschriebenen Studien bis zu zehn Therapieeinheiten pro Patient erbracht. Das MARS-Register gibt die durchschnittliche Anzahl von Behandlungseinheiten bei Patienten mit ACLF mit  $4,3 \pm 2,6$  an. Patienten mit ALF wurden mit einer durchschnittlichen Zahl von  $3,97 \pm 2,68$  Behandlungseinheiten therapiert (Steiner et al. 2002). Insofern variieren die reinen Interventionskosten patientenindividuell mit einem Maximum von rund 30.000 EUR pro Behandlung.

Die Kalkulation der Interventionskosten von 2.386 EUR pro Therapieeinheit MARS in der Studie von Hessel et al. 2003 beruhte auf einer kalkulatorischen Berechnung aus Sicht des Universitätsklinikums Rostock, bezogen auf das Jahr 1999. Hierzu wurden die Materialkosten für ein Set inkl. Verbrauchsmaterialien, jedoch ohne Berücksichtigung der Kosten (Abschreibung) für das Gerät (wurde von der Firma kostenlos gestellt), sowie die Kosten für Personal (Ärzte und Pflegepersonal) und Gemeinkosten für einen Raum berücksichtigt. Die so ermittelten Interventionskosten für MARS liegen in einem vergleichbaren Rahmen mit den aktuell empfohlenen Vergütungssätzen für das Zusatzentgelt.

#### **4.5.2.3 Behandlungskosten von Patienten nach Einsatz des MARS-Verfahrens**

Aus Sicht der Klinik, aber auch aus der Perspektive der Sozialleistungsträger und der Gesellschaft erscheint die Frage relevant, ob sich durch eine positive medizinische Wirkung von Leberunterstützungsverfahren auf kurze Sicht – z.B. durch eine Verringerung der Liegetage auf der Intensivstation im Rahmen des gleichen Krankenhausaufenthalts – oder auf mittlere Sicht – beispielsweise durch einen geringeren Medikamentenbedarf oder weniger Nachbehandlungen – eine geringere Leistungsanspruchnahme verbunden mit geringeren Kosten ergeben.

Aus dem Blickwinkel der Klinik lässt sich dies in einem auf der Vergütung pro Liegetag basierenden System auf die Frage verkürzen, ob es sich bei den mit dem Verfahren behandelten Patienten um über- oder unterdurchschnittlich teure Patienten handelt. Dazu liegen lediglich Angaben der Publikation von Hessel et al. 2003 zur Anwendung von MARS bei Patienten mit alkoholinduziertem ACLF vor. Hierbei unterschieden sich die Kosten pro Liegetag (ohne Berücksichtigung der reinen Interventionskosten) mit 483 EUR pro Liegetag in der Interventionsgruppe zu 406 EUR pro Liegetag in der Kontrollgruppe kaum. Es ergaben sich allerdings auch keine Einsparungen z.B. durch eine verringerte Liegezeit auf der Intensivstation. Diese Beobachtung steht im Widerspruch zur Publikation von Hassanein et al. 2003, der allerdings eine hypothetische Kostenkalkulation auf der Basis einer nicht mit MARS-behandelten Population zugrunde liegt. Insofern muss auf den diesbezüglichen Forschungsbedarf hingewiesen werden.

Im Rahmen der Einführung von DRG und des Zusatzentgelts für Leberunterstützungsverfahren könnte einerseits eine viel versprechende Datenbasis entstehen, andererseits ergeben sich auch andere Anreizstrukturen und Kalkulationsmechanismen seitens der leistungserbringenden Kliniken.

Auch für die Kosten der Nachbehandlung der Patienten liegen keine ausreichend aussagekräftigen Daten vor. Betrachtet man die kleine Studienpopulation der Studie von Hessel et al. 2003, so ergaben sich in der Folgezeit nach dem initialen Krankenhausaufenthalt mit der Behandlung mit MARS bei den überlebenden Patienten Kosten von 323 EUR pro Monat bei den Patienten der MARS-Gruppe und 130 EUR pro Behandlungsmonat in der Kontrollgruppe. Dies liefert einen Hinweis darauf, dass die mit MARS-behandelten ACLF-Patienten tendenziell teurer in der Nachbehandlung sind.

### **4.5.3 Ökonomische Konsequenzen: Kosteneffektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analysen**

Als einzige Quelle für die Abschätzung der Kosteneffektivität bzw. der Kosten-Nutzwert-Relation des Einsatzes von Leberunterstützungsverfahren kann wiederum nur die Studie von Hessel et al. 2003 herangezogen werden. Sie berichtet von durchschnittlichen Kosten pro gewonnenem Lebensjahr aus Sicht des deutschen Gesundheitswesens (unter Einbeziehung der Interventionskosten für MARS etwa in Höhe der derzeitigen Vergütung) in Höhe von rund 80.000 EUR bei Betrachtung des kurzen Zeithorizonts von einem Jahr. Die Kosten pro gewonnenes QALY liegen in ihrer Kalkulation unter denselben Rahmenbedingungen bei rund 120.000 EUR. Diese Ergebnisse sind wie in der Beschreibung der Studie ausgeführt durch studientechnische Limitationen nur von deutlich eingeschränkter Evidenz. Darüber hinaus sind diese so nicht vergleichbar mit anderen Schätzungen der Kosteneffektivität anderer Medizintechnologien und es ist davon auszugehen, dass diese Berechnungen die tatsächliche Kosteneffektivität bezogen auf die Restlebenszeit der Patienten stark unterschätzen, da den erheblichen Kosten zu Behandlungsbeginn vergleichsweise geringe Kosten in der Nachverfolgung in den zusätzlich überlebten Jahren gegenüberstehen.

## **4.6 Diskussion**

### **4.6.1 Diskussion der Methodik**

Die Literaturrecherche wurde gemeinsam für den medizinischen und den ökonomischen Teil dieses HTA-Berichts durchgeführt. Sie führte zur Identifizierung von lediglich zwei Studien zu gesundheitsökonomischen Aspekten und einer Analyse des bereits im medizinischen Kapitel besprochenen französischen HTA-Berichts.

In den im medizinischen Teil erläuterten systematischen Übersichtsarbeiten wird übereinstimmend angemerkt, dass zum Zeitpunkt der dieser Arbeiten zugrunde gelegten Recherchen keine Informationen zu ökonomischen Aspekten vorliegen. Insofern bestätigt die Datenlage der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten den Erfolg der Literatursuche dieses HTA-Berichts nach ökonomischen Studien.

### **4.6.2 Diskussion der Ergebnisse**

Bei den artifiziellen Leberunterstützungsverfahren handelt es sich um relativ junge Technologien. Die in Deutschland erhältlichen Verfahren MARS und Prometheus sind erst seit wenigen Jahren – MARS seit ca. fünf Jahren, Prometheus noch deutlich kürzer – in einer standardisierten Form auf dem Markt. Das Ergebnis des medizinischen Teils dieses HTA-Berichts zeigt, dass schon bzgl. der medizinischen Wirksamkeit noch keine ausreichende Evidenz vorliegt. Insofern überrascht es nicht, dass die Datenlage bzgl. Gesundheitsökonomischer Auswirkungen des Einsatzes von MARS und Prometheus noch dürftiger ist. Es liegt eine einzige, für die deutsche Situation relevante Publikation zum Einsatz von MARS vor.

Diese deutlich eingeschränkte Evidenz deutet auf eine akzeptable Kosteneffektivität von MARS hin. Die zusätzlichen Kosten von rund 80.000 EUR pro zusätzlich gerettetem Lebensjahr aus Sicht des Gesundheitswesens nach nur einem Jahr, lassen es als wahrscheinlich erachten, dass sich bei einem mehrjährigen Beobachtungshorizont eine deutlich niedrigere inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation ergeben würde. Eine bislang nur als Zusammenfassung veröffentlichte (und daher nicht in die Literaturrecherche eingeschlossene) Modellierung weist bereits für einen Drei-Jahreszeitraum eine inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation von rd. 25.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr auf, die mit zunehmender Prognosedauer weiter leicht sinkt und nach 20 Jahren bei rd. 20.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr liegt (Hessel et al. 2004. Bei der hier zitierten Quelle handelt es sich um eine bisher lediglich als

Zusammenfassung Auswertung.). Der oft genannte Schwellenwert einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft von 50.000 EUR pro gewonnenem Lebensjahr würde damit erreicht.

Diese Annahmen beruhen jedoch auf den Daten einer einzigen nicht randomisierten Studie, so dass die Evidenz bei weitem nicht als ausreichend betrachtet werden kann und ein großer Forschungsbedarf sowohl bezüglich der Outcomes als auch der Kosten besteht.

### **4.6.3 Gesundheitspolitische Relevanz**

Die Frage nach den ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Leberunterstützungsverfahren zur Therapie von Patienten mit ALF oder ACLF weist eine hohe gesundheitspolitische Relevanz auf. Bei rund 20.000 Patienten jährlich, die an ALF oder ACLF sterben, und einem hohen Bedarf an Lebertransplantationen ist ein starker medizinischer Bedarf für eine wirksame Therapie dieser Patienten gegeben. Insofern ist an erster Stelle die Frage der medizinischen Wirksamkeit der Leberdialyseverfahren ggf. differenziert nach Patientensubgruppen zu klären.

Eine Behandlung aller infrage kommenden Patienten würde allerdings zu hohen zusätzlichen Ausgaben für die Kostenträger führen. Daher erscheint ein Nachweis der medizinischen Wirksamkeit in Kombination mit einer Abschätzung der ökonomischen Auswirkungen auf die Sozialleistungsträger von großer Wichtigkeit.

Die derzeit vorliegende gesundheitsökonomische Evidenz ist diesbezüglich jedoch nur bruchstückhaft und erscheint nicht ausreichend, um auf dieser Basis gesundheitspolitische Entscheidungen fällen zu können.

## **4.7 Schlussfolgerungen**

Es konnten keine gesundheitsökonomischen Publikationen zu den artifiziellen Leberdialyseverfahren BioLogic-DT und Prometheus identifiziert werden. Basierend auf den Ergebnissen einer einzigen Publikation erscheint eine akzeptable Kosteneffektivität des Einsatzes des Leberunterstützungsverfahrens MARS bei Patienten mit alkoholinduziertem ACLF möglich. Die vorliegende Evidenz ist jedoch bei weitem nicht ausreichend, um klare Aussagen zu den gesundheitsökonomischen Auswirkungen des Einsatzes der Technologie treffen zu können.

## 5 Anhang

### 5.1 Abkürzungsverzeichnis

ACLF	Acute-On-Chronic-Liver Failure, dt.: akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung
AHFMR	Alberta Heritage Foundation for Medical Research
ALF	Acute Liver Failure, dt.: akutes Leberversagen
ALT	Alaninaminotransferase
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AST	Aspartataminotransferase
BAL	Bioartificial Liver
BELS	Berliner Extrakorporale Leberunterstützung
BLSS	Bioartificial Liver Support System
CEDIT	Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
CI	Kardialer Index
CMV	Cytomegalovirus
CVP	Zentral-venöser Druck
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung
DRG	Diagnosis Related Groups
EBV	Epstein-Barr Virus
ECLP	Extrakorporale Leberperfusion
EEG	Elektroencephalogramm
ELAD	Extracorporeal Liver Assist Device
EQ-5D	Messinstrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus
EUR	Euro
EuroQol	European Quality of Life Instrument
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPSA	Fractionated Plasma Separation and Adsorption
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HDF	Hämodiafiltration
HE	Hepatische Encephalopathie
HHV-6	Herpesvirus Typ 6
HRS	Hepatorenales Syndrom
HSV	Herpes-simplex Viren Typ 1 und 2
HTA	Health Technology Assessment
IG	Interventionsgruppe
IL-6	Interleukin-6

INR	International Normalized Ratio (Gerinnungslaborwert)
KG	Kontrollgruppe
LTX	Lebertransplantation
MAO	Monoaminoxidase
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MELS	Modular Extracorporeal Liver Support System
N70-Peak	Sensorisch evoziertes Potential langer Latenz
NSAID	Nichtsteroidale antiinflammatorische Arzneimittel
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffspannung
PBC	Primäre biliäre Leberzirrhose
PCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidspannung
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVO <sub>2</sub>	Pulmonale Sauerstoffspannung
QALY	Quality-adjusted Life Year, dt.: Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
RCT	Randomized Controlled Trial, dt.: Randomisierte, kontrollierte Studie
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SF 12-D	Strukturierter und standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität
SPAD	Single Pass Albumindialyse
SVO <sub>2</sub>	Pulmonale Sauerstoffsättigung
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
USD	US-Dollar
VZV	Varizella-Zoster-Virus
ZE32	Zusatzentgelt für Leberunterstützungstherapie

## 5.5 Glossar

**Amanita-Intoxikation** Vergiftung durch Knollenblätterpilze.

**APACHE** Ein auf Intensivstationen verwendetes Verfahren, um die gesundheitliche Entwicklung von Patienten während der ersten 24 Stunden auf einer Intensivstation vorherzusagen.

**Apraxie** Störung von Handlungen oder Bewegungsabläufen und die Unfähigkeit, Gegenstände bei erhaltener Bewegungsfähigkeit, Mobilität und Wahrnehmung sinnvoll zu verwenden. Ursachen sind Erkrankungen und Schädigungen des Gehirns.

**Asterixis** Kurzdauernder, ruckartiger Verlust des Haltungstonus der Armmuskulatur mit Korrekturbewegungen.

<b>Aszites</b>	Wasseransammlungen im Bauchraum.
<b>Ataxie</b>	Störung der Bewegungskoordination.
<b>BioLogic-DT</b>	Prinzip zur Entgiftung der Leber über Hämodiabsorption.
<b>Budd-Chiari-Syndrom</b>	Seltene Lebererkrankung, bei der es zu einem Verschluss der Lebervenen kommt.
<b>Child-Pugh-Score</b>	In der Klinik gängigste Weg, die Schwere der Erkrankung eines Leberzirrhotikers zu erfassen.
<b>Cholestase</b>	Störung des Galleflusses.
<b>Decerebration</b>	Ausfall der Großhirnfunktionen in unterschiedlichem Ausmaß infolge funktioneller Entkoppelung des Hirnmantels vom Hirnstamm.
<b>Dysarthrie</b>	Störung des Sprechens, die auf einen erworbenen Hirnschaden zurückgeht.
<b>Hepatische Encephalopathie</b>	Durch mangelnden Abbau von für das Gehirn giftigen Substanzen, z. B. von Ammoniak, einem Abbauprodukt von Eiweiß, kommt es zu Bewusstseinsstörungen.
<b>Hepatitis</b>	Entzündung der Leber durch unterschiedliche Faktoren
<b>Hepatorenales Syndrom</b>	Zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion bei Leberzirrhose mit Wasseransammlungen im Bauchraum, ohne dass Veränderungen des Nierengewebes vorliegen.
<b>Homöostase</b>	Bestreben des Organismus, verschiedene physiologische Funktionen einander anzugleichen und diesen Zustand möglichst konstant zu halten.
<b>Ikterus</b>	Gelbsucht.
<b>Leberunterstützungs Therapie</b>	Funktionen der Leber werden weitgehend komplett durch diese Behandlungsverfahren übernommen.
<b>MARS</b>	Prinzip zur Leberentgiftung durch Albumindialyse.

<b>MELD-Score</b>	Damit lässt sich die Drei-Monats-Mortalität der Zirrhosepatienten anhand der Parameter INR, Bilirubin, Kreatinin und Dialysebedarf abschätzen.
<b>Metaanalyse</b>	Methode der quantitativen Synthese von Ergebnissen verschiedener Studien.
<b>Morbus Wilson</b>	Eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Kindes-, Jugend- oder Erwachsenenalters, der eine Kupferüberladung zugrunde liegt.
<b>Peritonitis</b>	Entzündung des Bauchfells.
<b>Portale Hypertension</b>	Länger anhaltende Steigerung des Blutdrucks in der Pfortader oder einem ihrer Äste.
<b>Prometheus</b>	Prinzip zur Leberentgiftung durch Plasmaseparation und Adsorption.
<b>Reye-Syndrom</b>	Encephalopathie mit cerebralem Ödem und Leberfunktionsstörung.
<b>SOFA-Score</b>	Erlaubt eine Abschätzung des Schweregrads eines Multiorganversagens.
<b>Tremor</b>	Definiert als unwillkürliche rhythmische Oszillation eines oder mehrerer Körperabschnitte.

### 5.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen von akutem Leberversagen.....	9
Tabelle 2: Klinische Charakteristika und Komplikationen verschiedener Typen des Leberversagens. ....	10
Tabelle 3: Gradeinteilung der hepatischen Encephalopathie. ....	10
Tabelle 4: Übersicht der verschiedenen extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren.....	12
Tabelle 5: Ausgeschlossene Publikationen. ....	17
Tabelle 6: Kurzdarstellung der Studien über BioLogic-DT. ....	36
Tabelle 7: Kurzdarstellung der Studien über MARS.....	39
Tabelle 8: Suchstrategien .....	71
Tabelle 9: Checkliste 1a.....	74
Tabelle 10: Checkliste 1b.....	82
Tabelle 11: Checkliste 2a.....	84
Tabelle 12: Checkliste 3.....	100
Tabelle 13: Eingeschlossene Publikationen mit Datenextraktion.....	107
Tabelle 14: Ausgeschlossene Publikationen mit Datenextraktion.....	111

## 6 Literaturverzeichnis

### 6.1 Wissenschaftliche Literatur

Ash, SR, DJ Carr, DE Blake, JB Rainer, AA Demetriou, J Rozga, 1993, Effect of sorbent based dialytic therapy with the BioLogic-DT on an experimental model of hepatic failure: ASAIO J, v. 39, p. M657- M680.

Ash, SR, J Steczko, WR Knab, DE Blake, DJ Karr, KD Harker, H Levy, 2000, Push-pull sorbent-based pheresis and hemodiabsorption in treatment of hepatic failure: Preliminary results of a clinical trial with the BioLogic-DTPF system: Therapeutic Apheresis, v. 4, p. 218-228.

Banta, DH, BR Luce, 1993, Health Technology and its assessment, Oxford University Press, Oxford.

Böker, KHW, 2001, Akutes Leberversagen: Internist, v. 42, p. 545-536.

Broelsch, CE, A Frilling, 2003, Editorial: Supportive Maßnahmen und LTX bei Leberversagen: Verdauungskrankheiten, v. 21, p. 1-2.

Clark, SJ, S Creighton, B Portmann, C Taylor, JA Wendon, WE Cramp, 2002, Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases: J Hepatol v. 36, p. 295-301.

Campo JV, J McNabb, JM Perel, GV Mazariegos, SL Hasegawa, J Reyes, 2002, Kava-induced fulminant hepatic failure: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, v. 41, p. 631-632.

Dancygier, H, HD Allescher, 2003, Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen: Berlin.

Ellis, AJ, JA Wendon, 1996, Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management: Semin Liver Dis v. 16, p. 379-388.

Greiner, W, 1999, Ökonomische Evaluation von Gesundheitsleistungen: Fragestellungen, Methoden und Grenzen dargestellt am Beispiel der Transplantationsmedizin, Nomos-Verlags-Gesellschaft, Baden-Baden.

Herold, G, 2003, Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung: Köln.

Hessel FP, SR Mitzner, J Wasem, 2004, Economic Evaluation and Survival Analysis of the Liver Dialysis System MARS in Patients with Alcoholic Liver Disease. 9th Biennial meeting of the European Society of Medical Decision Making, June 6-8, 2004, Rotterdam, The Netherlands, p. 62. (Abstract).

Horn, N, J Unger, R Rossaint, 1999, Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren in der Therapie des akuten Leberversagens. Eine Standortbestimmung: Der Anaesthesist, v. 48, p. 387-394.

Kim, WR, JB Gross, J Poterucha, GR Locke, ER Dickson, 2001, Outcome of Hospital Care of Liver Disease Associated with Hepatitis C in the United States: Hepatology, v. 33, p. 201-206.

Kribben A, Brunkhorst, R, Fassbinder W, Kühn K, Lütkes P, Nebel M, Saueressig U, Schindler R, Spitthöver R, 2004, Empfehlungen zur krankenhausespezifischen Verhandlung der Zusatzentgelte für Dialyse, Plasmapherese und andere extrakorporale Therapieverfahren sowie der Erlöse für die Teilstationäre Dialyse im DRG-System 2004, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Arbeitsgruppe Kostenstrukturen für Blutreinigungsverfahren im Krankenhaus, <http://www.nephrologie.de/DAGKN2.pdf>, 27.07.2004.

- Lake, JR, Liver Transplantation. In: Friedman, SL, KR Mc Quaid, JH Grendell, Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology. McGraw-Hill, 2002.
- Lee, WM, 1993: Acute liver failure: New England Journal of medicine, v. 329, p. 1862-1868.
- Mazariegis, GV, SR Ash, JF Patzer, 1997, Preliminary results: randomized clinical trial of the BioLogic-DT in treatment of acute hepatic failure (AHF) with coma (abstract): Artif Organs, v. 21, p. 529.
- Pereira SP, PG Langley, R Williams, 1996, The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure: Semin Liver Dis, v. 16, p. 403-414.
- Rifai, K, MJ Bahr, 2003, Akutes Leberversagen: Internist, v. 44, p. 585-598.
- Rifai, K, M Ott, MJ Bahr, A Schneider, MP Manns, 2003, Leberersatztherapie: gesicherte Indikationen bei akutem Leberversagen: Internist, v. 44, p. 1485-1490.
- Rolando, N, J Philpot-Howard, R Williams, 1996, Bacterial and fungal infection in acute liver failure: Semin Liver Dis, v. 16, p. 389-402.
- Sauer, IM, K Zeilinger, N Obermayer, G Pless, A Pascher, T Mieder, S Roth, M Goetz, D Kardassis, A Mas, P Neuhaus, JC Gerlach, 2002, Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support—a preliminary report: Int J Art Org, v. 25, p. 1001-1006.
- Sen S, R William, R Jalan, 2002, The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure: Liver, v. 22 Suppl. 2, p. 5-13.
- Steczko, J, KC Bax, SR Ash, 2000, Effect of hemodiabsorption and sorbent-based pheresis on amino acid levels in hepatic failure: The International journal of artificial organs, v. 23, p. 375-388.
- Steiner, C, S Mitzner, 2002, Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: Analysis of 176 patients of the International MARS Register: Liver, v. 22 (Suppl. 2), p. 20-25.
- Sussman, NL, GT Gislason, CA Conlin, JH Kelly, 1994, The hepatic extracorporeal liver assistent device: Initial clinical experience: Artif. Organs, v. 18, p. 390-396.
- Watanabe, FD, CJ Mullen, WR Hewitt, N Arkadopoulos, E Kahaku, S Eguchi, T Khalili, W Arnaout, CR Shackleton, J Rozga, B Solomon, AA Demetriou AA, Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure: A phase I clinical trial: Ann Surg, v. 225, p. 484-491.
- Wilkinson, AH, S R Ash, AR Nissenon, 1998, Hemodiabsorption in treatment of hepatic failure: Journal of Transplant Coordination, v. 8, p. 43-50.

## 6.2 Bewertete Literatur

### Eingeschlossene Publikationen in den medizinischen Teil des HTA-Berichts

- Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR). Liver Dialysis Unit(R) system 2000. Canada, Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR).
- Bauer, E, A Gendo, C Madl, F Garo, E Roth, L Kramer, 2002, Effects of sorbent suspension dialysis on plasma amino acid levels in cirrhotic patients with refractory hepatic encephalopathy: The International journal of artificial organs, v. 25, p. 923-928.
- Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques. MARS (R) liver support (Molecular Adsorbents Recirculating System). 2001. France, Comite d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT).
- Ellis, AJ, RD Hughes, D Nicholl, PG Langley, JA Wendon, JG O'Grady, R Williams, 1999, Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the BioLogic-DT: Int J Artif Organs, v. 22, p. 27-34.

Heemann, U, U Treichel, J Loock, T Philipp, G Gerken, M Malago, S Klammt, M Loehr, S Liebe, S Mitzner, R Schmidt, J Stange, 2002, Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study.[comment]: *Hepatology*, v. 36, p. 949-958.

Hessel, FP, SR Mitzner, J Rief, B Guellstorff, S Steiner, J Wasem, 2003, Economic evaluation and 1-year survival analysis of MARS in patients with alcoholic liver disease: *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, v. 23 Suppl 3, p. 66-72.

Hughes, RD, A Pucknell, D Routley, PG Langley, JA Wendon, R Williams, 1994, Evaluation of the BioLogic-DT sorbent-suspension dialyser in patients with fulminant hepatic failure: *International Journal of Artificial Organs*, v. 17, p. 657-662.

Kjærgard, LL, J Liu, B Als-Nielsen, C Gluud, 2003, Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review: *JAMA : the journal of the American Medical Association*, v. 289, p. 217-222.

Kramer, L, A Gendo, C Madl, KD Mullen, K Kaminski-Russ, G Sunder-Plassmann, A Schaffer, E Bauer, E Roth, P Ferenci, 2001, A controlled study of sorbent suspension dialysis in chronic liver disease and hepatic encephalopathy: *The International journal of artificial organs*, v. 24, p. 434-442.

Kramer, L, A Gendo, C Madl, I Ferrara, G Funk, P Schenk, G Sunder-Plassmann, WH Hörl, 2000, Biocompatibility of a cuprophane charcoal-based detoxification device in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, v. 36, p. 1193-1200.

Liu, J, LL Kjærgard, B Als-Nielsen, C Gluud, 2002, Artificial and bioartificial support systems for liver failure: a Cochrane Hepato-Biliary Group Protocol: *Liver*, v. 22, p. 433-438.

Mitzner, SR, J Stange, S Klammt, T Risler, CM Erley, BD Bader, ED Berger, W Lauchart, P Peszynski, J Freytag, H Hickstein, J Loock, JM Lohr, S Liebe, J Emmrich, G Korten, R Schmidt, 2000, Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial.[comment]: *Liver Transplantation*, v. 6, p. 277-286.

Schmidt, LE, L P Wang, BA Hansen, F S Larsen, 2003, Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial: *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, v. 9, p. 290-297.

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Dialysis for acute hepatic failure - early assessment briefs (ALERT). 2000. Sweden, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU).

Wilkinson, AH, SR Ash, AR Nissenon, 1998, Hemodiabsorption in treatment of hepatic failure: *Journal of Transplant Coordination*, v. 8, p. 43-50.

Zeh, N, SS Rossi, AF Hofmann, JH Steinbach, LR Hagey, D Oliver, J Stange, T Hassanein, 2003, The effect of extracorporeal albumin dialysis on plasma phospholipid fatty acids in patients with end-stage liver disease: *Liver International*, v. 23, p. 34-38.

### **Eingeschlossene Publikationen in den gesundheitsökonomischen Teil des HTA-Berichts**

Hassanein, T, D Oliver, J Stange, C Steiner, 2003, Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: possible impact of albumin dialysis on hospitalization

costs: *Liver international* : official journal of the International Association for the Study of the Liver, v. 23 Suppl 3, p. 61-65.

Hessel, FP, SR Mitzner, J Rief, S Gress, B Guellstorff, J Wasem, 2002, Economic evaluation of MARS--preliminary results on survival and quality of life: *Liver*, v. 22 Suppl 2, p. 26-29.

### 6.3 Ausgeschlossene Literatur

Abraham, RB, O Szold, H Merhav, P Biderman, A Kidron, R Nakache, R Oren, P Sorkine, 2001, Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients: *Transplantation proceedings*, v. 33, p. 2897-2899.

Arroyo, V, 2002, Review article: albumin in the treatment of liver diseases--new features of a classical treatment: *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 16 Suppl 5, p. 1-5.

Ash, SR, D E Blake, DJ Carr, KD Harker, 1998, Push-pull sorbent based pheresis for treatment of acute hepatic failure: the BioLogic-detoxifier / plasma filter System: *ASAIO journal* : a peer-reviewed journal of the American Society for Artificial Internal Organs, v. 44, p. 129-139.

Ash, SR, J Steczko, WR Knab, DE Blake, DJ Carr, KD Harker, H Levy, 2000, Push-pull sorbent-based pheresis and hemodiabsorption in the treatment of hepatic failure: preliminary results of a clinical trial with the BioLogic-DTPF System: *Therapeutic Apheresis*, v. 4, p. 218-228.

Ash, SR, J Steczko, H Levy, DE Blake, DJ Carr, 2001, Treatment of systemic inflammatory response syndrome by push-pull powdered sorbent pheresis: A phase 1 clinical trial: *Therapeutic Apheresis*, v. 5, p. 497-505.

Ash, SR, 2001, Powdered sorbent liver dialysis and pheresis in treatment of hepatic failure: *Therapeutic apheresis*: official journal of the International Society for Apheresis and the Japanese Society for Apheresis, v. 5, p. 404-416.

Ash, SR, 2002, Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy: *Advances in renal replacement therapy*, v. 9, p. 3-18.

Ash, SR, CA Caldwell, GG Singer, JA Lowell, TK Howard, VK Rustgi, 2002, Treatment of acetaminophen-induced hepatitis and fulminant hepatic failure with extracorporeal sorbent-based devices: *Advances in renal replacement therapy*, v. 9, p. 42-53.

Avilés, J, M Macía, S Morales, F Pérez, A Moreno, J Navarro, L Navazo, J García, 2001, Eficacia de la diálisis con albúmina en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática avanzada: primera experiencia en España con el sistema MARS: *Nefrología* : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia, v. 21, p. 376-385.

Awad, SS, F Swaniker, J Magee, J Punch, RH Bartlett, 2001, Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis: *Surgery*, v. 130, p. 354-362.

Azzena, G, E Morsiani, 1999, Sistemi extracorporei di assistenza epatica: *Annali italiani di chirurgia*, v. 70, p. 647-650.

Bechstein, WO, 2002, Invited commentary to: 'The artificial liver - Liver support systems' (*Eur. Surg.* 2002; 34: 194-198): *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca*, v. 34, p. 245-246.

Borra, M, D Galavotti, C Bellini, L Fumi, E Morsiani, G Bellini, 2002, Advanced technology for extracorporeal liver support system devices: *The International journal of artificial organs*, v. 25, p. 939-949.

Butler, A, PJ Friend, 1997, Novel strategies for liver support in acute liver failure: *British medical bulletin*, v. 53, p. 719-729.

- Campli, CD, R Gaspari, V Mignani, G Stifano, A Santoliquido, L Z Verme, R Proietti, P Pola, NG Silveri, G Gasbarrini, A Gasbarrini, 2003, Successful MARS treatment in severe cholestatic patients with acute on chronic liver failure: *Artificial Organs*, v. 27, p. 565-569.
- Catalina, MV, J Barrio, F Anaya, M Salcedo, D Rincón, G Clemente, R Bañares, 2003, Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure: *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, v. 23 Suppl 3, p. 39-43.
- Covic, A, DJA Goldsmith, P Gusbeth-Tatomir, C Volovat, AG Dimitriu, F Cristogel, A Bizo, 2003, Successful use of Molecular Adsorbent Regenerating System (MARS) dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion: *Liver International*, v. 23, p. 21-27.
- Davenport, A, 2001, Artificial hepatic support: Where are we now?: *Blood Purification*, v. 19, p. 1-3.
- Di, C, D Zileri, V, MC Andrisani, A Armuzzi, M Candelli, R Gaspari, A Gasbarrini, 2003, Advances in extracorporeal detoxification by MARS dialysis in patients with liver failure: *Current medicinal chemistry*, v. 10, p. 341-348.
- Di, C, R Gaspari, V Mignani, G Stifano, A Santoliquido, V Dal, R Proietti, P Pola, NG Silveri, G Gasbarrini, A Gasbarrini, 2003, Successful MARS treatment in severe cholestatic patients with acute on chronic liver failure: *Artificial Organs*, v. 27, p. 565-569.
- Doria, C, HR Doyle, L Mandalà, IR Marino, G Caruana, S Gruttadauria, A Lauro, M Magnone, F Scotti, V Lamonaca, VL Scott, 2003, Changes in serum electrolytes during treatment of patients in liver failure with molecular adsorbent recirculating system: *The International journal of artificial organs*, v. 26, p. 918-923.
- Doria, C, L Mandala, J Smith, CH Vitale, A Lauro, S Gruttadauria, IR Marino, CS Foglieni, M Magnone, VL Scott, 2003, Effect of molecular adsorbent recirculating system in hepatitis C virus-related intractable pruritus: *Liver Transplantation*, v. 9, p. 437-443.
- Evenepoel, P, B Maes, A Wilmer, F Nevens, J Fevery, D Kuypers, B Bammens, Y Vanrenterghem, 2003, Detoxifying capacity and kinetics of the molecular adsorbent recycling system: Contribution of the different inbuilt filters: *Blood Purification*, v. 21, p. 244-252.
- Falkenhagen, D, W Strobl, G Vogt, A Schrefl, I Linsberger, FJ Gerner, M Schoenhofen, 1999, Fractionated plasma separation and adsorption system: A novel system for blood purification to remove albumin bound substances: *Artificial Organs*, v. 23, p. 81-86.
- Faybik, P, H Hetz, CG Krenn, A Baker, P Germann, G Berlakovich, R Steininger, H Steltzer, 2003, Liver support in fulminant liver failure after hemorrhagic shock: *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 115, p. 595-598.
- Felldin, M, S Friman, L Backman, A Siewert-Delle, BA Henriksson, B Larsson, M Olausson, 2003, Treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute liver failure: *Transplantation proceedings*, v. 35, p. 822-823.
- Horn, N, J Unger, R Rossaint, 1999, Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren in der Therapie des akuten Leberversagens. Eine Standortbestimmung: *Der Anaesthesist*, v. 48, p. 387-394.
- Huang, KW, A Chao, NK Chou, WJ Ko, 2003, Hepatic encephalopathy and cerebral blood flow improved by liver dialysis treatment: *The International journal of artificial organs*, v. 26, p. 149-151.

- Hughes, RD, R Williams, 1996, Use of bioartificial and artificial liver support devices. [Review] [61 refs]: *Seminars in Liver Disease*, v. 16, p. 435-444.
- Hughes, RD, 2002, Review of methods to remove protein-bound substances in liver failure: *The International journal of artificial organs*, v. 25, p. 911-917.
- Hughes, RD, 2003, Liver support in acute liver failure: *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 115, p. 547-548.
- Ichai, P, D Samuel, 2003, Extracorporeal liver support with MARS in liver failure: has it a role in the treatment of severe alcoholic hepatitis?: *Journal of Hepatology*, v. 38, p. 104-106.
- Jalan, R, R Williams, 2001, Improvement in cerebral perfusion after MARS therapy: Further clues about the pathogenesis of hepatic encephalopathy?: *Liver Transplantation*, v. 7, p. 713-715.
- Jalan, R, D Shawcross, N Davies, 2003, The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy: *The international journal of biochemistry & cell biology*, v. 35, p. 1175-1181.
- Jalan, R, S Sen, C Steiner, D Kapoor, A Alisa, R Williams, 2003, Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis: *Journal of Hepatology*, v. 38, p. 24-31.
- Kaita, KDE, 1995, Treatment of fulminant hepatic failure - Is there light at the end of the tunnel?: *Canadian Journal of Gastroenterology*, v. 9, p. 319-326.
- Kamath, PS, 2002, Is there life in MARS?: *Hepatology : official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases*, v. 36, p. 1017-1019.
- Kamlot, A, J Rozga, FD Watanabe, AA Demetriou, 1996, Review: Artificial liver support systems: *Biotechnology and Bioengineering*, v. 50, p. 382-391.
- Kamohara, Y, J Rozga, AA Demetriou, 1998, Artificial liver: review and Cedars-Sinai experience: *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*, v. 5, p. 273-285.
- Kapoor, D, 2002, Molecular adsorbent recirculating system: Albumin dialysis-based extracorporeal liver assist device: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 17, p. S280-S286.
- Kaptanoglu, L, AT Blei, 2000, Current status of liver support systems: *Clinics in liver disease*, v. 4, p. 711-29, x.
- Klammt, S, J Stange, SR Mitzner, P Peszynski, E Peters, S Liebe, 2002, Extracorporeal liver support by recirculating albumin dialysis: analysing the effect of the first clinically used generation of the MARS system: *Liver*, v. 22 Suppl 2, p. 30-34.
- Kramer, L, E Bauer, P Schenk, R Steininger, M Vigl, R Mallek, 2003, Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy / cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA-Prometheus): *Wiener Klinische Wochenschrift*, v. 115, p. 599-603.
- Krause, A, 2003, Prometheus-a new extracorporeal liver support therapy, in: Arroyo, V, X Forns, JC García-Pagán, J Rodés, 2003, Progress in the treatment of liver diseases: *Ars Medica*, p. 437-443.
- Kreymann, B, M Seige, U Schweigart, KF Kopp, M Classen, 1999, Albumin dialysis: Effective removal of copper in a patient with Fulminant wilson disease and successful bridging to liver transplantation: A new possibility for the elimination of protein-bound toxins: *Journal of Hepatology*, v. 31, p. 1080-1085.
- Lamesch, P, U Jost, D Schreiter, L Scheibner, O Beier, J Fangmann, J Hauss, 2001, Molecular adsorbant recirculating system in patients with liver failure: *Transplantation proceedings*, v. 33, p. 3480-3482.

- Lee, KH, J Wendon, M Lee, C Da, SG Lim, KC Tan, 2002, Predicting the decrease of conjugated bilirubin with extracorporeal albumin dialysis MARS using the predialysis molar ratio of conjugated bilirubin to albumin: Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, v. 8, p. 591-593.
- Lenz, K, R Buder, N Fritsch, A Gegenhuber, C Kapral, N Pixner, F Wewalka, 2002, The artificial liver - Liver support systems: European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca, v. 34, p. 194-198.
- Loock, J, SR Mitzner, E Peters, R Schmidt, J Stange, 2002, Amino acid dysbalance in liver failure is favourably influenced by recirculating albumin dialysis (MARS): Liver, v. 22 Suppl 2, p. 35-39.
- Manz, T, A Ochs, E Bisse, C Strey, W Grotz, 2003, Liver support - A task for nephrologists? Extracorporeal treatment of a patient with fulminant Wilson crisis: Blood Purification, v. 21, p. 232-236.
- McGuire, BM, TD Sielaff, SL Nyberg, MY Hu, FB Cerra, JR Bloomer, 1995, Review of support systems used in the management of fulminant hepatic failure: Digestive diseases, v. 13, p. 379-388.
- McIntyre, CW, RJ Fluck, JG Freeman, SH Lambie, 2002, Characterization of treatment dose delivered by albumin dialysis in the treatment of acute renal failure associated with severe hepatic dysfunction: Clinical Nephrology, v. 58, p. 376-383.
- McLaughlin, BE, CM Tosone, LM Custer, C Mullon, 1999, Overview of extracorporeal liver support systems and clinical results: Annals of the New York Academy of Sciences, v. 875, p. 310-325.
- Merritt, WT, 2001, Bridge therapy to liver transplantation in fulminant hepatic failure: Current Opinion in Anaesthesiology, v. 14, p. 713-719.
- Mitzner, S, S Klammt, P Peszynski, J Stange, R Schmidt, 2003, Einsatz des Leberunterstützungsverfahrens MARS in der Therapie von Patienten mit Leberversagen: Verdauungskrankheiten, v. 21, p. 16-23.
- Mitzner, SR, J Stange, P Peszynski, S Klammt, 2002, Extracorporeal support of the failing liver: Current opinion in critical care, v. 8, p. 171-177.
- Mitzner, SR, J Stange, S Klammt, P Peszynski, R Schmidt, G Nöldge-Schomburg, 2001, Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure: Journal of the American Society of Nephrology : JASN, v. 12 Suppl 17, p. S75-S82.
- Mullhaupt, B, GA Kullak-Ublick, P Ambühl, M Maggiorini, R Stocker, Z Kadry, PA Clavien, EL Renner, 2002, First clinical experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure: Liver, v. 22 Suppl 2, p. 59-62.
- Mullhaupt, B, GA Kullak-Ublick, PM Ambuehl, R Stocker, EL Renner, 2003, Successful use of the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in a patient with primary biliary cirrhosis (PBC) and treatment refractory pruritus: Hepatology Research, v. 25, p. 442-446.
- Novelli, G, M Rossi, R Pretagostini, L Poli, L Novelli, P Berloco, G Ferretti, M Iappelli, R Cortesini, 2002, MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System): experience in 34 cases of acute liver failure: Liver, v. 22 Suppl 2, p. 43-47.
- Novelli, G, M Rossi, R Pretagostini, L Novelli, L Poli, G Ferretti, M Iappelli, P Berloco, R Cortesini, 2003, A 3-year experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS): our results on 63 patients with hepatic failure and color Doppler US evaluation

- of cerebral perfusion: *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, v. 23 Suppl 3, p. 10-15.
- Rahman, TM, HJ Hodgson, 1999, Review article: liver support systems in acute hepatic failure: *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 13, p. 1255-1272.
- Rahman, TM, HJF Hodgson, 2000, Artificial liver support - "Bridge to transplantation?": *Clinical Intensive Care*, v. 11, p. 227-237.
- Rajvanshi, P, AM Larson, KV Kowdley, 2002, Temporary support for acute liver failure: *Journal of clinical gastroenterology*, v. 35, p. 335-344.
- Rifai, K, T Ernst, U Kretschmer, MJ Bahr, A Schneider, C Hafer, H Haller, MP Manns, D Fliser, 2003, Prometheus – a new extracorporeal system for the treatment of liver failure: *Journal of Hepatology*, v. 39, p. 984-990.
- Schachschal, G, S Morgera, S Kuepferling, HH Neumayer, H Lochs, HJ Schmidt, 2002, Emerging indications for MARS(registered trademark) dialysis: *Liver*, v. 22, p. 63-68.
- Schmidt, LE, VR Sørensen, LB Svendsen, BA Hansen, FS Larsen, 2001, Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure: *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, v. 7, p. 1034-1039.
- Schmidt, LE, S Bo, VR Sorensen, BA Hansen, FS Larsen, 2001, Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure: *Liver Transplantation*, v. 7, p. 709-712.
- Schmidt, LE, FS Larsen, 2002, Non-biologisk levererstatning ved leversvigt: *Ugeskrift for læger*, v. 164, p. 3189-3193.
- Sechser, A, J Osorio, C Freise, RW Osorio, 2001, Artificial liver support devices for fulminant liver failure: *Clinics in liver disease*, v. 5, p. 415-430.
- Sen, S, RP Mookerjee, NA Davies, R Williams, R Jalan, 2002, Review article: the molecular adsorbents recirculating system (MARS) in liver failure: *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 16 Suppl 5, p. 32-38.
- Sen, S, R Jalan, R Williams, 2002, Extracorporeal albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: will it stand the test of time?: *Hepatology : official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases*, v. 36, p. 1014-1016.
- Sen, S, R Jalan, R Williams, 2003, Liver failure: basis of benefit of therapy with the molecular adsorbents recirculating system: *The international journal of biochemistry & cell biology*, v. 35, p. 1306-1311.
- Sen, S, R Williams, 2003, New liver support devices in acute liver failure: A critical evaluation: *Seminars in Liver Disease*, v. 23, p. 283-294.
- Shi, Y, J He, S Chen, L Zhang, X Yang, Z Wang, M Wang, 2002, MARS: Optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning: A case report: *Liver*, v. 22, p. 78-80.
- Sorkine, P, RB Abraham, S Brill, O Szold, 2001, Liver support systems: *Israel Medical Association Journal*, v. 3, p. 44-49.
- Sorkine, P, A Ben, O Szold, P Biderman, A Kidron, H Merchav, S Brill, R Oren, 2001, Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure: *Critical Care Medicine*, v. 29, p. 1332-1336.
- Stange, J, SR Mitzner, S Klammt, J Freytag, P Peszynski, J Looock, H Hickstein, G Korten, R Schmidt, J Hentschel, M Schulz, M Löhr, S Liebe, W Schareck, UT Hopt, 2000, Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation: *Liver*

transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, v. 6, p. 603-613.

Stange, J, TI Hassanein, R Mehta, SR Mitzner, RH Bartlett, 2002, The molecular adsorbents recycling system as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective, randomized, controlled clinical trial, and clinical experience from 19 centers: Artificial Organs, v. 26, p. 103-110.

Steczko, J, KC Bax, SR Ash, 2000, Effect of hemodiabsorption and sorbent-based pheresis on amino acid levels in hepatic failure: The International journal of artificial organs, v. 23, p. 375-388.

Steiner, C, S Mitzner, 2002, Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry: Liver, v. 22 Suppl 2, p. 20-25.

Ullerich, H, W Avenhaus, J Menzel, KH Dietl, W Domschke, MM Lerch, 2001, MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) als neues Verfahren zum Ersatz der Leberentgiftungsfunktion bis zur orthotopen Lebertransplantation: Zeitschrift für Gastroenterologie, v. 39, p. 1023-1026.

Voiculescu, M, S Ioanimescu, E Rusu, D Micu, M Mihaila, L Micu, 2002, Successful application of MARS therapy in a 7 year-old patient with hepatic chronic rejection and severe cholestatic syndrome: Romanian journal of gastroenterology, v. 11, p. 135-140.

Wilmer, A, F Nevens, P Evenepoel, G Hermans, J Fevery, 2002, The Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure: clinical results at the K.U. Leuven: Liver, v. 22 Suppl 2, p. 52-55.

## 6.4 Datenbank-Suchstrategien

Tabelle 8: Suchstrategien.

	Nr	Hits	Suchformulierung
sbas rd=1998-2003 C=	1	50040809	CDAR94; CDSR93; SM78; CCTR93; ME0A; ME66; CA66; CB85; BA70; BA93; EM74; IS74; ET80; EB94; IA70; AZ72; CV72; HT83; GE79
S=	2	106	EXTRACORPOREAL LIVER PERFUSION
	3	7761	MARS
	4	25	(FPSA AND LIVER) OR FRACTIONATED PLASMA SEPARATION AND ADSORPTION SYSTEM
	5	0	LEBERDIALYSE
	6	350	HAEMODIALYSE
	7	59209	HEMODIALYSIS
	8	307	DETOXIFICATION AND EXTRACORPOREAL?
	9	2	ENTGIFTUNG AND EXTRAKORPORAL?
	10	98462	DIALYS?
	11	134132	2 TO 10
	12	397	LIVER INSUFFICIENCY
	13	4540	CT DOWN LIVER INSUFFICIENCY
	14	2096	LEBERVERSAGEN OR LEBER#INSUFFIZIENZ
	15	2848	CTG DOWN (LEBERVERSAGEN OR LEBER#INSUFFIZIENZ)
	16	18190	LIVER INJURY
	17	17261	LIVER FAILURE
	18	11095	CT DOWN LIVER FAILURE

Fortsetzung Tabelle 8

19	6574	CT DOWN LIVER INJURY
20	8858	HEPATIC FAILURE
21	3958	HEPATIC INJURY
22	7972	CT DOWN HEPATIC FAILURE
23	4514	CT DOWN HEPATIC INJURY
24	449	HEPATIC COMA
25	1147	CT DOWN HEPATIC COMA
26	0	HEPATISCHES KOMA
27	0	CTG (HEPATISCHES KOMA)
28	42802	12 TO 27
29	1431	11 AND 28
30	952	29 AND ?THERAP?
31	827	29 AND ?TREATMENT?
32	44	29 AND ?BEHANDLUNG?
33	613	29 AND CT DOWN THERAP?
34	168	29 AND CTG DOWN THERAP?
35	562	29 AND CT DOWN TREATMENT?
36	170	29 AND CTG DOWN BEHANDLUNG?
37	1210	30 TO 36
39	1143	37 AND LA=(GERM OR ENG)
40	524	CHECK DUPLICATES: UNIQUE IN S=39
41	128	40 AND (REVIEW? OR CT DOWN REVIEW?)
42	0	40 AND (UEBERSICHTSARBEIT? OR CTG DOWN UEBERSICHTSARBEIT?)
43	3	40 AND (META ANALYS? OR METAANALYS?)
44	128	41 TO 43
45	0	40 AND ((HTA OR CT DOWN HTA) OR MTA)
46	2	40 AND (TECHNOLOG? ASSESSMENT?.)
47	0	40 AND (TECHNOLOG? BEWERTUNG?.)
48	4	40 AND ((HEALTH OR MEDICAL) AND RISK ASSESSMENT?.)
49	6	45 TO 48
50	278	40 AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
51	133	40 AND CT DOWN STUD?
52	238035	CT DOWN TRIAL?
53	39	40 AND 52
54	3	40 AND CTG DOWN (STUD? OR VERSUCH?)
55	307	50 OR 51 OR 53 OR 54
56	3	55 AND (RCT OR CT DOWN RCT)
57	1	55 AND (CCT OR CT DOWN CCT)
58	44	55 AND (RANDOMISIERTE? AND (TRIAL?OR STUD?.)
59	2	55 AND (RANDOMISIERTE? ? AND (VERSUCH? OR STUD?.)
60	96	55 AND (CONTROLLED ? AND (TRIAL? OR STUD?.)
61	2	55 AND (KONTROLLIERT? ? AND (VERSUCH? OR STUD?.)
62	107	56 TO 61
63	7	40 AND ECONOM? OR OEKONOMI?)
64	12	40 AND CT DOWN ECONOM?
65	2	40 AND CTG DOWN OEKONOMI?
66	10	40 AND ((COST? OR KOSTEN?) AND ANALYS?.)

Fortsetzung Tabelle 8

67	2	40 AND CT DOWN (COST? ANALYS?)
68	20	40 AND EFFECTIVENESS?
69	42	40 AND CT DOWN EFFECTIVENESS?
70	2	40 AND KOSTEN? NUTZEN? ANALYS?
71	4	40 AND (COST? ? BENEFIT?.)
72	1	40 AND (COST? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL).)
73	70	63 TO 72
74	3	40 AND (ETHIC? OR ETHIK? OR ETHISCH?)
75	1	40 AND CT DOWN ETHIC?
76	0	40 AND CTG DOWN ETHIK?
77	0	40 AND CTG DOWN ETHISCH?
78	3	74 TO 77
79	307	55 Studien
80	107	62 RCT / CCT
81	128	44 Review / Metaanalyse
82	6	49 HTA
83	358	79 TO 82      Medizin Gesamt
84	66	73 AND 55      Öko + Studien
85	17	73 AND 62      Öko + RCT / CCT
86	12	73 AND 44      Öko + Review / Meta.
87	3	73 AND 49      Öko + HTA
88	66	84 TO 87      Ökonomie Gesamt
89	3	78      Ethik Gesamt
90	359	83 OR 88 OR 89 Alle Arbeiten

## 6.5 Bewertung der Evidenz

Checklisten-Vorgaben der German Scientific Working Group for Technology Assessment in Health Care:

Tabelle 9: Checkliste 1a.

Checkliste 1a: Kontextdokumente					
Bericht Nr.:					
Titel:					
Autoren:					
Quelle:					
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> Anderes Dokument <input type="checkbox"/>					
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>					
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4.	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6.	Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Klas	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
		a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		b) Entwicklungsstands der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?					
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf:					
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 1a: Kontextdokumente								
Bericht Nr.:								
Titel:								
Autoren:								
Quelle:								
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> Anderes Dokument <input type="checkbox"/>								
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>								
Klas	A	Fragestellung und Kontext				Ja	Nein	?
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:						
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung				Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation				Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Methodik der Informationssynthese				Ja	Nein	?
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen				Ja	Nein	?
QB	1.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4.	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6.	Ist ein Update der Publikation eingeplant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Klas	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
		a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		b) Entwicklungsstands der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?					
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf:					
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 1a: Kontextdokumente								
Bericht Nr.:								
Titel:								
Autoren:								
Quelle:								
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> Anderes Dokument <input type="checkbox"/>								
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>								
Klas	A	Fragestellung und Kontext				Ja	Nein	?
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:						
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c)	Efficacy				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d)	Effectiveness				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e)	Nebenwirkungen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f)	Indikationen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g)	Kontraindikationen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h)	Praxisvariation				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i)	Versorgungsstrukturen				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j)	Kostengesichtspunkten				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung				Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation				Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	D	Methodik der Informationssynthese				Ja	Nein	?
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen				Ja	Nein	?
QB	1.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2.	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4.	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5.	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6.	Ist ein Update der Publikation eingeplant?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Klas	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
		a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		b) Entwicklungsstands der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?					
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf:					
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 1a: Kontextdokumente						
Bericht Nr.:						
Titel:						
Autoren:						
Quelle:						
Dokumenttyp: HTA-Bericht <input type="checkbox"/> Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/> Anderes Dokument <input type="checkbox"/>						
Adressaten: Entscheidungsträger <input type="checkbox"/> Kliniker <input type="checkbox"/> Patienten <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/>						
Klas	A	Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?	
I	1.	Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer „Policy Question“ dargestellt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Gibt es im Rahmen des breiteren Kontexts eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	a)	Epidemiologie der Zielerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	b)	(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	c)	Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	d)	Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	e)	Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	f)	Indikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	g)	Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	h)	Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	i)	Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	j)	Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	k)	Sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	B	Methodik der Informationsgewinnung	Ja	Nein	?	
QA	1.	Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4.	Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	C	Methodik der Bewertung und Dokumentation	Ja	Nein	?	
QA	1.	Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	2.	Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	3.	Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	5.	Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	D	Methodik der Informationssynthese	Ja	Nein	?	
I		Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die enthaltene Metaanalyse Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I		Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt (bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I		Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Klas	E	Ergebnis / Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?	
QB	1.	Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	3.	Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	4.	Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	5.	Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
I	6.	Ist ein Update der Publikation eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Klas	F	Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
		Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
		a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		b) Entwicklungsstands der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		f) Sozioökonomische Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?					
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf:					
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird					
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

**Tabelle 10: Checkliste 1b**

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen				
Bericht-Nr.:				
Referenz-Nr.:				
Titel:				
Autoren:				
Quelle:				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>		quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>		
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?			
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Literaturrecherche:				
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?			
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?			
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?			
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?			
C Bewertung der Informationen				
		Ja	Nein	?
1. Dokumentation der Studienbewertung:				
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?			
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?			
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?			
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?			
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?			
D Informationssynthese				
		Ja	Nein	?
1. Quantitative Informationssynthesen:				
QA	a) Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?			
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?			
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?			
2. Qualitative Informationssynthesen:				
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?			
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?			
E Schlussfolgerungen				
		Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?			
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?			
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?			
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?			
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?			
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?			
I	6. Ist ein Update der Übersichtsarbeit eingeplant?			
F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen				
		Ja	Nein	?
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:				
a) Epidemiologie der Zielkondition?				
b) Entwicklungsstands der Technologie?				
c) Indikationsstellung?				
d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?				
e) Vergütungssysteme?				
f) Sozioökonomischen Konsequenzen?				
g) Patienten- und Providerpräferenzen?				
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen				
Bericht-Nr.:				
Referenz-Nr.:				
Titel:				
Autoren:				
Quelle:				
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>		quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>		
Klas	A Fragestellung	Ja	Nein	?
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung?			
Klas	B Informationsgewinnung	Ja	Nein	?
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?			
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?			
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?			
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?			
	C Bewertung der Informationen	Ja	Nein	?
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?			
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?			
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?			
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?			
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?			
	D Informationssynthese	Ja	Nein	?
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Metaanalyseverfahren angegeben?			
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?			
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?			
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?			
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?			
	E Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?			
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?			
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?			
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?			
I	5. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?			
I	5. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?			
I	6. Ist ein Update der Übersichtsarbeit eingeplant?			
	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen	Ja	Nein	?
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?			
	b) Entwicklungsstands der Technologie?			
	c) Indikationsstellung?			
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?			
	e) Vergütungssysteme?			
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?			
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?			
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird				
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

**Tabelle 11: Checkliste 2a.**

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)						
Bericht-Nr.:								
Titel:								
Autoren:								
Quelle:								
Dokumenttyp		RCT	Kohortenstudie	Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie		
		Fallserie	Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer				Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?						
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?						
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?						
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?						
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?						
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?						
		B Zuordnung und Studienteilnahme				Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?						
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?						
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?						
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?						
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?						
		C Intervention / Exposition				Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?						
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?						
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?						
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?						
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?						
		D Studienadministration				Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?						
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?						
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?						
		E Outcomemessung				Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?						
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?						
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?						
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?						
		F Dropouts				Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?						
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?						
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?						
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?						
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?						

Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

	G	Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?			
<b>Abschließende Beurteilung:Die vorliegende Publikation wird:</b>					
<b>berücksichtigt</b> <input type="checkbox"/> <b>ausgeschlossen</b> <input type="checkbox"/>					

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							

Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

	G	Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?			
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:					
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							

Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

	G	Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?			
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:					
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							

Extrakorporale artifizelle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

	G	Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?			
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?			
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:					
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>					

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
	G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:									
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions-, Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
	G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
<b>Abschließende Beurteilung:Die vorliegende Publikation wird:</b>									
berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>									

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
	G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
<b>Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b>									
<b>berücksichtigt      ausgeschlossen</b>									

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
	G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
<b>Abschließende Beurteilung:Die vorliegende Publikation wird:</b>									
<b>berücksichtigt      ausgeschlossen</b>									

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?	
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
<b>Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b>									
<b>berücksichtigt      ausgeschlossen</b>									

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
	G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
<b>Abschließende Beurteilung:Die vorliegende Publikation wird:</b>									
<b>berücksichtigt      ausgeschlossen</b>									

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3.	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responderate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
	G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2.	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
<b>Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b>									
<b>berücksichtigt      ausgeschlossen</b>									

Extrakorporale artifizielle Leberunterstützungssysteme bei akutem Leberversagen oder einer akuten Dekompensation eines chronischen Leberleidens

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCT / Fallkontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)							
Bericht-Nr.:									
Titel:									
Autoren:									
Quelle:									
Dokumenttyp		RCT		Kohortenstudie		Fallkontrollstudie		Längsschnittstudie	
		Fallserie		Andere					
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- / Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?							
QA	2.	Wurden die Ein- / Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?							
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?							
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?							
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die Standardnutzer der Intervention?							
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?							
	B	Zuordnung und Studienteilnahme					Ja	Nein	?
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?							
QA	2.	Sind Interventions- / Exponierten- und Kontroll- / Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?							
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?							
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?							
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?							
	C	Intervention / Exposition					Ja	Nein	?
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?							
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?							
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?							
QA	4.	Bei RCT: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?							
QA	5.	Bei RCT: Wurde dokumentiert, wie die Placebos verabreicht wurden?							
	D	Studienadministration					Ja	Nein	?
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein Overmatching?							
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcomemessung in den beteiligten Zentren identisch?							
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?							
	E	Outcomemessung					Ja	Nein	?
I	1.	Wurden patientennahe Outcomeparameter verwendet?							
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?							
QB	3.	Erfolgte die Outcomemessung verblindet?							
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?							
	F	Dropouts					Ja	Nein	?
QA	1.	War die Responserate bei Interventions- / Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?							
QA	2.	Wurden die Gründe für das Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?							
QB	3.	Wurden die Outcomes der Dropouts beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?							
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?							
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?							
	G	Statistische Analyse					Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?							
QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?							
I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?							
<b>Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:</b>									
<b>berücksichtigt      ausgeschlossen</b>									

**Tabelle 12: Checkliste 3 (methodische Qualität).**

Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 ½ 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			
<b>Evaluationsrahmen</b>			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>			
11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)?			
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			
<b>Gesundheitseffekte</b>			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt (falls auf einer einzelnen Studie basierend)?			
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?			
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)?			
<b>Kosten</b>			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			
28. Wurde die Währung genannt?			
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			
<b>Diskontierung</b>			
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?			
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?			
33. Wurden die Diskontraten angegeben?			
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?			

<b>Ergebnispräsentation</b>	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

<b>Checkliste methodischer Qualität</b>		
Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		½
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		½
<b>Evaluationsrahmen</b>		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?		½
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		½
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
<b>Analysmethoden und Modellierung</b>		
11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?		
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)?		
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		
<b>Gesundheitseffekte</b>		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt?		
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt (falls auf einer einzelnen Studie basierend)?		
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)?		
<b>Kosten</b>		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?		
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?		
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?		½
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?		
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?		
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?		
28. Wurde die Währung genannt?		
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?		
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		
<b>Diskontierung</b>		
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?		
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?		
33. Wurden die Diskontraten angegeben?		
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?		

<b>Ergebnispräsentation</b>		
35.	Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36.	Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37.	Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38.	Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	
39.	Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40.	Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	½
41.	Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>		
42.	Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43.	Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44.	Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45.	Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46.	Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47.	Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
<b>Diskussion</b>		
48.	Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49.	Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50.	Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51.	Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52.	Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53.	Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54.	Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
<b>Schlussfolgerungen</b>		
55.	Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	
56.	Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

<b>Checkliste methodischer Qualität</b>		
Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<b>Fragestellung</b>		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?		
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		
<b>Evaluationsrahmen</b>		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?		
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?		
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?		
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?		
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	½	
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?		
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?		
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>		
11. Wurden adäquate statistische Tests / Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	½	
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Bericht)?		
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?		
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?		
<b>Gesundheitseffekte</b>		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?		
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt?		
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt (falls auf einer einzelnen Studie basierend)?		
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)		
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?		
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?		
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)?		

<b>Kosten</b>	
22.	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?
23.	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?
24.	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?
25.	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?
26.	Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizonts schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?
27.	Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?
28.	Wurde die Währung genannt?
29.	Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?
30.	Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?
<b>Diskontierung</b>	
31.	Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?
32.	Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?
33.	Wurden die Diskontraten angegeben?
34.	Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?
<b>Ergebnispräsentation</b>	
35.	Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?
36.	Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?
37.	Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?
38.	Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?
39.	Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?
40.	Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?
41.	Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?

<b>Behandlung von Unsicherheiten</b>	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, $\frac{1}{2}$ Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
<b>Diskussion</b>	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
<b>Schlussfolgerungen</b>	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten / Ergebnissen abgeleitet?	
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

## 6.6 Systematische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Studien und Parameterextraktion

Tabelle 13: Eingeschlossene Publikationen mit Datenextraktion.

Quelle	Publikationstyp	Studientyp	Land	Fragestellung	Ergebnisse
AHFMR (2000)	Bericht	HTA-Bericht	Kanada	Zusammenfassung der verfügbaren Evidenz über den Gebrauch der Liver Dialysis Unit zur Behandlung des ALF und HE.	Das „Liver Dialysis Unit“-Verfahren kann zur Überbrückung eines kurzen Zeitraums genutzt werden. Obgleich die Forschung vorschlägt, dass die Leberdialyseeinheit die Zahl der Todesfälle durch ALF verringern kann, war die Zahl der Patienten in den einbezogenen Studien nur sehr gering.
Bauer et al. (2002)	Fachartikel	RCT	Österreich	Effekte der extrakorporalen Entgiftung mit Hilfe des BioLogic-Systems auf das Aminosäureniveau bei Patienten mit ACLF.	n = 20, Behandlung mit BioLogic, es wurden keine signifikanten Effekte auf das Aminosäureniveau, den Fischer Quotienten und den klinischen Grad der HE festgestellt.
CEDIT (2001)	Bericht	HTA-Bericht	Frankreich	Bewertung der Effektivität des MARS-Verfahrens als Leberunterstützungsverfahren.	Da keine genügenden Bewertungen des MARS-Verfahrens in der Behandlung von ALF vorliegen, kann keine Empfehlung für einen weit verbreiteten Einsatz gegeben werden.
Ellis et al. (1999)	Fachartikel	RCT	Großbritannien	Evaluierung der Biokompatibilität des Einsatzes des BioLogic-Verfahrens bei Patienten mit ACLF und Bewertung der Handhabung.	n = 10, Behandlung mit BioLogic, gute Biokompatibilität ohne gegenteilige Effekte auf Blutdruck, Blutplättchenzahl, Faktor V, Fibrinogen oder Antithrombin III.
Heemann et al. (2002)	Fachartikel	RCT	Deutschland	Überprüfung der Verbesserung von Hyperbilirubinämie, 30 Tage-Überleben und HE durch das MARS-Verfahren.	N = 24, Behandlung mit MARS. MARS stellte sich als effektiv für das Kurzzeitüberleben bei ACLF heraus. Des Weiteren verbessert diese Behandlungsart die klinischen Konditionen von Pat. Mit Zirrhose und Hyperbilirubinämie.

Fortsetzung Tabelle 13

Hassanein et al. (2003)	Fachartikel	Fallkontrollstudie	USA	Rechtfertigt der Nutzen der MARS-Behandlung die zusätzlichen Kosten die sich aus der Behandlung mit MARS ergeben?	n = 23, Behandlung mit MARS. Die Kosten des Krankenhausaufenthalts für Patienten werden erheblich durch die Entwicklung von Komplikationen erhöht und beeinflusst am wichtigsten durch einen Tod im Krankenhaus. MARS scheint, einen vorteilhaften Effekt auf beide dieser Faktoren zu haben und verbessert dadurch nicht nur das Resultat, sondern verringert auch erheblich die Krankenhausaufenthaltskosten, die durch eine große Bandbreite von Extrakosten der extrakorporalen Therapie auszugleichen sind.
Hessel et al. (2002)	Fachartikel	Fallkontrollstudie	Deutschland	Welche Kosten entstehen für ein gerettetes Leben? Was sind die Kosten (oder Kostenersparnisse) für ein gewonnenes Lebensjahr? Wie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, die mit MARS behandelt worden sind, im Vergleich zu Patienten ohne MARS-Behandlung? Was sind die Kosten (oder Kostenersparnisse) für ein QALY?	n = 141, Behandlung mit MARS. MARS-Patienten zeigen ein größeres Überleben. Es gibt keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität.
Hessel et al. (2003)	Fachartikel	Fallkontrollstudie	Deutschland	Wie sind die mittlere Überlebenszeit und die Kosten von Patienten mit ACLF und alkoholindizierter Lebererkrankung, die mit MARS behandelt worden sind?.	n= 36, Behandlung mit MARS. Eine MARS-Behandlung hat einen medizinischen Nutzen für Patienten mit ACLF und trägt zu einer deutlichen Überlebensrate nach 100d und 1a bei. Dennoch ist die Behandlung mit MARS deutlich teurer, was durch die zusätzlichen Kosten durch die neue Behandlungsmethode rührt und ebenfalls durch höhere Überlebensraten bedingte längere Behandlungszeiten.

Fortsetzung Tabelle 13

Hughes et al. 1994	Fachartikel	RCT	Großbritannien	Bewertung der Sicherheit und Biokompatibilität der Behandlung mit BioLogic bei Patienten mit ALF.	n = 10, Behandlung mit BioLogic. Kein signifikanter Effekt auf das Ammoniakniveau im Blut der Patienten.
Kjærgard et al. 2003	Übersichtsarbeit		Dänemark	Bewertung der Effekte von artifiziellen und bioartifiziellen Unterstützungsverfahren für ALF und ACLF.	Bewertung von 12 RCT mit anschließender Metaanalyse. Hinsichtlich von ACLF können die Unterstützungssysteme die Mortalität gegenüber der Standardbehandlung verringern, dagegen wirken sie sich nicht auf die Mortalität bei ALF aus.
Kramer et al. 2000	Fachartikel	RCT	Österreich	Hypothese darüber, dass BioLogic einen Blutplättchenverlust verursacht Granulocyten aktiviert und Cytokine freigibt, was durch Blut-Membraneninteraktionen bei Patienten mit Leberzirrhose ausgelöst wird.	n = 41, Behandlung mit BioLogic. Trotz der technischen Verfeinerungen, die mit Kohlehämoperfusion verglichen werden können, ist die Biokompatibilität von BioLogic noch sehr begrenzt. Die klinischen Komplikationen wurden anscheinend durch die Blut-Membraneninteraktionen verursacht und durch intravaskuläre Koagulation verbreitet.
Kramer et al. 2001	Fachartikel	RCT	Österreich	Rolle der extrakorporalen Entgiftung (BioLogic) bei Patienten mit ACLF, welche nicht auf eine Standardbehandlung ansprechen.	n = 20, Behandlung mit BioLogic. Eine 6-stündige Behandlung mit BioLogic verbessert nicht den klinischen Grad der HE, aber die neurophysiologische Funktion bei zirrhotischen Patienten, die nicht auf eine Standardbehandlung angesprochen haben.
Liu et al. 2002	Protokoll		Dänemark	Bewertung der vorteilhaften und schädlichen Effekte der artifiziellen und bioartifiziellen Unterstützungsverfahren bei ALF und ACLF.	Bewertung von 12 RCT mit anschließender Metaanalyse. Hinsichtlich von ACLF können die Unterstützungssysteme die Mortalität gegenüber der Standardbehandlung verringern, dagegen wirken sie sich nicht auf die Mortalität bei ALF aus.

Fortsetzung Tabelle 13

Mitzner et al. 2000	Fachartikel	RCT	Deutschland	Bestätigung der Hypothese, dass die MARS-Behandlung positiven Einfluss auf den klinischen Verlauf und das Outcome bei Patienten mit hepatorenalem Syndrom haben.	n = 13, Behandlung mit MARS. Mortalitätsrate in der Kontrollgruppe 100 %. Signifikante Senkung des Bilirubin- und des Kreatinin-niveaus im Blut. Steigende Werte des Natriumniveaus und der Prothrombinaktivität.
Schmidt et al. 2003	Fachartikel	Fall-kontroll-studie	Dänemark	Bewertung der Effekte einer MARS-Behandlung auf die Hämodynamik des Körpers und den Sauerstoffverbrauch bei Patienten mit ALF	n = 8, Behandlung mit MARS. Die Werte der systemischen Hämodynamik normalisieren sich während der MARS-Behandlung, dagegen verringert sich der Sauerstoffverbrauch.
SBU 2000	Bericht	HTA-Bericht	Schweden	Bewertung der extrakorporalen Leberentgiftungsverfahren hinsichtlich Technologie, Risiken und ethischen Aspekten.	
Wilkinson et al. 1998	Fachartikel	RCT	USA	Kann das BioLogic-Verfahren den neurologischen, physiologischen und chemischen Status von Patienten mit ALF bzw. ACLF verbessern?	n = 11, Behandlung mit BioLogic. Durch BioLogic treten positive physiologische Effekte auf, die unterstützend bei der Behandlung wirken bis zur Wiederaufnahme der eigenen Leberfunktion bzw. LTX bei Pat. mit ALF und ACLF.
Zeh et al. 2003	Fachartikel	RCT	USA	Effekt des MARS-Verfahrens auf den Fettsäurespiegel bei Patienten mit ACLF.	n = 11, Behandlung mit MARS. MARS verursacht eine vorübergehende Zunahme der Phospholipidfettsäuren hin zum normalen Niveau und erhöht auch den Anteil der n3 und n6 mehrfach ungesättigten Fettsäuren.

ALF = Akutes Leberversagen. HE = Hepatische Encephalopathie. HTA = Health Technology Assessment.  
 ACLF = Akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung. RCT = Randomisierte, kontrollierte Studie.  
 LTX = Lebertransplantation.

**Tabelle 14: Ausgeschlossene Publikationen mit Datenextraktion.**

Quelle	Publikationstyp	Studientyp	Land	Fragestellung	Ergebnisse	Kommentar zum Ausschlussgrund
Abraham et al. 2001	Fachartikel	Fallserie	Israel	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 3, alle Patienten überlebten das ALF, nach erster Behandlungsserie deutliche neurologische Verbesserung des intrakraniellen Drucks und der cerebralen Perfusion. Keine signifikanten Komplikationen wurden registriert.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Arroyo 2002	Übersichtsarbeit		Spanien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über Behandlung mit MARS.	Keine systematische Literaturrecherche.
Ash et al. 1998	Fachartikel	Fallbericht	USA	Erklärung der Mechanismen des BioLogic-DT/-DTPF-Systems und deren chemische Effizienz.	n = 2, Behandlung mit BioLogic-System, Abnahme des totalen Bilirubinwerts bei beiden Patienten.	Nur Fallbericht, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Ash et al. 2000	Fachartikel	Fallserie	USA	Messung der neurologischen und physiologischen Verbesserungen bei ALF und HE und der chemischen Effekte durch Behandlung mit BioLogic.	n = 4, Behandlung mit BioLogic-System,	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Ash et al. 2001	Fachartikel	Machbarkeitsstudie	USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 8, Behandlung mit BioLogic-System, der klinische Status verbesserte sich bei 7 der 8 Pat.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Ash 2001	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit als Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse der bisher in Studien eingeschlossenen Patienten, die mit der "Liver Dialysis Unit" behandelt worden.	Keine systematische Literaturrecherche.
Ash et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 10, Behandlung mit der "Liver Dialysis Unit".	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Ash 2002	Übersichtsarbeit		USA	Extrakorporale Blutentgiftungsverfahren bei Patienten mit HE.	Übersichtsarbeit über Geschichte und Behandlungsmethoden bei hepatischer Enzephalopathie.	Keine systematische Literaturrecherche.

Fortsetzung Tabelle 14

Avilés et al. 2001	Fachartikel	Fallserie	Spanien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 3, Behandlung mit MARS, Verbesserung der klinischen (Pruritus, Encephalopathie) und der biochemischen (Bilirubin) Parameter. Keine hämodynamischen oder technischen Schwierigkeiten.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Awad et al. 2001	Fachartikel	Fallserie	USA	Hypothese, dass MARS erhöhte Niveaus der hepatischen Giftstoffe verringert, den Fischer-Quotienten erhöht und die hepatische Encephalopathie und den intrakraniellen Druck verringert.	n = 9, Behandlung mit MARS, Verringerung des Encephalopathiegrads und des intrakraniellen Drucks. Sicheres und effektives System zur Entfernung von hepatischen Giftstoffen.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Azzena et al. 1999	Übersichtsarbeit		Italien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung des ALF mit systematischer Leberunterstützungsverfahren.	Keine Literaturrecherche.
Bechstein 2002	Kommentar		Deutschland	Keine	Übersicht und Kommentar zu Leberunterstützungssystemen.	Kommentar ohne nützliche Daten.
Borra et al. 2002	Übersichtsarbeit		Italien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung des ALF mit extrakorporaler Leberunterstützung.	Keine Literaturrecherche.
Butler et al. 1997	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung des ALF mit Leberunterstützungsverfahren.	Keine Literaturrecherche.
Campoli et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Italien	Bewertung der Sicherheit und Effizienz des MARS-Verfahrens im Hinblick auf die Verbesserung des klinischen Outcome u. der Prognose bei ACLF.	n = 7, Behandlung mit MARS, 4 Pat. Starben, 3 überlebten durch LTX.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Catalina et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Spanien	Evaluiert die Änderungen im Portaldruck und im hämodynamischen Gefüge während der MARS-Behandlung bei Patienten mit ACLF.	n = 5, Behandlung mit MARS ohne Komplikationen, Verminderung der Bilirubin-, Kreatinin- und Harnstofflevel. Alle Patienten waren frei von HE nach der Behandlung.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.

Fortsetzung Tabelle 14

Covic et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Rumänien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 6, Behandlung mit MARS, bei 4 Pat. nahm die Leber ihre Funktion wieder vollständig auf, 2 Pat. starben. Fazit: Das Überleben bei ALF ist abhängig vom frühzeitigen Einsatz der Therapie und nicht von den klinischen Parametern.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Davenport 2001	Kommentar		Großbritannien	Keine	Überblick über die Behandlung des ALF mit Leberunterstützungsverfahren.	Kommentar ohne nützliche Daten.
Di et al. 2003a	Fachartikel	Fallserie	Italien	Bewertung der Sicherheit und Effizienz des MARS-Verfahrens im Hinblick auf die Verbesserung des klinischen Outcome und der Prognose bei ACLF.	n = 7, Behandlung mit MARS, 4 Pat. starben, 3 überlebten durch LTX.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Di et al. 2003b	Übersichtsarbeit		Italien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Fortschritte bei der extrakorporalen Leberentgiftung mit Hilfe des MARS-Verfahrens.	Keine systematische Literaturrecherche.
Doria et al. 2003a	Fachartikel	Fallserie	Italien, USA	Effekte des MARS-Verfahrens auf die Serumelektrolyte (Na, K, Cl, P, Ca, Mg).	n = 23, Behandlung mit MARS, 14 Pat. starben, 6 Pat. überlebten durch LTX. Änderungen der Serumelektrolyte waren nicht klinisch signifikant, sie blieben stabil während der MARS-Behandlung.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Doria et al. 2003b	Fachartikel	Fallserie	Italien, USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 3, Behandlung mit MARS.	
Evenepoel et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Belgien	Bewertung des Abbaus von endogenen Toxinen vor, während und nach der Behandlung mit MARS.	n = 10, Behandlung mit MARS, Rate und Wirksamkeit des Abbaus von Giftstoffen hängen mit der Stärke der Albuminbindung und der Sättigung der Dialysatlösung zusammen.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Falkenhagen et al. 1999	Übersichtsarbeit		Österreich	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF und ACLF mit FPSA.	Keine systematische Literaturrecherche.
Faybik et al. 2003	Fachartikel	Fallbericht	Österreich	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 1, Patient überlebte nach MARS-Behandlung. Die kritische Periode konnte bis zur Regeneration erfolgreich überbrückt werden.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.

Fortsetzung Tabelle 14

Felldin et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Schweden	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 10, Behandlung mit MARS, 2 Pat. über zur LTX, 2 Pat. erholten sich, 6 Patienten starben.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Horn et al. 1999	Übersichtsarbeit		BRD	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Überblicksartikel über das Spektrum der bisher eingesetzten Leberersatzverfahren und Konzentration auf Grundlagen, Probleme u. erste klinische Anwendungen dieser Systeme.	Keine systematische Literaturrecherche.
Huang et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Taiwan	Beziehung des cerebralen Blutflusses zur Autoregulation und der Entwicklung eines cerebralen Ödems bei ALF.	n = 8, Behandlung mit "Liver Dialysis Unit", 4 Pat. überlebten, 4 starben. Fazit: "Liver Dialysis" kann die HE bei Patienten mit ALF verbessern.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Hughes et Williams 1996	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Anwendung von Leberunterstützungssystemen bei ALF.	Keine systematische Literaturrecherche.
Hughes 2002	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über Methoden proteingebundene Substanzen bei ALF zu entfernen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Hughes 2003	Kommentar		Österreich	Keine.	Überblick und Kommentar zu Leberersatzverfahren.	Kommentar ohne nützliche Daten.
Ichai et Samuel 2003	Kommentar		Frankreich	Keine.	Überblick und Kommentar zu MARS.	Kommentar ohne nützliche Daten.
Jalan et Williams 2001	Kommentar		Großbritannien	Keine.	Überblick und Kommentar zu Leberersatzverfahren.	Kommentar ohne nützliche Daten.
Jalan et al. 2003a	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die molekulare Pathogenese der HE bei ALF und deren Behandlung.	Keine systematische Literaturrecherche.
Jalan et al. 2003b	Fachartikel	Machbarkeitsstudie	Großbritannien	Bewertung der Sicherheit, Effizienz und Durchführbarkeit des MARS-Verfahrens bei ACLF.	n = 8, Behandlung mit MARS, Verbesserung der Biochemie der Leber, der kardiovaskulären Hämodynamik, der Nierenfunktion und HE, ebenso Reduzierung der Mortalitätsrate.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Kaita 1995	Übersichtsarbeit		Kanada	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Therapieoptionen aus der Vergangenheit, dem Jetzt und der Zukunft zur Behandlung.	Keine systematische Literaturrecherche.
Kamath 2002	Kommentar		Großbritannien	Keine	Übersicht und Kommentar zum MARS-Verfahren.	Kommentar ohne nützliche Daten.

Fortsetzung Tabelle 14

Kamlot et al. 1996	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF mit Leberunterstützungssystemen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Kamohara et al. 1998	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung des ALF mit der künstlichen Leber.	Keine systematische Literaturrecherche.
Kapoor 2002	Übersichtsarbeit		Indien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über das MARS-Verfahren zur Behandlung bei ALF und ACLF.	Keine systematische Literaturrecherche.
Kaptanoglu et al. 2000	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über den gegenwärtigen Status des Einsatzes von Leberunterstützungsverfahren zur Behandlung.	Keine systematische Literaturrecherche.
Klammt et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Deutschland	Bewertung des Einflusses der MARS-Behandlung auf verschiedene klinische Laborwerte.	n = 15, Behandlung mit MARS, signifikante Elimination von wasserlöslichen und albuminlöslichen Substanzen, sowie Änderungen in Koagulationsparametern.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Kramer et al. 2003	Fachartikel	Fallbericht	Österreich	Fallbericht eines Patienten mit ALF induziert durch Ecstasy und Kokain und dessen Behandlung mit dem Prometheus-Verfahren	Kontinuierliche Behandlung mit Prometheus, nach vier Tagen Normalisierung des Ammoniakwertes und nach vier Tagen Regeneration Leberfunktion und vollständiger Rückbildung des Hirnödems.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.
Krause 2003	Artikel in Sammelband		Spanien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Beschreibung von Prometheus im Rahmen der extrakorporalen Leberersatztherapie	Keine systematische Literaturrecherche.
Kreymann et al. 1999	Fachartikel	Fallbericht	Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 1, Behandlung mit MARS, Entfernung von Kupfer und Bilirubin signifikant, Verbesserung von HE.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.
Lamesch et al. 2001	Fachartikel	Fallserie	Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 20, Behandlung mit MARS, bei allen Pat. signifikante Verbesserung der HE.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Lee et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Singapur	Kann der Bilirubin-Albumin-Quotient (als Ersatz für das ungebundene Bilirubin) die Senkung des Bilirubins durch MARS vorausagen.	n = 5, Behandlung mit MARS, das freie Bilirubin (sowohl ungebundenes konjugiertes als auch unkonjugiertes) wird am wahrscheinlichsten dialysiert, wenn die Albuminbindung gesättigt ist.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.

Fortsetzung Tabelle 14

Lenz et al. 2002	Übersichtsarbeit		Österreich	Keine explizite Fragestellung.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF und ACLF mit Leberunterstützungssystemen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Loock et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Deutschland	Einfluss des MARS-Verfahrens auf das Tryptophan im Plasma und den Fischer-Index.	n = 11, Behandlung mit MARS, Reduzierung der Tryptophan-Level, Effekte des Ungleichgewichts von Plasmaamino-säuren tragen zur Verbesserung der HE bei.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Manz et al. 2003	Fachartikel	Fallbericht	Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 1, Behandlung mit MARS, Eliminierung von Kupfer bei ALF durch Wilson Syndrom effektiv, gewonnene Zeit bis zur LTX.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.
McGuire et al. 1995	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF mit Leberunterstützungsverfahren.	Keine systematische Literaturrecherche.
McIntyre et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 7, Behandlung mit MARS, 4 Pat. starben, obwohl Verbesserungen der biochemischen Parameter und der HE bei allen Pat. auftraten.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
McLaughlin et al. 1999	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über den Einsatz von extrakorporaler Leberunterstützung bei ALF und deren klinische Resultaten.	Keine systematische Literaturrecherche.
Merritt 2001	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Effekte der Leberunterstützungstherapie zum Zweck der "Bridging"-Therapie bis zur LTX.	Keine systematische Literaturrecherche.
Mitzner et al. 2003	Übersichtsarbeit		Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die aktuelle Datenlage der klinischen Studien zum MARS-Verfahren.	Keine systematische Literaturrecherche.
Mitzner et al. 2002	Übersichtsarbeit		Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren zur Behandlung von ALF und ACLF.	Keine systematische Literaturrecherche.
Mitzner et al. 2001	Übersichtsarbeit		Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über das MARS-Verfahren bei Critically-Ill-Patienten mit ALF oder ACLF.	Keine systematische Literaturrecherche.
Mullhaupt et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Schweiz	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 6, Behandlung mit MARS, 5 Pat. starben, Reduzierung des Bilirubinlevels, bei 3 Pat. Verbesserung der HE, bei 2 Pat. traten intravaskuläre Blutungen auf, Bridging zur LTX bei 1 Pat.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.

Fortsetzung Tabelle 14

Mullhaupt et al. 2003	Fachartikel	Fallbericht	Schweiz	Bewertung der Sicherheit und Effizienz einer einzigen MARS-Behandlung bei Pat. mit Pruritus und ACLF.	n = 1, Behandlung mit MARS, komplettes Rückbilden des Pruritus.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.
Novelli et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Italien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 34, Behandlung mit MARS, 18 Pat. überlebten, 8 Pat. überlebten durch LTX, 5 Pat. starben, 3 Pat. starben nach LTX, wichtigste klinische Verbesserung bestand im Grad der HE.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Novelli et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Italien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 63, Behandlung mit MARS, signifikante Verbesserungen bei allen Pat. im Hinblick auf den Glasgow Coma Score, Bilirubin, Kreatinin, Laktat u. Gerinnung.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Rahmann et al. 1999	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF mit Leberunterstützungssystemen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Rahmann et al. 2000	Übersichtsarbeit		GB	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF mit Leberunterstützungssystemen im Hinblick zur Überbrückung bis zur LTX.	Keine systematische Literaturrecherche.
Rajvanshi et al. 2002	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF mit Leberunterstützungssystemen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Rifai et al. 2003	Fachartikel	Fallserie	Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 11, Behandlung mit Prometheus, Verbesserungen des Bilirubinspiegels.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Schachschal et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 7, Behandlung mit MARS bei unterschiedlicher Indikation, 4 Pat. überlebten, 1 Pat. überlebte durch LTX, 2 starben.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Schmidt et al. 2001a	Fachartikel	Fallserie	Dänemark	Bewertung der Sicherheit, Effizienz und Blutkompatibilität einer einzigen MARS-Behandlung bei ACLF.	n = 8, Behandlung mit MARS, 4 Pat. überlebten, 4 Pat. starben.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.

Fortsetzung Tabelle 14

Schmidt et al. 2001b	Fachartikel	Fallserie	Dänemark	Bewertung der Effekte einer einzigen MARS-Behandlung auf HE, die Geschwindigkeit des cerebralen Blutflusses und die arteriellen Ammoniumlevel bei ACLF.	n = 8, Behandlung mit MARS, 4 Pat. überlebten, 4 Pat. starben, bei 3 Pat. verbesserte sich der Grad von HE, der cerebrale Blutfluss und die arteriellen Ammoniumlevels verbesserten sich.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Schmidt et Larsen 2002	Übersichtsarbeit		Dänemark	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von Leberversagen mit Hilfe von nicht-biologischen Leberunterstützungssystemen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Sechser et al. 2001	Übersichtsarbeit		USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF mit Leberersatzsystemen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Sen et al. 2002	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über den Einsatz des MARS-Verfahrens bei ALF und ACLF.	Keine systematische Literaturrecherche.
Sen et al. 2002	Kommentar		Großbritannien	Keine Fragestellung formuliert.	Übersicht und Kommentar zum MARS-Verfahren.	Kommentar ohne nützliche Daten
Sen et al. 2003	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Grundlage des Nutzens vom Einsatz des MARS-Verfahrens bei ALF und ACLF.	Keine systematische Literaturrecherche.
Sen et Williams 2003	Übersichtsarbeit		Großbritannien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über den Einsatz von Leberunterstützungssystemen zur Behandlung von ALF.	Keine systematische Literaturrecherche.
Shi et al. 2002	Fachartikel	Fallbericht	China	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 1, Behandlung mit MARS, vollständige Wiederherstellung der lebereigenen Funktionen.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.
Sorkine et al. 2001a	Fachartikel	Fallserie	Israel	Effizienz der MARS-Behandlung bei ACLF.	n = 8, Behandlung mit MARS, 4 Pat. sind genesen, 3. Pat. starben, 1 Pat. überlebte durch LTX, bei allen Pat. Verbesserung der HE.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Sorkine et al 2001b	Übersichtsarbeit		Israel	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Behandlung von ALF mit Leberunterstützungssystemen.	Keine systematische Literaturrecherche.
Stange et al. 2000	Fachartikel	Fallserie	Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 26, Behandlung mit MARS, 12 Pat. überlebten, 14 Pat. starben.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Stange et al. 2002	Übersichtsarbeit		USA, Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Übersichtsarbeit über die Anwendung von MARS in 19 Zentren, deren vorklinische Untersuchungen, RCT und klinische Erfahrungen.	Keine systematische Literaturrecherche.

Fortsetzung Tabelle 14

Steczko et al. 2000	Fachartikel	Fallserie	USA	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 8, Behandlung mit BioLogic-DT / DTPF, Rückgang des Bilirubinlevels, ebenso von Kreatinin und Ammoniak.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.
Steiner et Mitzner 2002	Fachartikel		Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	Auswertung aus internationalem MARS-Register: n = 176, Behandlung mit MARS bei unterschiedlichen Indikationen.	Nur Übernahme der Pat. aus MARS-Register, keine Kontrollgruppen vorhanden.
Ullerich et al. 2001	Fachartikel	Fallreport	Deutschland	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 1, Behandlung mit MARS, Bridging zur LTX über 48 Tage, rasche Besserung der HE, Sinken des Bilirubins.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.
Voiculescu et al. 2002	Fachartikel	Fallreport	Rumänien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 1, Behandlung mit MARS, signifikante Verbesserung des Serumbilirubins, des Harnstoffs und des Kreatininlevels.	Nur Fallbericht, keine Kontrolle.
Wilmer et al. 2002	Fachartikel	Fallserie	Belgien	Keine explizite Fragestellung formuliert.	n = 13, Behandlung mit MARS, 5 Pat. überlebten, 8 Pat. überlebten das 1. Jahr nicht, bei allen Pat. Verbesserung der HE.	Nur Fallserie, keine Kontrollgruppe vorhanden.

ALF = Akutes Leberversagen. HE = Hepatische Enzephalopathie. ACLF = Akute Dekompensation einer chronischen Lebererkrankung. LTX = Lebertransplantation. Na = Natrium. K = Kalium. Mg = Magnesium. CI = Kardialer Index. FPSA = Fractionated Plasma Separation and Adsorption.