
Kunstmatige ondersteuning bij leverfalen

Signalement





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : aanbieding Signalering 'Kunstmatige ondersteuning bij leverfalen'
Uw kenmerk :
Ons kenmerk : U1739/MB/iv 631/3
Bijlagen : 1
Datum : 2 november 2004

Mijnheer de minister,

Hierbij bied ik u het signalement 'Kunstmatige ondersteuning bij leverfalen' aan. Het is opgesteld door het secretariaat van de Gezondheidsraad, gehoord de Beraadsgroep Geneeskunde.

De lever vervult tal van functies die essentieel zijn voor het menselijk organisme en het instandhouden van de gezondheid. Zo onttrekt dit orgaan voedingsstoffen, hormonen en mineralen aan het bloed en zet die om in bouwstoffen voor het lichaam. Ook maakt de lever belangrijke eiwitten als stollingsfactoren en albumine, en regelt hij de activatie van hormonen. Zeer belangrijk is ook de ontgifting: in de lever worden schadelijke stoffen uit het bloed geëlimineerd en via het darmkanaal buiten het lichaam gebracht. Wanneer bij een acuut of chronisch falende lever deze functies worden verstoord, ontstaat voor de patiënt een levensbedreigende situatie, en de sterfte onder deze groepen patiënten bedraagt dan ook 60 procent of meer.

Een effectieve therapie voor acuut terminaal leverfalen bestaat inmiddels in de vorm van levertransplantatie. Maar, anders dan bij de nierpatiënt, staat de leverpatiënt tot nu toe geen kunstorgaan ter beschikking dat hem in staat stelt de wachttijd voor transplantatie te overbruggen. Door de structurele schaarste aan donororganen overlijden leverpatiënten niet zelden terwijl zij in afwachting zijn van een transplantatie. In de afgelopen decennia zijn diverse filtratiemethoden, bedoeld voor het verwijderen van de giftige stoffen uit het bloed van de patiënt met terminale leverziekte, ontwikkeld en in de praktijk getest. Maar tot nu toe zonder overtuigend succes.

Recent is nu een tweetal methoden in ontwikkeling, waarvan de eerste behandeluitkomsten veelbelovend zijn: de albumine-dialyse en de bio-artificiële lever, waarbij gebruik gemaakt wordt van dierlijke levercellen. De eerste klinische resultaten met deze therapieën laten zien dat een deel van de patiënten met acuut of gedecompenseerd chronisch leverfalen gestabiliseerd kan worden, zodat een overbrugging naar transplantatie kan worden geboden. Wel is het wachten nog op bevestiging van deze resultaten in gecontroleerde klinisch onderzoek.

Gezondheidsraad

Health Council of the Netherlands

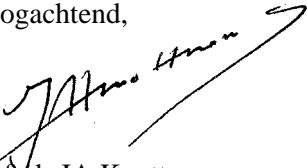
Onderwerp : aanbieding Signalering 'Kunstmatige ondersteuning bij leverfalen'
Ons kenmerk : U1739/MB/iv 631/3
Pagina : 2
Datum : 2 november 2004

Een effectief werkende kunstlever draagt ook de belofte in zich dat hiermee de eigen lever van de patiënt zich kan herstellen. De lever bezit een groot regeneratievermogen, maar dit herstel vraagt tijd. Toepassing van een kunstlever zou een levertransplantatie overbodig kunnen maken, wat de patiënt aanzienlijke risico's en de maatschappij hoge kosten bespaart.

Nader onderzoek zal moeten uitwijzen of de nu ontwikkelde behandelopties inderdaad deze 'overbrugging naar regeneratie' kunnen bieden.

Het doel van het thans aan u aangeboden signalement is de vooruitgang in de ontwikkeling van een kunstlever in kaart te brengen, de ontwikkelingen kritisch te evalueren, en de behoefte aan verder onderzoek aan te geven.

Hoogachtend,



prof. dr JA Knottnerus

Kunstmatige ondersteuning bij leverfalen

Signalement

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2004/19, Den Haag, 2 november 2004

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Kunstmatige ondersteuning bij leverfalen. Signalement. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/19.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Extracorporeal support in liver failure. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/19.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-547-6

Inhoud

Samenvatting *9*

Executive summary *11*

1 Inleiding *13*

1.1 Aanleiding *13*

1.2 Vraagstelling en opzet *14*

2 Leverfalen *15*

2.1 Functie van de lever *15*

2.2 Chronisch en acuut leverfalen *15*

2.3 Behandeling van acuut leverfalen *16*

2.4 Symptomen van acuut leverfalen *16*

2.5 Beloop leverfalen *17*

2.6 Sterfte en ziektelast *18*

3 Huidige behandelingsmogelijkheden *19*

3.1 Gangbare behandeling *19*

3.2 Levertransplantatie *20*

3.3 Andere behandelvormen bij acuut leverfalen *20*

3.4 Conclusie *25*

| | | |
|-----|---|----|
| 4 | Leverondersteuning met een bioartificiële lever | 27 |
| 4.1 | Technologie | 27 |
| 4.2 | Toegepaste systemen | 28 |

| | | |
|-----|--|----|
| 5 | Leverondersteuning door albuminedialyse (MARS) | 35 |
| 5.1 | Technologie | 35 |
| 5.2 | Aard van het klinisch onderzoek | 38 |
| 5.3 | Resultaten | 41 |
| 5.4 | Bijwerkingen | 47 |
| 5.5 | Frequentie en duur van behandeling | 47 |
| 5.6 | Timing van behandeling | 48 |

| | | |
|-----|---|----|
| 6 | Economische aspecten van MARS behandeling | 51 |
| 6.1 | Geschatte kosten van albuminedialyse in Nederland | 51 |
| 6.2 | Kosten-effectiviteit MARS | 53 |

| | | |
|-----|--|----|
| 7 | Conclusies | 57 |
| 7.1 | Leverondersteuning door een bioartificiële lever | 57 |
| 7.2 | Leverondersteuning door albuminedialyse (MARS™) | 58 |

| | | |
|--|------------|----|
| | Literatuur | 61 |
|--|------------|----|

| | | |
|---|---------------------------------------|----|
| | Bijlagen | 71 |
| A | Indicaties voor MARS-therapie | 73 |
| B | De totstandkoming van dit signalement | 75 |

Samenvatting

Recent epidemiologisch onderzoek heeft laten zien dat leverfalen mondiaal een belangrijke doodsoorzaak is. Dit geldt vooral voor leverfalen als gevolg van gedecompenseerde chronische leverziekte (*acute-on-chronic*), en in mindere mate voor acuut leverfalen. Vooral in de geïndustrialiseerde samenlevingen neemt de ziektelast door leverziekte toe, onder meer als gevolg van een verstoord voedingspatroon, hepatitis C infectie en leverkanker. Ondanks verbeteringen in de behandelingsopties voor leverziekte in de afgelopen decennia, blijft de sterfte aan leverfalen onveranderd hoog.

Methoden voor bloedfiltratie, zoals koolstofhemoperfusie en plasmaferese, hebben weliswaar enig positief effect op de neurologische en hemodynamische toestand van de patiënt, maar leiden niet tot spontaan herstel van de lever en voorkomen uiteindelijk geen sterfte. Hoewel de lever, zoals bekend, een groot regeneratievermogen bezit, blijkt het dus met de bestaande therapie vrijwel niet mogelijk de leverschade te beperken en herstel van de eigen lever te bewerkstelligen. Dit betekent dat vooralsnog een levertransplantatie (met 80 tot 90 procent een-jaarsoverleving) de meest effectieve behandeloptie vormt, in termen van overlevingswinst en kwaliteit van leven. De keerzijde is echter een levenslange afhankelijkheid van afweeronderdrukkende medicatie, met de daaruit voortvloeiende risico's. Ook recente ontwikkelingen als auxiliaire partiële levertransplantatie (APOLT), levende donor levertransplantatie en leverceltransplantatie brengen daarin geen verandering.

In dit signalement wordt een tweetal nieuwe ontwikkelingen beschreven die gericht zijn op kunstmatige ondersteuning van de lever bij acuut en gedecompenseerd chronisch

leverfalen. Deze opties zijn: albumine-dialyse (met name de MARS-therapie) en de bio-artificiële lever (waarbij gebruik wordt gemaakt van dierlijke levercellen). Echter, omdat het onderzoek naar en de klinische toepassing van de bio-artificiële lever (BAL) thans zijn opgeschort – met het oog op het risico van virusoverdracht van dier naar mens – kunnen nu alleen de klinische resultaten van de MARS™-therapie aan een kritisch oordeel worden onderworpen.

Uit de nog beperkte uitkomsten van MARS™-behandeling blijkt dat de albumine-dialyse er inderdaad in slaagt de patiënt gedurende de acute fase van het leverfalen te stabiliseren. De behandeling leidt bij veel patiënten tot een verbetering in de neurologische toestand (levercoma en intracraniale druk); de verbeterde hemodynamische toestand leidt ook tot herstel van de cerebrale bloedtoevoer en de nierfunctie. In vergelijking tot de gebruikelijke standaardtherapie, leidt albumine-dialyse tot een betere stabilisatie van de patiënt en kan acute sterfte daardoor worden voorkomen. Deze winst lijkt het grootst bij patiënten met gedecompenseerd chronisch (*acute-on-chronic*) leverfalen, met name als er sprake is van bijkomende nierinsufficiëntie (hepatorenaal syndroom type I), maar is minder duidelijk bij acuut leverfalen. Niet echter is overtuigend aangetoond dat MARS™-behandeling in staat is de leverschade zelf te beperken en regeneratie van de lever te bevorderen. Daardoor is de belangrijkste toepassing van MARS-therapie voorlopig die van overbrugging naar levertransplantatie (*bridge-to-transplant*), vooralsnog de enige behandeling die voortijdige sterfte werkelijk voorkomt. Een belangrijke bevinding is dat albumine-dialyse met MARS™ geen belangrijke bijwerkingen kent en langdurig kan worden gegeven.

Als caveat bij de beoordeling van de klinische uitkomsten van MARS™-behandeling moet worden vermeld dat een kritische beoordeling wordt bemoeilijkt door het nog grotendeels ontbreken van gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Ondanks dat inmiddels 3500 patiënten met deze methode zijn behandeld, zijn tot nu toe slechts de resultaten van een tweetal gecontroleerde onderzoeken met een beperkt aantal patiënten, beschreven. Daarbij geldt ook dat sprake is van een nog korte follow-up duur van de behandelde patiënten. De behoefte aan gedegen klinisch onderzoek blijft daardoor voorlopig groot.

De uiteindelijke waarde van albumine-dialyse met MARS™ als overbrugging naar levertransplantatie (ook in financieel opzicht) moet mede beoordeeld worden in het licht van de actuele lengte van de wachttijd voor levertransplantatie. Hoe langer de wachttijd voor een donorlever, hoe groter het risico op verslechtering van de toestand van de patiënt en de kans op voortijdig overlijden. Vooral voor patiënten met gedecompenseerde chronische leverziekte met een slechte prognose heeft het – bij een gemiddeld lange wachttijd voor electieve levertransplantatie – zin om de klinische en hemodynamische toestand te stabiliseren. Voor patiënten met acuut fulminant leverfalen blijkt het in Nederland, tot op heden, meestal mogelijk op korte termijn een donorlever te verkrijgen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Extracorporeal support in liver failure. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/19.

Recent epidemiological studies have shown that liver failure is an important cause of death worldwide. This is particularly the case for liver failure caused by acute deterioration of chronic liver disease (acute-on-chronic failure), and to a lesser degree for acute liver failure. Especially in industrialized societies the burden of disease caused by liver disease is on the increase, caused, among others, by disrupted dietary patterns, hepatitis C infection and liver cancer. Despite improved treatment options for liver disease in the last twenty years, mortality from liver failure remains high.

Existing methods for extracorporeal blood filtration and detoxification, such as charcoal hemoperfusion and plasma pheresis, appear to have some positive effect on the neurological and hemodynamic condition of the patient. However, they do not result in spontaneous recovery of the liver and ultimately do not prevent untimely death. Although it is well-known that the liver has a vast capacity for regeneration, the existing therapeutic modalities do not show to be capable of limiting liver damage and achieving regeneration of the native liver. Because of this, liver transplantation (resulting in a 80 to 90 percent one-year graft survival) remains, for the moment, the most effective treatment option, both in terms of survival and quality of life. The reverse of this, however, is a life-long dependency on immunosuppressive drugs, including the additional risks. Even recent progress, such as auxiliary partial liver transplantation (APOLT), living donor liver transplantation and hepatocyte transplantation, cannot change that.

In this report two recent developments in the artificial support of patients with acute and acute-on-chronic failure are described and explored. These are: albumin dialysis (in par-

ticular: MARS™ therapy), and the bio-artificial liver (using animal hepatocytes). However, since most research and clinical application of the bio-artificial liver (BAL) have been suspended – because of the assumed risk of viral transfer from animal to humans – for the moment only the clinical results of MARS™ therapy can be critically scrutinized.

Although limited in volume, the outcome of MARS™ therapy seems to indicate that albumin dialysis is indeed able to stabilize the patient during the acute phase of liver failure. In many patients this treatment will result in an improvement of their neurological status (hepatic coma and intracranial pressure). Their improved hemodynamic condition also results in recovery of the cerebral blood flow and renal function. Compared to standard treatment, albumin dialysis achieves better stabilization of the patient and, because of this, may prevent acute mortality. This effect appears to be significant in patients with acute-on-chronic liver failure, in particular when it is accompanied by renal insufficiency (hepatorenal syndrome type I). The advantage seems less clear, however, in patients with acute liver failure. It has not yet been demonstrated in any convincing way that MARS™ therapy can limit the damage to the liver and induce or promote its regeneration. Therefore the main application of MARS™ therapy is for the moment that of providing a bridge to transplantation, which remains the only treatment to really prevent (premature)mortality. An important finding is that albumin dialysis with MARS™ has no significant adverse effects and can be tolerated for a longer period.

As a caveat when assessing the clinical outcome of MARS™ therapy, it should be noted that a critical appraisal is hampered by the fact that randomised controlled studies are largely lacking. Although to date some 3500 patients have been treated with this modality, the results of only two controlled studies, including a limited number of patients, have been described and published. Another limitation is the relatively short follow-up of the MARS-treated patients. The need for robust clinical studies remains urgent.

The definitive value of albumin dialysis, using MARS™, as a bridge-to-liver transplant (also from a financial perspective) should be evaluated in the context of the actual length of the liver transplant waiting list. As the wait for a donor liver becomes longer, the risk of deterioration of the patients condition and an untimely death increases. Especially in patients with acute-on-chronic liver disease having a bad prognosis, it is useful – in view of the average long waiting time for elective transplantation – to try and stabilise their clinical and hemodynamic condition with supportive methods. As for patients with acute fulminant liver failure and a high urgency status, it seems that for the moment a donor organ can usually be found in time in the Netherlands.

Inleiding

1.1 Aanleiding

Als het centrale orgaan voor de stofwisseling heeft de lever een belangrijke plaats in de geneeskunde. Leverfalen, als onderdeel van multi-orgaanfalen, komt vaak voor bij ernstig zieke patiënten op de intensive care afdeling, terwijl ook acuut leverfalen verantwoordelijk is voor opname op deze afdeling. Bij patiënten met ernstig acuut leverfalen wordt sinds vele jaren getracht, met behulp van methoden voor extracorporale zuivering van het bloed, om de ontgiftingsfunctie van de lever te ondersteunen en tijdelijk over te nemen. Dit in de hoop dat de eigen levercellen zullen regenereren, of – indien dit niet slaagt – om tijd te winnen totdat een levertransplantatie kan worden verricht.

Ondanks wetenschappelijke vooruitgang op dit terrein in de afgelopen jaren, zijn de nu beschikbare therapeutische opties voor patiënten met ernstig leverfalen niet afdoende. Dialyse, en verwante methoden als hemofiltratie en plasmaferese, blijken niet in staat om de schadelijke albuminegebonden toxines en stofwisselingsproducten in het bloed van de leverpatiënt (zoals bilirubine, galzuren en fenolen) te verwijderen. Patiënten met acuut leverfalen en hepatische encefalopathie (levercoma) lopen daardoor een groot risico te overlijden als zij geen levertransplantatie kunnen ondergaan. Ook patiënten met een acute verslechtering van hun chronische leverziekte (*acute-on-chronic liver failure*) hebben een grote kans te overlijden op de wachtlijst voor levertransplantatie, omdat het aanbod van organen onveranderd schaars is.

De conclusie moet zijn dat effectieve klinische ondersteuning van de leverfunctie ook vandaag een belangrijk maar onopgelost probleem vormt. Recent zijn echter inno-

vatieve methoden in ontwikkeling om de behandelings- en overlevingskansen van patiënten met leverfalen te verbeteren. Het betreft enerzijds technieken om met behulp van albumine-dialyse met name de detoxificatiefunctie van de lever te ondersteunen, en anderzijds de toepassing van een bioartificiële lever om, met gebruikmaking van dierlijke cellen of menselijke cellijnen, zowel de ontgiftiging als de synthesefunctie van de lever over te nemen. Hoewel nog slechts een beperkte klinische evaluatie van deze technologie heeft plaats gevonden, lijken de ontwikkelingen belangwekkend genoeg om daaraan een signalerend advies te wijden.

1.2 Vraagstelling en opzet

Uitgaande van de hierboven geschetste probleemstelling, is de centrale vraag bij dit signalerend advies: Welke methoden voor kunstmatige ondersteuning bij leverfalen zijn thans in ontwikkeling, en welke resultaten worden daarmee behaald in de klinische praktijk? Voor de beantwoording van deze vragen is uitgegaan van een gerichte literatuurverkenning, waarbij vooral kritisch is gekeken naar de uitkomsten van gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek. Daarnaast kon worden beschikt over de resultaten van enkele systematische reviews (ondermeer Cochrane Review of the Hepatobiliary Group en het Engelse National Horizon Scanning Centre). Aanvullende gegevens kwamen beschikbaar uit gesprekken met enkele klinische onderzoekers en gebruikers van leverondersteunende technieken, alsmede met de fabrikant en de importeur van apparatuur voor albuminedialyse (MARS™).

Leverfalen

In dit hoofdstuk wordt beknopte achtergrondinformatie gegeven over het ziektebeeld leverfalen, over de oorzaken, gevolgen en kosten daarvan en over het onderscheid tussen de chronische en acute vorm van deze aandoening. Met name wordt ingegaan op het ziektebeloop bij acuut leverfalen.

2.1 Functie van de lever

De lever vervult tal van essentiële functies in het menselijk lichaam. Dit orgaan draagt zorg voor de ontgifting van het bloed en voert de afvalstoffen via de gal af naar het darmkanaal. Daarnaast synthetiseert de lever cruciale stoffen als hormonen, albumine (een transport-eiwit) en stollingsfactoren. Ook speelt het orgaan een rol in de regulatie van bepaalde processen, zoals de energiehuishouding, door glucose op te slaan en deze gedoseerd weer af te geven aan het bloed. De in de lever aanwezige enzymen kunnen verder bepaalde stoffen, zoals geneesmiddelen, helpen omzetten in producten die door het lichaam kunnen worden opgenomen of die met de urine het lichaam kunnen verlaten. Ten slotte speelt de lever ook een rol in het immuunsysteem (afweer tegen lichaamsvreemde stoffen en organismen) van de mens.

2.2 Chronisch en acuut leverfalen

Leverfalen kan omschreven worden als een situatie van onvoldoende werking van de lever bij de bovenbeschreven processen. Dit beeld ontstaat wanneer door het verlies van

functionele cellen het totale effectieve levervolume beneden een kritische grens komt. Er wordt gewoonlijk onderscheid gemaakt tussen chronisch en acuut leverfalen.

2.2.1 Chronisch leverfalen

Chronisch leverfalen kan het gevolg zijn van onder meer langdurig alcoholmisbruik, chronische ontsteking van de lever (hepatitis A,B en C), en kanker (Rub94). Deze chronische aandoeningen van de lever worden als regel aangeduid met de term cirrose.

2.2.2 Acuut leverfalen

Acuut leverfalen wordt veroorzaakt door het massaal en in korte tijd afsterven (necrose) van levercellen in een voorheen gezonde lever, op basis van een toxisch, viraal of ischemisch proces. Men spreekt van ‘acuut’ omdat de leverfunctie binnen een periode van 1 tot 4 weken wordt afgebroken en verloren gaat. Dit kan het gevolg zijn van een vergiftiging (bijvoorbeeld door paracetamol), een acute leverontsteking (hepatitis A, B, of non-A non-B), of soms van zwangerschapscomplicaties (Rah01). Er valt echter ook een tweede vorm van acuut leverfalen te onderscheiden die ontstaat wanneer bij een bestaande chronische leveraandoening een toestand van plotselinge verslechtering optreedt. In de literatuur wordt dit aangeduid als gedecompenseerd chronisch leverfalen (*acute-on-chronic liver failure*) (Che97).

2.3 Behandeling van acuut leverfalen

De in dit signalement beschreven vormen van kunstmatige ondersteuning van de lever vinden hun toepassing uitsluitend bij acuut, en *acute-on-chronic* leverfalen. Daarom worden het beloop en de behandeling van chronisch leverfalen hierna niet verder beschreven. Voor een goed begrip van de behandelingsopties bij acuut leverfalen, waaronder kunstmatige ondersteuning, wordt hieronder ingegaan op de specifieke symptomen en het beloop van acuut leverfalen. In de verdere hoofdstukken worden vervolgens ingegaan op de behandelingsmogelijkheden, en in het bijzonder vormen van kunstmatige ondersteuning.

2.4 Symptomen van acuut leverfalen

Het beeld van acuut leverfalen komt eerst tot uiting in aspecifieke symptomen als misselijkheid, braken, buikpijn, uitdroging en geelzucht (Rah01). Bovendien ontwikkelen zich verschijnselen als vochtophoping in de hersenen (oedeem), stollingsstoornissen, vermindering van de nierfunctie en verstoring van de stofwisseling (Lee94). Daarbij is

sprake van een merkbaar verminderd bewustzijn, dat zich geleidelijk ontwikkelt tot een toestand van coma (Rub94). Dit zogenoemde 'levercoma' wordt gewoonlijk onderverdeeld in een viertal stadia.

Tabel 1 Stadia van levercoma (bron: Rubin & Farber 1994).

| stadium levercoma | beschrijving toestand |
|-------------------|--|
| stadium I | slaapstoornissen, prikkelbaarheid, persoonlijkheidsveranderingen |
| stadium II | slaperigheid, desoriëntatie |
| stadium III | diepe slaap |
| stadium IV | coma |

De ernst van het levercoma wordt vaak bepaald aan de hand van de zogeheten Glasgow Coma Scale (GCS). Deze classificatie is gebaseerd op scores voor de reacties van het oog, en scores voor het fysieke en verbale (cognitieve) reactievermogen (Kum94). De scoring loopt van 3 (zeer laag bewustzijn) tot 15 (normaal bewustzijn).

Een bruikbare maat om de ernst van de vochtophoping in de hersenen vast te stellen is de hersendruk (intracranieële druk). Daarnaast wordt gewoonlijk de mate van doorbloeding in de hersenen (intracranieële hemoperfusiedruk) bepaald (Ark98). Als maat voor de neurologische toestand van de patiënt gebruikt men ook wel een bewustzijnscore (Comprehensive Level of Consciousness Score - CLOCS).

2.5 Beloop leverfalen

Het beeld van acuut leverfalen wordt gewoonlijk onderverdeeld in een drietal typen, te weten: hyperacuut, acuut en subacuut (OGr93).

- hyperacuut leverfalen wordt gekenmerkt door het ontstaan van levercoma binnen 7 dagen na het begin van geelzucht
- van acuut leverfalen is sprake wanneer het coma zich tussen 8 en 28 dagen na het begin van geelzucht ontwikkelt
- subacuut is leverfalen waarbij het coma tussen 5 en 12 weken na het begin van geelzucht optreedt.

Acuut leverfalen treft patiënten gewoonlijk op veel jongere leeftijd dan chronisch leverfalen, en heeft ook een ongunstiger prognose (Lee93). De overlevingskans van deze patiënten is gerelateerd aan de oorzaak van het acute leverfalen. Voor patiënten die met een overdosis pijnstillers (paracetamol) op een intensive care afdeling worden opgenomen, is de kans op overleving rond 70 procent. Voor patiënten met een leverontsteking als gevolg van hepatitis A of B is die daarentegen slechts 30 tot 40 procent (Kum94). Deze patiënten overlijden uiteindelijk vaak aan de gevolgen van hersenbeschadiging of

infecties (Sec01). Bij acuut of hyperacuut leverfalen is een spoedtransplantatie van de lever vaak het enige alternatief, met een gemiddelde overleving na één jaar van 50 tot 60 procent, waar die overleving na een electieve (niet urgente) transplantatie gewoonlijk 80 procent bedraagt (Dev95). De kans op het tijdig beschikbaar komen van een donorlever in een acute situatie is echter klein.

2.6 Sterfte en ziektelast

Leverfalen, als gevolg van acute of gedecompenseerde chronische leverziekte, vormt een van de belangrijkste doodsoorzaken in de geïndustrialiseerde wereld (Kim00). Zo liet een recent onderzoek zien dat chronische leverziekte (met name cirrose) tot de top-tien van de meest voorkomende doodsoorzaken in de Verenigde Staten behoort, en vooral voorkomt bij mensen in de leeftijd van 35-64 jaar (Mur00). Maar ook in de derde wereld neemt de sterfte door leverfalen toe, onder meer doordat naar schatting 300 tot 500 miljoen mensen daar besmet zijn met hepatitis B. Ook neemt de ziektelast door leverfalen verder toe, met name als gevolg van een groeiende prevalentie van leververvetting (*non-alcoholic fatty liver disease* – gevolg van verkeerde voeding), hepatitis C en leverkanker (hepatocellulair carcinoom - HCC). Leverziekte heeft daarbij een grote invloed op de levensduur (als gevolg van de hoge mortaliteit van acuut leverfalen en aangeboren leverziekten), en tast ook de kwaliteit van leven sterk aan (in het eindstadium van chronische leverziekte). Dit leidt mede tot een aanzienlijke belasting van de uitgaven voor gezondheidszorg.

Huidige behandelingsmogelijkheden

Voor de behandeling van acuut en gedecompenseerd chronisch leverfalen zijn in de afgelopen decennia een aantal mogelijkheden ontwikkeld en in de klinische praktijk toegepast. In dit hoofdstuk worden eerst de standaard behandelstrategieën besproken, waaronder levertransplantatie. Maar voor acuut leverfalen blijken die lang niet altijd effectief. Daarom wordt vervolgens een overzicht gegeven van andere, nieuwe behandelvormen.

3.1 Gangbare behandeling

De gebruikelijke behandeling bij chronische vormen van leverfalen is gericht op het wegnemen van de oorzaak, zoals bijvoorbeeld het stoppen van overmatig alcoholgebruik. In veel gevallen, zoals bij chronische ontsteking als gevolg van hepatitis, is wegnemen van de oorzaak echter niet mogelijk. Ook kan men de achteruitgang bij deze aandoening met medicamenteuze therapie niet effectief afremmen. Wat rest is dan vooral het bestrijden van symptomen.

Ook de behandeling van acuut leverfalen is grotendeels afhankelijk van de oorzaak van het lijden. Maar net als bij chronisch leverfalen is het ook hier meestal moeilijk of onmogelijk om de echte oorzaak weg te nemen of te behandelen, en richt de behandelaar zich vooral op het bestrijden van de symptomen en op de ondersteuning van de patiënt met als doel het overleven van de acute fase. Zo zullen infecties behandeld worden met antibiotica, en de verstoorde bloedstolling met toediening van bloedplaatjes, volbloed of door middel van een plasmatransfusie. De achteruitgang van het bewustzijn (coma) kan

medicamenteus worden afgeremd, en met behulp van mannitol wordt getracht de vochtophoping in de hersenen te verminderen. De bijkomende verstoring van de nierfunctie wordt behandeld met hemodialyse, en de verlaagde glucose-, kalium- en calciumspiegels in het bloed tracht men te corrigeren met behulp van infusen (Kum94).

3.2 Levertransplantatie

Voor patiënten in het eindstadium van chronisch leverfalen is – als de eigen lever niet spontaan herstelt – een orthotopische levertransplantatie (volledige vervanging van de eigen lever door een donororgaan) op dit moment de meest effectieve en definitieve behandeling. Voor hen is transplantatie nog de enige mogelijkheid om te overleven. De behandeling is echter zwaar en niet altijd succesvol. Er is een kans op acute en chronische afstoting van het donororgaan, de noodzaak van levenslange behandeling met afweeronderdrukkende medicatie, en een daarmee gepaard gaande verhoogde kans op infecties en kanker. Daar komt bij dat, als gevolg van het schaarse aanbod van donororganen, de selectie van patiënten voor plaatsing op de wachtlijst aan strenge criteria is gebonden, zodat een deel van de patiënten niet in aanmerking komt (contra-indicaties) (Sor01). De patiënten die wel in aanmerking komen voor een electieve (niet acute) levertransplantatie, hebben uitzicht op een eenjaars overleving van 80 tot 90 procent (afhankelijk van het type leveraandoening) (Dev95).

Ook patiënten met een acuut leverfalen kunnen baat hebben bij transplantatie. Hun kansen zijn echter wezenlijk ongunstiger. Het beloop van acuut leverfalen is vaak zo dramatisch dat een donorlever niet tijdig ter beschikking komt. Komt het toch tot een transplantatie dan is voor deze patiënten de uitkomst van deze ingreep vaak slechter dan bij chronisch leverfalen: de gemiddelde eenjaars overleving bij acuut leverfalen bedraagt 50 tot 60 procent (Dev95). Mede om deze redenen is gezocht naar methoden om de leverfunctie bij acuut leverfalen tijdelijk te ondersteunen of te vervangen. Hieronder worden deze behandelingsmethoden nader besproken.

3.3 Andere behandelvormen bij acuut leverfalen

Als alternatief voor orthotopische levertransplantatie is in de afgelopen jaren een aantal methoden ontwikkeld en getest voor behandeling van het eindstadium bij acuut leverfalen. Deze methoden kunnen worden onderverdeeld in biologische en artificiële therapieën.

3.3.1 *Biologische therapie*

Naast levertransplantatie met een orgaan afkomstig van een overleden donor zijn in de loop der jaren andere vormen van transplantatie ontwikkeld die toepasbaar kunnen zijn bij acuut leverfalen.

Levende donor levertransplantatie

Transplantatie met een deel van een lever afkomstig van een levende donor (partiële levende donor levertransplantatie), is sinds 1990 tot ontwikkeling gekomen als alternatief voor transplantatie met een postmortaal donororgaan, en succesvol gebleken bij zowel kinderen als volwassenen (GR03). Wel is er een niet te verwaarlozen kans op complicaties en zelfs mortaliteit bij de donor. De aantrekkelijkheid van deze ingreep in geval van acuut leverfalen is uiteraard de directe beschikbaarheid van een donororgaan.

Auxiliaire levertransplantatie

Een andere mogelijkheid is de toepassing van auxiliaire levertransplantatie (auxiliaire partiële orthotope levertransplantatie - APOLT). Bij deze ingreep maakt men gebruik van de eigenschap dat de lever een grote herstelcapaciteit (regeneratie) bezit. In plaats van de zieke lever te vervangen door een donorlever, laat men de eigen lever geheel of gedeeltelijk intact en wordt een deel van een donorlever bijgeplaatst (Pal00). De achterliggende gedachte is dat het transplantaat de functie van de aangetaste lever tijdelijk overneemt of ondersteunt, zodat de acute fase van de ziekte kan worden overbrugd (Gub91, Gub96, Ter88). De uitkomst kan zijn dat de eigen lever volledig herstelt en niet meer afhankelijk is van de 'hulplever'. Deze verschrompelt (atrofieert) en kan zelfs worden verwijderd. Groot voordeel van deze uitkomst is dat dan geen onderhoudsdosis afweeronderdrukkende medicatie meer nodig is. De alternatieve uitkomst is dat de hulplever de functie van de eigen lever permanent overneemt, waarbij door het regeneratievermogen van de donorlever deze in korte tijd tot een normaal levertvolume aangroeit.

In onderzoek waarbij de resultaten van auxiliaire levertransplantatie werden vergeleken met die van volledige orthotope transplantatie, was de eenjaars overleving voor beide behandelingen gelijk (62 tegen 61 procent). Van de patiënten die een auxiliaire transplantatie ondergingen had 65 procent na één jaar geen immunosuppressieve medicatie meer nodig (Hoe99). De onderzoekers trokken op grond van deze resultaten de conclusie dat de uitkomsten van auxiliaire transplantatie gemiddeld genomen die van orthotope

transplantatie met een volledige donorlever overtreffen. Deze resultaten dienen echter met de nodige voorzichtigheid te worden beschouwd: in dit onderzoek waren de twee behandelgroepen niet op basis van randomisatie samengesteld maar was de keuze van de behandeling grotendeels afhankelijk van de prognose. Patiënten met een relatief gunstige prognose kwamen daardoor vaker in aanmerking voor een auxiliaire transplantatie in vergelijking tot patiënten met een hyperacuut leverfalen. Deze selectiebias vertekent de resultaten ten gunste van auxiliaire transplantatie, waardoor de conclusie dat auxiliaire transplantatie een superieur alternatief voor orthotopie transplantatie is, onvoldoende wordt onderbouwd. Aanvullend bewijs is momenteel niet voorhanden omdat APOLT in slechts weinig transplantatiecentra – en dan nog mondjesmaat – wordt toegepast. Redenen daarvoor zijn de complexiteit van de ingreep en de onzekerheid bij de prognose van het beloop van acute leverziekte (Bis96, Fis99, Sha95). Dat neemt niet weg dat de ervaringen met auxiliaire transplantatie op zich hoopgevend en relevant zijn voor de behandeling bij acuut leverfalen.

Leverceltransplantatie

Een alternatief voor orthotopie levertransplantatie bij acuut or chronisch leverfalen zou in de toekomst gevonden kunnen worden in de ontwikkeling van leverceltransplantatie (Pal00). Deze behandeling bevindt zich nog in een vroeg stadium van ontwikkeling. De transplantatie van donorlevercellen (hepatocyten) lijkt op dit moment veelbelovend voor de behandeling van aangeboren chronische stofwisselingsziekten (Gup99, Str99). Voor acuut leverfalen lijkt de toepassing nog niet in zicht. De getransplanteerde levercellen gaan niet snel genoeg functioneren ('aanslaan'), en slechts een klein gedeelte van de geïnjecteerde cellen overleeft (Gro99). Hierdoor zijn onvoldoende functionerende cellen aanwezig om de acute fase van de ziekte te overbruggen.

Extracorporale leverperfusie

Overbrugging van de periode tot aan mogelijke transplantatie zou in theorie ook bereikt kunnen worden met extracorporale leverperfusie, waarbij het bloed van de patiënt buiten het lichaam door een geïsoleerde 'hulplever' wordt geleid. Hiertoe zou zowel een menselijke als een dierlijke lever gebruikt kunnen worden. Naar deze methode is tot nu toe slechts beperkt experimenteel en klinisch onderzoek gedaan, met zeer matige resultaten (McL99). Voortzetting van dit onderzoek is op dit moment, zowel in Nederland als daarbuiten, niet mogelijk vanwege het geldende wettelijk verbod (moratorium) op xeno-transplantatie. Ook de extracorporale leverperfusie met een dierlijk orgaan moet daartoe namelijk worden gerekend (WBMV02).

3.3.2 *Artificiële therapie*

Bij kunstmatige leverondersteuning wordt gebruik gemaakt van kunststofmembranen die het bloed moeten zuiveren en ontdoen van giftige stoffen (detoxificatie). Deze technieken vertonen gelijkenis met bestaande methoden voor nierfunctievervangende therapie, zoals hemodialyse. Een reeks van ondersteuningsmethoden is de afgelopen jaren ontwikkeld en toegepast. Deze worden hierna kort beschreven.

Hemodialyse

In de jaren '70 is conventionele hemodialyse met een hoogdoorlaatbaar membraan (van polyacrylonitriël) in een klinisch onderzoek toegepast bij 41 patiënten met acuut leverfalen (Den78). Aanvankelijk herstelde bij 44 procent van hen het bewustzijn volledig; bij 18 procent was gedeeltelijke verbetering zichtbaar. De overleving op termijn bij deze patiënten was echter slechts 22 procent. In een latere gecontroleerde vergelijking met 122 patiënten bij wie het bloed niet kunstmatig werd gezuiverd, bleek de overleving eveneens 22 procent. Daaruit werd de conclusie getrokken dat de hemodialyse de overleving niet positief beïnvloedde (McL99). Andere onderzoeken bevestigden deze resultaten en lieten daarbij zien dat deze methode veel bijwerkingen kent (Wil77). Ook meer recent onderzoek liet teleurstellende resultaten zien (Mut93).

Koolstof hemoperfusie

Bij deze methode wordt het bloed van de patiënt door een kolom met koolstofpartikels geleid. Gepubliceerd zijn de uitkomsten van een vergelijkende klinische studie, waarbij 39 patiënten vijf uur per dag behandeld werden met koolstof-hemoperfusie en 36 patiënten tien uur per dag (Ogr88). Alle patiënten verkeerden in een stadium III levercoma. De overleving bleek in beide groepen gelijk (rond 50 procent). Daarnaast werden patiënten die tien uur met perfusie waren behandeld, vergeleken met patiënten die geen perfusie kregen. Beide groepen verkeerden in een stadium IV levercoma. Ook in deze groepen was de overleving nagenoeg gelijk (35 tegen 39 procent). De conclusie was dan ook dat koolstof-hemoperfusie niet leidt tot een toename van de overleving. Inmiddels wordt de methode voor deze groep patiënten niet meer toegepast.

Plasmaferese

Bij plasmaferese wordt het eigen plasma van de patiënt vervangen door nieuw plasma. Op deze wijze worden giftige producten die zich in het plasma bevinden uit het lichaam

verwijderd (McI99). Over de toepassing van deze methode is slechts mondjesmaat gepubliceerd, en het onderzoek is meest van matige kwaliteit (Soe91). Uitkomsten van een (niet-gerandomiseerd) onderzoek suggereerden een zeker overlevingsvoordeel voor een met plasmaferese behandelde groep patiënten tegenover een onbehandelde groep (34 tegen 14 procent overleving). Dit overlevingsvoordeel is op zich echter te gering om van een effectieve methode te spreken (Soe91, Yam87). Een praktisch probleem is nog dat voor toepassing van deze behandeling grote hoeveelheden plasma nodig zijn (McI99).

Een tweede vorm van plasmaferese is 'hoog-volume' plasmaferese. Hierbij wordt plasma in zulke grote hoeveelheden gewisseld dat ook een deel van het vocht buiten de levercellen wordt vervangen. Dat zou moeten resulteren in een meer effectieve ontgiftiging (McI99). In een gecontroleerd klinisch onderzoek bleek de hoog-volume methode echter geen significant overlevingsvoordeel ten opzichte van 'gewone' plasmaferese op te leveren (Red73). In meer recent onderzoek werd wel een betere overleving gezien, maar dit onderzoek was methodologisch minder degelijk en betrouwbaar (Kon92, Lar94).

Hemodia-absorptie

Waar bij hemoperfusie het bloed langs een absorberende kolom met vaste stof wordt geleid, gebeurt dat bij hemodia-absorptie langs een absorberende stof in vloeibare vorm. Dit heeft als voordeel dat er een betere uitwisseling van stoffen mogelijk is, doordat de vloeistof continu wordt verversd. Bloed en absorberende vloeistof zijn verder in compartimenten gescheiden door een membraan en staan dus niet in direct contact met elkaar, wat de kans op ongunstige bijwerkingen (stollingsproblemen) vermindert (McI99). Een nieuwe ontwikkeling in dit systeem is de toepassing van een membraan van cellulose dat geen reacties van bloed tegen het membraan opwekt (het BioLogic-DTTM systeem). Het membraan wordt toegepast in combinatie met een koolstofoplossing en een ionenwisselaar. Een eerste onderzoek met 15 patiënten liet hoopgevende resultaten zien (Ash92). In een drietal gerandomiseerde onderzoeken kon echter nog geen significant betere overleving met hemodia-absorptie worden aangetoond ten opzichte van conventionele behandeling (Hug94, Ell99, Kra01, Maz97). Ook trad geen merkbare verbetering in het levercoma op. Deze resultaten zijn mogelijk ongunstig beïnvloed door de kleine aantallen patiënten en het feit dat de onderliggende oorzaak van het leverfalen in beide groepen niet identiek was.

Gecombineerde behandeling

Bovenstaande behandelmethoden zijn zowel afzonderlijk als in combinatie toegepast, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Een voorbeeld is de combinatie van plasmaferese en hemofiltratie (hemodialyse met een filter dat ook kleine moleculen kan verwijderen), en de combinatie van hemodiafiltratie en hoog-volume plasmaferese (Mat94, Yos96). Recent werd ook een combinatie van plasmavervanging met hemoperfusie onder de loep genomen (He00). Het wachten is echter nog op goed opgezette gecontroleerde en gerandomiseerde klinische studies naar toepassing van deze combinaties.

3.4 Conclusie

Ondanks het scala van genoemde therapeutische mogelijkheden blijft de sterfte aan leverfalen nog steeds hoog. De behandeling van acuut leverfalen, met welke therapie ook, is steeds gericht op de stabilisering van de conditie van de patiënt in afwachting van het moment dat ofwel de eigen leverfunctie herstelt (*bridge-to-recovery*), ofwel er spoedig een donorlever voor transplantatie beschikbaar zal zijn (*bridge-to-transplant*). Overbrugging is hoe dan ook het sleutelwoord. Vanuit dit perspectief is er grote behoefte aan ondersteunende therapie bij leverfalen. Ten eerste om het regeneratievermogen van de eigen lever te benutten (de lever kan nog herstellen bij een werkzaam levercelvolume van 25 procent), en ten tweede om de functie van andere organen die door de zieke lever zijn aangetast te helpen herstellen (hersenen, nieren, longen en cardiovasculair systeem) (Jal02).

De effectiviteit van deze ondersteunende behandelingen kan worden beoordeeld naar de mate waarin verbetering optreedt in de talrijke complicaties bij leverfalen:

- levercoma (hepatische encefalopathie)
- verhoogde intracraniële druk door vochtophoping (hersenoedeem)
- hemodynamische dysfunctie en instabiliteit (portale hypertensie, onvoldoende doorstroming in hersenen en nieren)
- nierfunctie stoornissen (hepatorenaal syndroom)
- longfalen (hepatopulmonaal syndroom)
- verstoorde synthesefunctie (stollingsstoornissen, bloedingen)
- intrahepatische galstuwing (cholestase).

Over de nieuwe vormen van ondersteunende therapie die op dit moment worden ontwikkeld gaan de volgende hoofdstukken.

Leverondersteuning met een bioartificiële lever

De ontwikkeling van een adequate ondersteuning voor acuut leverfalen is een moeilijke opgave: dat maakt de beschrijving van de pogingen in het vorige hoofdstuk wel duidelijk. De functie van de lever is veel minder gemakkelijk te vervangen dan die van bijvoorbeeld de nier. Dit heeft vooral te maken met de complexe werking en functies van de lever. Waar de nieren vooral relatief kleine wateroplosbare stoffen klaren (een proces dat relatief eenvoudig kunstmatig is na te bootsen), verwijdert de lever vooral grotere eiwitgebonden stoffen. Dit vereist een andere benadering en een andere techniek. Daarbij heeft de lever ook een belangrijke functie bij het synthetiseren van stoffen als hormonen en stollingsfactoren. Deze functie is niet eenvoudig op kunstmatige wijze te vervangen.

Twee nieuwe methoden worden op dit moment ontwikkeld: de bioartificiële lever (BAL), een kunstmatige lever waarin dierlijke cellen worden gebruikt, en de albuminedialyse (MARS). In dit hoofdstuk wordt ingegaan op de werking van verschillende typen bioartificiële lever en de eerste ervaringen daarmee. Het onderzoek op dit terrein is beperkt, en de toepassing wordt op dit moment beperkt door het wettelijke verbod op klinisch onderzoek en toepassing van xenotransplantatie. In hoofdstuk 5 staat de albuminedialyse centraal. Met deze techniek is inmiddels ruimer ervaring opgedaan.

4.1 Technologie

Bij gebruik van een bioartificiële lever worden levercellen, al dan niet in combinatie met een membraan, in een eenheid (de bioreactor) gebracht. Het bloed of het plasma van de

patiënt wordt buiten het lichaam langs deze levercellen (door de bioreactor) geleid. Met deze extracorporele methode kan niet alleen de ontgiftende functie van de lever wordt ondersteund, maar wordt ook de synthesefunctie vervangen (Bai01, Hug96). De uitkomst van deze behandeling kan tweërlei zijn: de eigen leverfunctie kan herstellen (*bridge-to-recovery*) of de falende lever wordt ondersteund totdat transplantatie plaatsvindt (*bridge-to-transplant*).

Bioartificiële leverondersteuning (bioartificial liver support systems - BLS) werd voor het eerst bij de mens toegepast in de jaren '80: een patiënt met leverfalen als gevolg van kanker werd behandeld met een kunstmembraan met daarop levercellen van een konijn. De neurologische toestand van de patiënt verbeterde en leverherstel volgde (Mar89, Mat87). In de jaren hierna zijn diverse typen BLS in klinische experimenten getest (All01, Dem95). Ze verschillen onderling voor wat betreft het soort levercel en het type bioreactor.

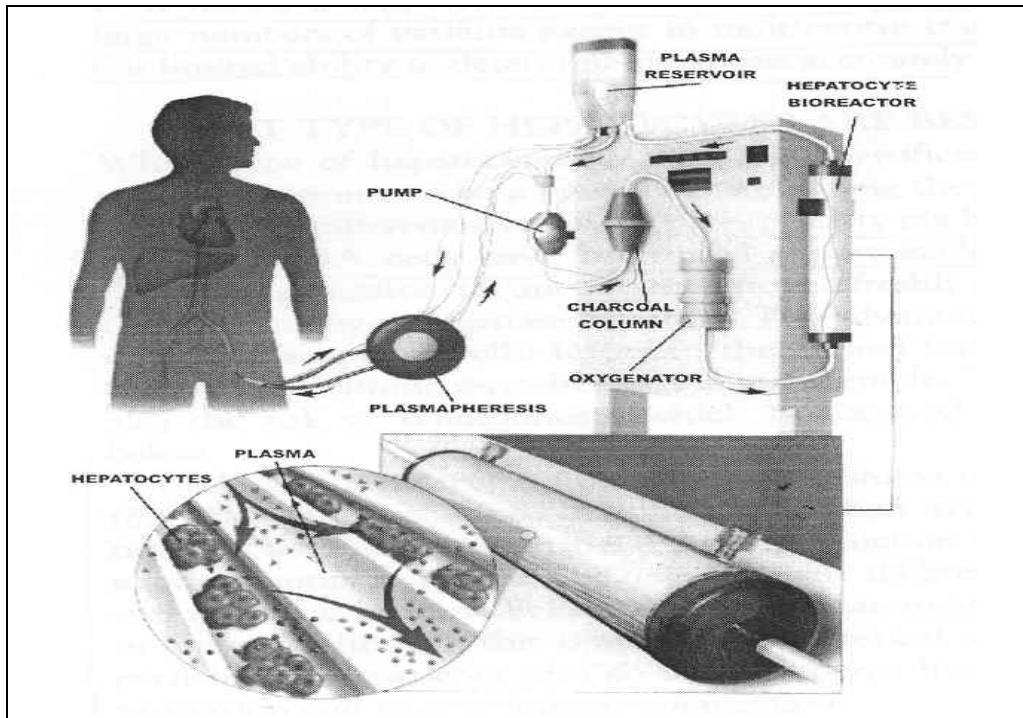
4.2 Toegepaste systemen

Welke typen bioartificiële levers of BLS zijn al in gebruik en wat zijn daarmee de ervaringen? Hieronder volgt een beknopt overzicht op basis van de beschikbare wetenschappelijke kennis.

4.2.1 *HepatAssist™ bioartificiële lever*

Bij dit type BLS wordt het bloed van de patiënt eerst gescheiden in plasma en cellen. Het plasma stroomt vervolgens via een reservoir door een koolstofkolom, langs een verwarmingselement en een oxygenator die het plasma van zuurstof voorziet (Roz93). Vervolgens wordt dit plasma door de bioreactor geleid die bestaat uit dunne holle vezels met een totale oppervlakte van 1,5m². Tussen de vezels bevinden zich bevroren varkens levercellen (circa 30 gram) (Pal00). Het plasma wordt langs de buitenkant van de vezels geleid en uiteindelijk weer toegevoegd aan de bloedcellen en aan de patiënt teruggegeven. Een behandeling duurt ongeveer 6 uur (Det99, Sam02). De werking van dit systeem is schematisch weergegeven in Figuur 1.

De eerste ervaringen met de HepatAssist bij patiënten met acuut leverfalen lieten verlaagde serum ammoniak en bilirubine-spiegels zien, een verbetering van de neurologische toestand en een verminderde intracraniele druk (Ich97, Dem95, Wat97, Ste01). Patiënten konden worden gestabiliseerd totdat transplantatie mogelijk was (Roz94, Wat97). Het is echter, bij gebrek aan een controlegroep, niet mogelijk vast te stellen in hoeverre de overleving het gevolg is van de BLS-behandeling zelf, of van de uitgebreide ervaring van het transplantatieteam. Verder is het niet geheel duidelijk of de detoxificatie het resultaat is van de koolstoffiltratie of van de blootstelling aan de varkenscellen



Figuur 1 Werkingsprincipe HepatAssist.

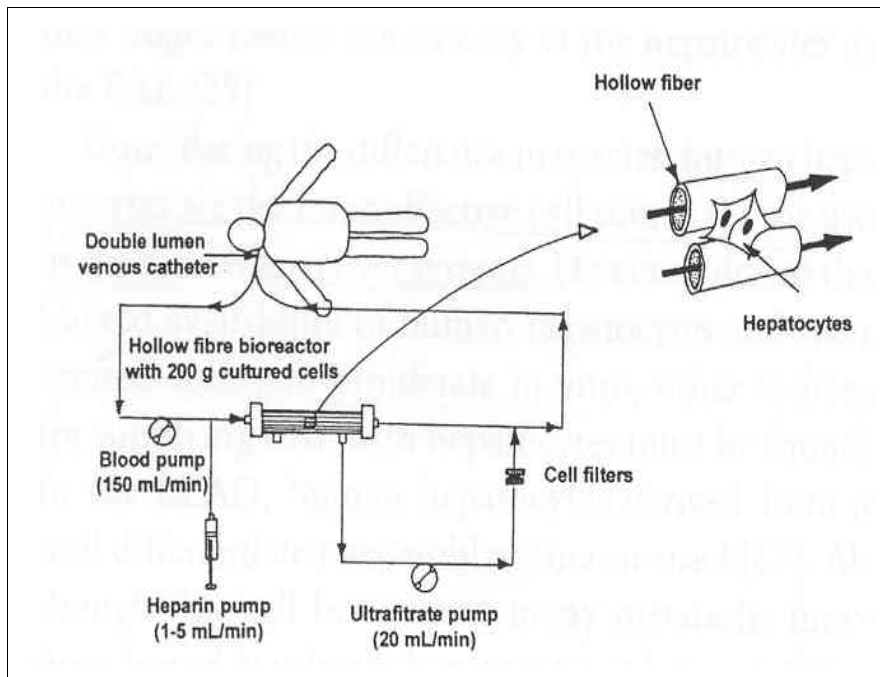
(Ila99). Een meer uitgebreid fase II/III gerandomiseerd onderzoek is thans gaande in de VS (Fou00).

4.2.2 ELAD Extracorporeal Liver Assist Device/Hepatix™

In dit systeem wordt het bloed niet gescheiden in plasma en cellen, maar wordt het onbewerkte bloed door de bioreactor geleid (Sus92). Daarom krijgen de te behandelen patiënten vooraf antistollingsmedicatie. Het systeem maakt gebruik van onsterfelijk gemaakte menselijke tumorcellijnen (afkomstig van hepatoblastoom) in een bioreactor met holle vezels. Twee bioreactoren worden achter elkaar geschakeld waardoor een levercelmassa van 400 gram wordt bereikt. In dit systeem is een filter geplaatst dat moet voorkomen dat levercellen met het bloed van de patiënt worden meegevoerd (Gis94). De patiënt wordt net zolang behandeld totdat effect is bereikt.

De werking van dit systeem is schematisch weergegeven in Figuur 2.

In enkele gerandomiseerde trials kon, ondanks een zekere verbetering in het galactose eliminatie-vermogen (GEC - een maat voor levercelfunctie), geen significant overle-



Figuur 2 Werkingsprincipe ELAD.

vingsvoordeel of verbeterde kans op transplantatie worden aangetoond (Bai01, Dav01, Ell96, Hug96, Sus94, Sor99).

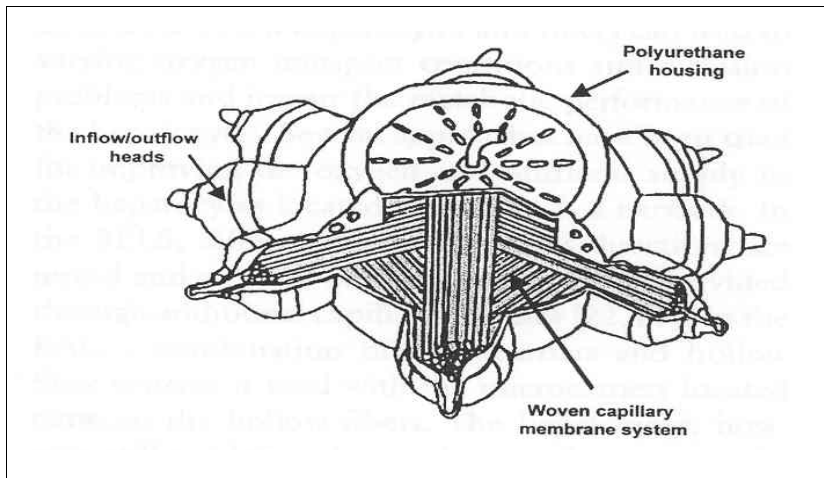
4.2.3 BLSS (Bioartificial Liver Support System/Excorp Medical)

Evenals in de ELAD vindt ook in de BLSS geen plasmasecheiding plaats, maar wordt het bloed door de bioreactor geleid. De te behandelen patiënten krijgen daarom vooraf anti-stollingmedicatie. De BLSS bestaat net als de ELAD uit een verwarmingselement, een oxygenator en een bioreactor, waarin holle vezels met verse varkens levercellen. Het bloed wordt direct aan de patiënt teruggegeven. Een behandeling duurt ongeveer 12 uur (Maz01, Pat99).

4.2.4 BELS (Berlin Extracorporeal Liver Support System)

In dit type BLS wordt alleen het plasma door de bioreactor geleid. Deze bioreactor bestaat uit drie bundels holle vezels met onafhankelijke capillaire membraamsystemen: één set voor het plasma, één voor de voeding van de levercellen en één voor de zuurstofvoorziening. Het systeem bevat circa 600 gram verse varkens-levercellen die zich rondom de capillaire membranen bevinden (Ger97).

In Figuur 3 is de opbouw en werking van de BELS schematisch weergegeven.



Figuur 3 Werkingsprincipe BELS. (bron: Cha98)

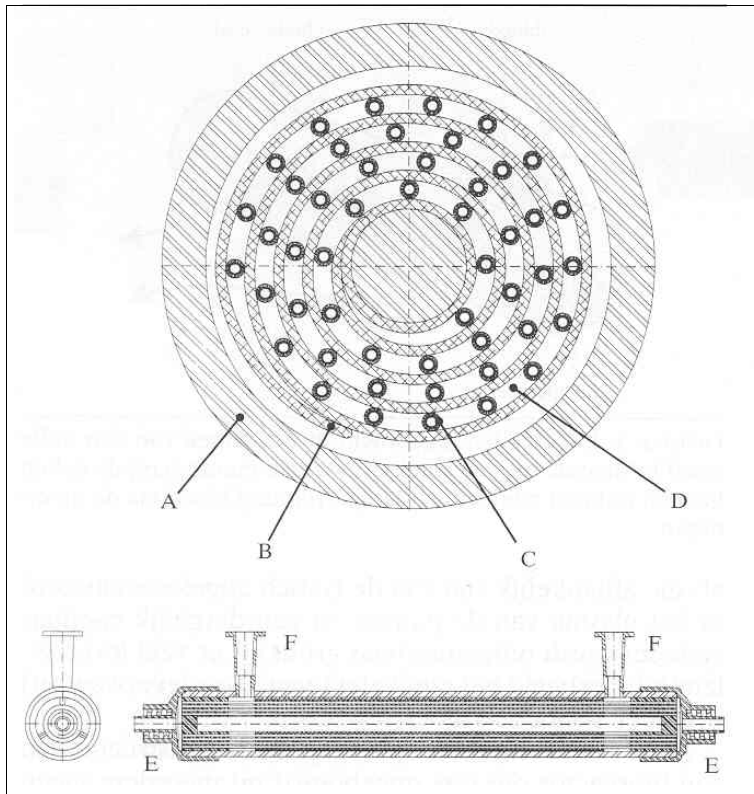
Recente publicaties maken melding van een zekere reductie van het serum bilirubine en van hemodynamische stabilisatie door toepassing van BELS. Het systeem is tot nu toe echter niet in staat gebleken het beloop en de uitkomst van het leverfalen in gunstige zin te beïnvloeden (Sau01, Pat01).

4.2.5 AMC-BAL (*Academisch Medisch Centrum – Bioartificiële Lever*)

In de BAL vindt plasmascheiding plaats. Dit plasma wordt vervolgens door de bioreactor geleid waarin zich verse varkens-levercellen bevinden die zich als groepjes van cellen aan een opgerolde polyester mat hebben gehecht (Fle97, Cha98). In de ruimtes van de opgerolde mat bevinden zich capillairen waardoor zuurstof stroomt. Hierdoor worden de levercellen voorzien van zuurstof en ontdaan van koolstofdioxide. Het geheel is geplaatst in een gesloten huls met in- en uitgangen: één voor de zuurstofvoorziening van de bioreactor en één voor de plasmastroom. Bij dit systeem is er direct contact tussen het bloedplasma en de levercellen. Het plasma passeert een filter voordat het met de bloedcellen van de patiënt wordt herenigd; dit om te voorkomen dat levercellen met het bloed in de patiënt terechtkomen. De BAL kan extracorporeel worden toegepast als onderdeel van een plasmaferesecircuit.

De werking van dit systeem is schematisch weergegeven in de figuren 4 en 5.

Met dit type BAL zijn vooralsnog vooral *in vitro* onderzoeken verricht (Cha98, Fle97a). Verder zijn de eerste experimentele *in vivo* onderzoeken met proefdieren uitgevoerd. Bij

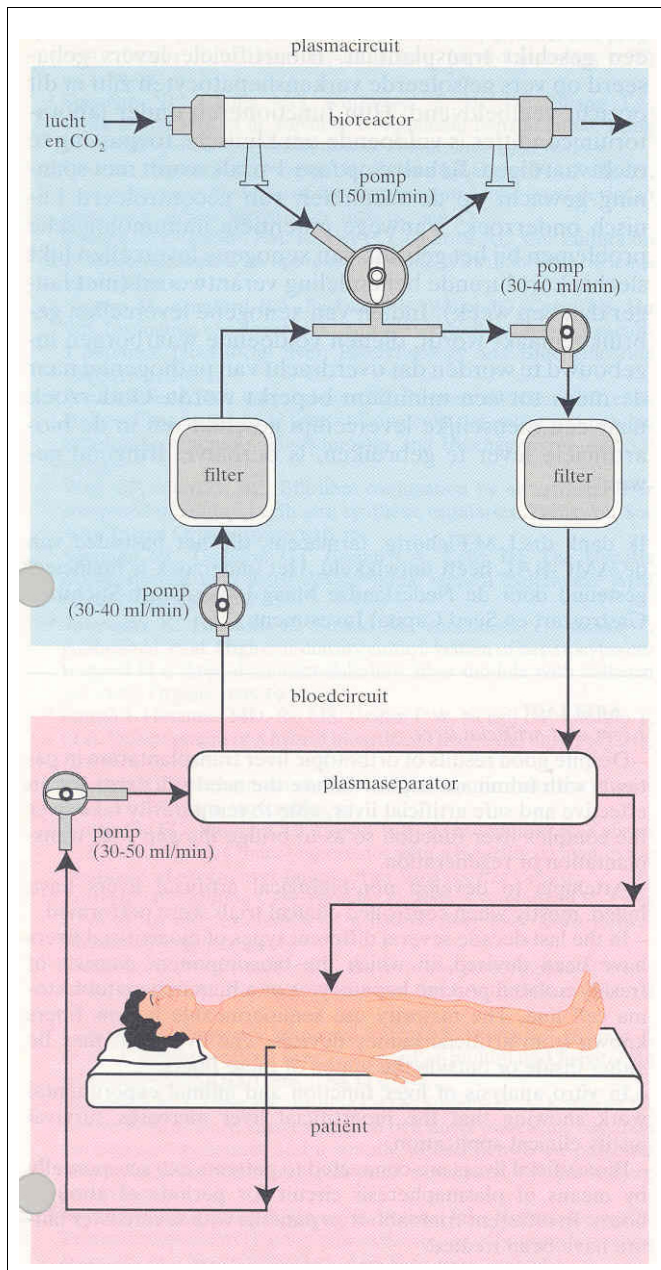


Figuur 4 Doorsnede en opbouw AMC-BAL. (bron: Cha98)

ratten en varkens met volledige ischemie van de lever kon de AMC-BAL de overleving aanzienlijk verlengen (Fle97b). Een eerste klinische studie bij 14 patiënten met acuut leverfalen (verricht in Italië, vanwege het in Nederland geldende verbod op xenotransplantatie) was hoopgevend (Ker04).

4.2.6 Conclusies

De bioartificiële systemen voor ondersteuning van de lever bevinden zich nog in een experimenteel stadium en de klinische ervaringen ermee zijn nog gering (Hay01). Systematisch en gecontroleerd onderzoek naar de effectiviteit ervan is nog zeer beperkt. Een realistische analyse van de waarde van deze systemen is op dit moment dan ook niet mogelijk (Fou00). Hieronder volgen enkele conclusies op basis van de beperkte kennis en ervaring.



Figuur 5 Schema extracorporeel circuit BAL-behandeling. (bron: Cha98)

Toepassingsmogelijkheden

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met een bioartificiële lever kan dienen als overbrugging naar een levertransplantatie bij sommige patiënten met acuut leverfalen, met

name de *acute-on-chronic* vorm (Kja03, Ye95). Bij enkele patiënten heeft de eigen lever zich bovendien hersteld. De beschikbare onderzoeksresultaten laten echter geen conclusie toe over de mogelijke overlevingswinst van (de diverse typen van) BLS-behandeling.

Een ander mogelijk toepassingsgebied is dat bij chronische patiënten, en patiënten voor wie transplantatie geen therapeutische optie is. Bij hen kan periodieke BLS-behandeling met name de kwaliteit van leven verbeteren (Fou00).

Problemen

Duidelijk is al wel dat de toepassing van de bioartificiële lever praktische problemen kent, zoals de beperkte houdbaarheid van cellen, de voorbereidingstijd voor het gereedmaken van de kunstlever voor gebruik, en het feit dat voor elke behandelingssessie een nieuwe kunstlever (bioreactor) nodig is (Cha98, McL99). Dit brengt relatief hoge kosten met zich mee.

Een ander, nog onopgelost probleem zijn de mogelijke risico's van de toepassing van bioartificiële levers. Zo kunnen bij langdurige toepassing immunologische afweerreacties van de patiënt tegen de cellen in de bioreactor optreden (Baq97, Baq99). Ook bestaat de kans op introductie van cellen uit de bioreactor bij de patiënt, wat wellicht tot ontstaan van tumoren kan leiden (Str02). Het grootste probleem vormt echter de mogelijke overdracht van dierlijke retrovirussen (*porcine endogenous retrovirus* - PERV) van het als brondier gebruikte varken naar de mens (Ye94). Dit kan een gevaar opleveren voor de patiënt, maar mogelijk ook voor anderen (bij eventuele overdracht tussen mensen) en dus voor de volksgezondheid (Mar98, Pat97). De kans op zulke gebeurtenissen en de mogelijke gevolgen ervan zijn nu niet goed vast te stellen (Par99, Fal01). Het lijkt er overigens op dat de in sommige typen kunstlever gebruikte membranen in staat zijn overdracht van PERV te voorkomen (Pit99, Kud02).

Vanwege de bestaande onzekerheid is de klinische toepassing van de bioartificiële lever thans vrijwel overal ter wereld stopgezet, omdat deze valt onder de wet- en regelgeving op de xenotransplantatie. Ook in Nederland is een moratorium op de toepassing van xenotransplantatie van kracht. Een verdere evaluatie van de effectiviteit van de bioartificiële lever is op dit moment dan ook niet goed mogelijk.

Leverondersteuning door albuminedialyse (MARS)

Albuminedialyse is ruim tien jaar geleden ontwikkeld en sindsdien bij enkele duizenden patiënten toegepast. Over de resultaten ervan is veel meer bekend dan over die van de bioartificiële lever. Dit hoofdstuk gaat in op de werking van deze vorm van dialyse en op de resultaten van onderzoek en behandeling.

5.1 Technologie

De primaire functies van de lever zijn proteïnesynthese, ontgiftig, regulatie van vitale processen, zoals de energiehuishouding, en de afweerfuncties. De hedendaagse intensive care geneeskunde is in staat de synthesefunctie en de regulatiefunctie grotendeels over te nemen of te ondersteunen, zij het echter voor korte tijd. Ondersteuning van de selectieve ongiftingsfunctie (detoxificatie) blijkt echter moeilijk. Eerder toegepaste methoden, zoals hemodialyse, hemofiltratie, plasmaferese en koolstofhemoperfusie, verwijderen voornamelijk de watergebonden stoffen (ammoniak en lactaat) en in veel mindere mate de eiwitgebonden stoffen (zoals galzuur) die zich in het bloed ophopen.

De albuminedialyse is nu juist ontwikkeld om op selectieve wijze kleine en middelgrote moleculen (zoals toxinen) uit het bloed te verwijderen. Deze stoffen zijn dikwijls aan dragermoleculen gebonden, wat selectieve verwijdering bemoeilijkt. Bij leverfalen stapelen albuminegebonden toxinen zich in het bloed op, omdat de lever het bloed niet langer efficiënt ontgift. Albuminedialyse combineert het principe van diffusie (in de vorm van dialyse in een extracorporaal circuit), met technieken voor filtratie en adsorptie, om toxinen uit het bloed van de leverpatiënt te elimineren.

Doel van albuminedialyse is ondersteuning van de lever door middel van detoxificatie, totdat deze in staat is spontaan te herstellen (*bridge-to-recovery*), of een overbrugging te bieden naar transplantatie (*bridge-to-transplant*). Op dit moment zijn een drietal systemen voor albuminedialyse ontwikkeld en beschikbaar.

Single-pass albumine dialyse (SPAD)

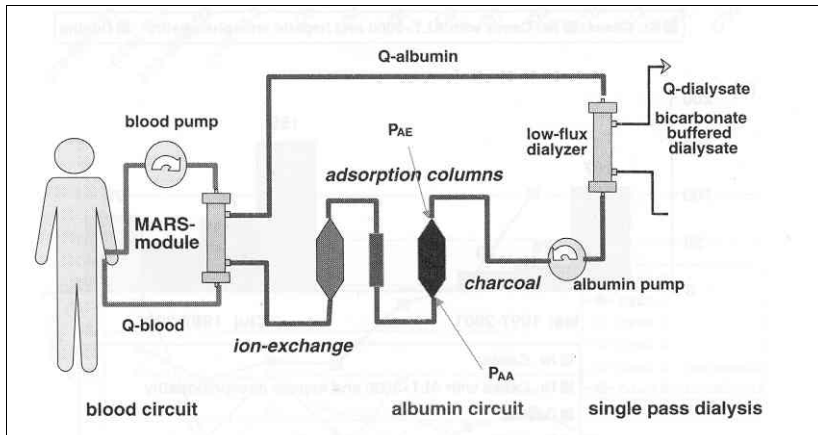
SPAD is gebaseerd op het systeem van continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD), waarbij het bloed van de patiënt langs een membraan (kunstnier) wordt geleid, aan de andere kant waarvan zich een vloeistof (dialysaat) bevindt, die in tegengestelde richting stroomt. Door het principe van diffusie passeren de toxische stoffen in het bloed het membraan en worden deze door het dialysaat afgevoerd.

In SPAD is aan het dialysaat ook albumine (4,4%) toegevoegd, waardoor de eiwitgebonden toxische stoffen zich hieraan kunnen binden en uit het bloed worden verwijderd. Het dialysaat met de opgenomen toxinen wordt na elke circulatie door het dialysemembraan verwijderd en ververs (Kre95, Kre99). Gegeven het beperkte volume en de lage stroomsnelheid van het dialysaat door het dialysefilter, is de werkzaamheid van SPAD (effectieve toxine-eliminatie) vrij gering (Rif03). Dit systeem heeft hierdoor geen brede toepassing gekregen.

MARS™

Het MARS™-systeem (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) is een mechanisch detoxificatiesysteem dat in een situatie van acuut of *acute-on-chronic* leverfalen de lever kan ondersteunen. Net als bij SPAD, is dit systeem gebaseerd op een extracorporaal dialysecircuit, waarbij door middel van albuminedialyse zowel de in water oplosbare toxinen (zoals bij nierdialyse), als de sterk aan albumine gebonden toxinen uit het bloed van patiënten met leverinsufficiëntie worden verwijderd. Echter bij het MARS-systeem wordt het dialysaat, nadat het dialysefilter is gepasseerd en de toxinen zich aan het albumine hebben gebonden, niet verwijderd en ververs. Het gebruikte dialysaat wordt door een koolstofkolom en langs een ionenwisselaar geleid, waardoor het albumine in het dialysaat continu gezuiverd wordt (regeneratie) voordat het opnieuw langs het membraan stroomt (recirculatie circuit). Op deze wijze wordt een effectieve verwijdering van toxinen uit het bloed (detoxificatie) bij de patiënt met leverfalen bereikt (Sta99).

Met het MARS-systeem zijn de afgelopen tien jaar bijna 3500 patiënten behandeld voor diverse vormen van leverfalen.



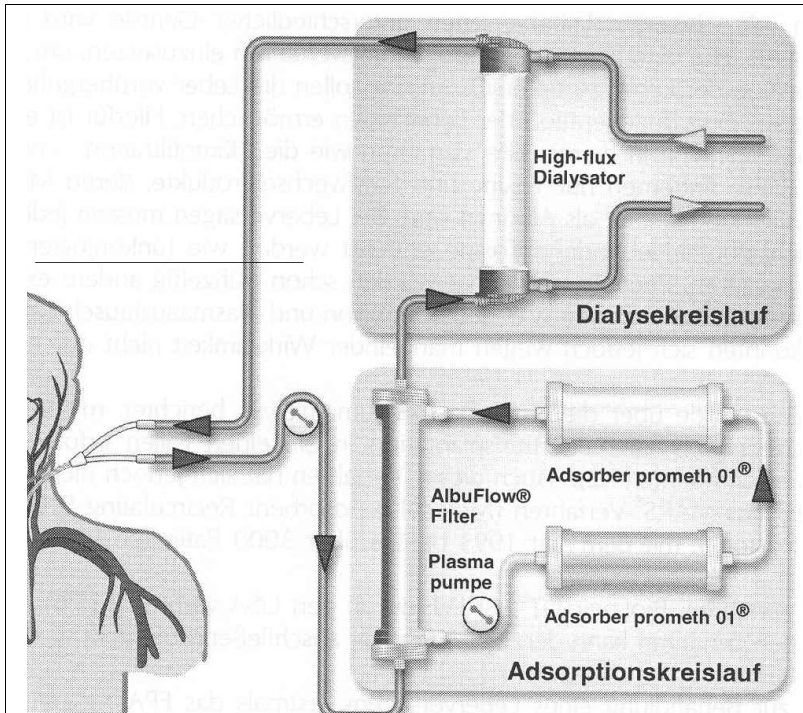
Figuur 6 Werkingsprincipe MARS-systeem.

In bovenstaande figuur wordt het werkingsprincipe van het MARS-systeem schematisch weergegeven.

De behandelingen worden gewoonlijk in een schema van 4 tot 6 uur per dag uitgevoerd, gedurende meerdere dagen, maar er kan ook gedurende 24 uur continu worden behandeld.

Prometheus™ systeem

In 1998 is een nieuw type albuminedialyse geïntroduceerd, dat gebruik maakt van gefractioneerde plasmaseparatie en adsorptie (*fractionated plasma separation and adsorption* - FPSA). Bij FPSA wordt het eigen albumine in het bloed van de patiënt in een filter gescheiden van andere componenten (cellen, plaatjes en fibrinogeen). Het gefilterde albumine-rijke plasma wordt vervolgens door een adsorptie-eenheid geleid, waarbij de albuminegebonden toxinen in direct contact komen met een sterk absorberend materiaal en worden verwijderd. Het gezuiverde plasma kan dan weer aan het bloed worden toegevoegd. Dit principe is toegepast in een nieuwe methode voor albumine-dialyse: het Prometheus™ systeem. Dit (inmiddels commercieel verkrijgbare) systeem bouwt voort op het werkingsprincipe van MARS, door de combinatie van een albumine recirculatiesysteem voor de verwijdering van albumine-gebonden toxinen, en een hemodialysesysteem voor de water-gebonden stoffen. Er wordt echter gebruik gemaakt van het eigen albumine van de patiënt, zodat geen humaan albumine hoeft te worden toegevoegd. Een tweede verschil is dat de toxinen niet uit het plasma worden verwijderd door middel van diffusie, maar door directe adsorptie (FPSA). Deze methode



Figuur 7 Functioneringsprincipe van het Prometheus™ systeem.

van detoxificatie lijkt, op basis van eerste klinische experimenten, veilig en effectief (Fal99, Kra03, Rif03, Str98, Str99, Web02).

In bovenstaand figuur wordt de werking van dit systeem schematisch weergegeven.

Bij een eerste groep van 12 patiënten met acuut en *acute-on-chronic* leverfalen werden deze in sessies van 4 tot 6 uur, gedurende twee achtereenvolgende dagen behandeld (Rif03).

5.2 Aard van het klinisch onderzoek

Behandeling met albuminedialyse kan toegepast worden bij patiënten met acuut en gedecompenseerd chronisch leverfalen, en dient daarbij uiteenlopende doelen.

- ondersteuning en overbrugging naar herstel (regeneratie) van de eigen lever (*bridge-to-recovery*)
- ondersteuning en overbrugging naar levertransplantatie (*bridge-to-transplant*)
- ondersteuning bij niet-functioneren van een donorlever na transplantatie (*graft dysfunction of primary non-function*)

- ondersteuning na ingrijpende leverchirurgie (resectie)
- voorkómen van multi-orgaanfalen
- *rescue*-therapie bij overdosis/vergiftiging met geneesmiddelen
- verlichten van onbehandelbare jeuk bij chronische galstuwning.

Klinisch onderzoek met MARS™

In de praktijk zijn tot nu toe patiënten vrijwel uitsluitend met het MARS-systeem behandeld. De aantallen patiënten bij wie klinische ervaring is opgedaan met het SPAD of het Prometheus™ systeem zijn nog zeer gering. Om deze reden zullen hierna uitsluitend de resultaten van behandeling met het MARS-systeem worden besproken

Tot begin 2004 zijn wereldwijd naar schatting rond 3500 patiënten met het MARS systeem behandeld voor uiteenlopende aandoeningen, waarvan de belangrijkste zijn:

- acute decompensatie bij chronische leverziekte (*acute-on-chronic* leverfalen), soms gepaard gaande met hepatorenaal syndroom
- acuut leverfalen
- vergiftiging van verschillende aard
- transplantaatfalen na transplantatie
- galstuwning als gevolg van medicijn-overdosis (cholestase)
- multi-orgaanfalen
- therapie-resistente jeuk (pruritus) bij cholestatische leverziekte.

Typen onderzoek

Om de klinische resultaten van MARS behandeling op hun effectiviteit en wetenschappelijke merites te kunnen beoordelen, dienen met name de uitkomsten van prospectief, liefst gerandomiseerd onderzoek onder de loep genomen te worden, waarbij patiëntkenmerken, controlegroepen, in- en exclusiecriteria en uitkomstmaten helder en eenduidig gedefinieerd moeten zijn. Het merendeel van de MARS-behandelingen betreft echter kleine patiëntenseries, met uiteenlopende aandoeningen, in een niet-prospectieve, niet-gerandomiseerde onderzoeksopzet, en vaak ook zonder controlegroep. Dit maakt de beoordeling en interpretatie van de uitkomsten van de MARS behandeling buitengewoon moeilijk. Door deze beperkingen konden veel van deze gegevens dan ook niet in een primaire effect-analyse betrokken worden. Deze kleine patiëntenseries zijn wel opgenomen in een internationale case registry van MARS-behandelingen (Ste02).

Uiteindelijk waren voor de beoordeling van de klinische effectiviteit van MARS de resultaten beschikbaar van een tweetal afgeronde gerandomiseerde onderzoeken, en daarnaast de uitkomsten van een aantal exploratieve studies. In die studies konden de met MARS behandelde patiënten worden vergeleken met historische controles: patiën-

Tabel 2 Overzicht klinisch onderzoek MARS behandeling.

| auteur | N= patiënten | Oorzaak leverfalen | Type onderzoek | uitkomstmaat |
|--|-----------------|--|---|--|
| <i>gerandomiseerd</i> | | | | |
| Mitzner ea. (2000) | 13 | Acute-on-chronic met hepatorenaal syndroom | gerandomiseerd | Patiëntoverleving na 30 dagen |
| Heemann ea. (2002) | 24 | Acute-on-chronic | gerandomiseerd | Patiëntoverleving na 30 dagen |
| <i>niet-gerandomiseerd, prospectief of retrospectief, beschrijvend</i> | | | | |
| Stange ea. (1999) | 13 | Acute-on-chronic | Beschrijvend (case series), prospectief | Verbetering levercoma |
| Stange ea. (2000) | 26 | Acute-on-chronic met cholestase | Beschrijvend (case series), retrospectieve cohortstudie | Verbetering levercoma |
| Sorkine ea. (2001) | 8 | Acute-on-chronic | Beschrijvend (case series), prospectief | Verbetering levercoma |
| Lamesch ea. (2001) | 17 | Acute-on-chronic, acuut leverfalen, transplantaatfalen en na leverresectie | Beschrijvend (case series), geen controles | Veiligheid behandeling, verbetering levercoma |
| Awad ea. (2001) | 9 | Acute-on-chronic, acuut leverfalen | Beschrijvend (case series), prospectief | Veiligheid behandeling, verbetering levercoma |
| Novelli ea. (2001) | 10 | Acuut leverfalen, transplantaatfalen | Beschrijvend (case series) | Verbetering levercoma |
| Mitzner ea. (2001) | 8 | Acute-on-chronic met hepatorenaal syndroom | Beschrijvend (case series) | Verbetering levercoma |
| Mullhaupt ea. (2002) | 6 | Acute-on-chronic, na leverresectie | Beschrijvend (case series), prospectief | Verbetering levercoma |
| Zhou ea. (2002) | 25 | Acute-on-chronic | Beschrijvend (case series), retrospectief | Reductie serum bilirubine en ammonia spiegels |
| Wilmer ea. (2002) | 13 | Acute-on-chronic, acuut leverfalen | Beschrijvend (case series) | Verbetering levercoma, reductie bilirubinespiegels |
| Abraham ea. (2001) | 3 | Acute-on-chronic | Beschrijvend (case series) | Verbetering levercoma |
| Schachschal ea. (2002) | 7 | Acute-on-chronic met cholestase | Beschrijvend (case series) | Verbetering biochemische waarden |
| Hessel ea. (2002) | 62 | Acute-on-chronic | Retrospectief gemaachte controlegroep | Beoordeling kosten en effecten van MARS |
| <i>case series opgenomen in Int. MARS Registry</i> | | | | |
| Steiner ea. (2002) | 99 | Acute-on-chronic | Beschrijvend (case series Int. MARS Registry) | Verbetering levercoma, bilirubinespiegels |
| Steiner ea. (2002) | 38 | Acuut leverfalen | Beschrijvend (case series Int. MARS Registry) | Verbetering levercoma, patiëntoverleving |
| Steiner ea. (2002) | 27 | Primair transplantaatfalen | Beschrijvend (case series Int. MARS Registry) | Verbetering levercoma, patiëntoverleving |
| Koivusalo ea. (2003) | 5 | paracetamol overdosis | Beschrijvend | leverregeneratie |

ten die behandeld waren met een standaard/conventionele therapie. Een beoordeling van de klinische effectiviteit van MARS-behandeling is voornamelijk op de uitkomsten van dit onderzoek gebaseerd.

In de komende jaren (rond 2005) kunnen de resultaten verwacht worden van een tweetal inmiddels in gang gezette gerandomiseerde multicentre trials (in Europa en VS).

De meeste gepubliceerde onderzoeken met kleine aantallen patiënten (*case series*) betreffen patiënten met uiteenlopende aandoeningen. De uitkomstmaten betreffen verbetering in de neurologische status van de patiënt (levercoma), en verbetering in biochemische waarden (serum bilirubine, ammonia, ureum en creatinine). Bij een deel van deze patiënten vond leverherstel plaats en een deel kwam met succes voor een levertransplantatie in aanmerking. Van een deel van deze patiënten is de overleving 30 dagen na ontslag uit de intensive care afdeling bekend. Beoordeling van deze resultaten is echter moeilijk door de kleine aantallen per indicatie, de vaak niet eenduidig gedefinieerde uitkomstmaten, en het ontbreken van gematchte of historische controles.

Bovenstaande gerandomiseerde of gecontroleerde onderzoeken, alsmede de case series – althans voor zover hierover publicaties zijn verschenen – zijn in dit signalement betrokken. De onderzoekers en de klinische onderzoeken zijn opgesomd in tabel 2.

5.3 Resultaten

Wat is op basis van het nu gepubliceerde onderzoek bekend over de klinische effectiviteit van de MARS behandeling? Hieronder wordt de stand van wetenschap weergegeven voor de verschillende indicaties.

5.3.1 MARS bij acute-on-chronic leverfalen

Bij patiënten met levercirrose en acute decompensatie, gepaard gaande met toenemende hyperbilirubinemie, is MARS-behandeling effectief gebleken bij het selectief verwijderen van bilirubine en andere albumine-gebonden stoffen uit het bloed. Uit het gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek blijkt dat de hoeveelheid galzuren en bilirubine significant daalt na één week MARS-behandeling, in vergelijking tot de standaardbehandeling (Hee02). Ook treedt verbetering op in het levercoma (encefalopathie) en vermindert de vochtphoping in de hersenen (cerebraal oedeem), als gevolg van afname van de hoge ammoniak-spiegels. Bij de meeste patiënten was een belangrijke verbetering van de nierfunctie merkbaar, zowel als gevolg van de directe nierdialysewerking van MARS, als ten gevolge van de algemene verbetering van de hemodynamische situatie van de patiënt. Fataal multi-orgaanfalen kon daardoor worden voorkomen. Dit laatste komt tot uiting in de toename van de gemiddelde arteriële druk (MAP) in de met MARS

behandelde patiënten. Door deze verbetering van de circulatoire en nierfuncties bij de met MARS behandelde patiënten, neemt de sterfte in de acute fase significant af, in vergelijking tot de met een standaardtherapie behandelde patiënten (Kja03).

In de met MARS behandelde groep patiënten werd ook een belangrijk overlevingsvoordeel gezien ten opzichte van patiënten die conventioneel werden behandeld (92 tegen 50 procent overleving na 30 dagen). Dit was voor de onderzoekers zelfs reden om de studie voortijdig te beëindigen.

Bij patiënten met levercirrose, gepaard gaande met type I hepatorenaal syndroom (gecombineerd lever- en nierfalen), kon met MARS-behandeling een belangrijke afname van de bilirubine- en creatinine spiegels worden bereikt (na 1 tot 10 MARS-behandelingen), in vergelijking tot behandeling met hemodiafiltratie (Mit00). Bij deze patiënten lijkt MARS ook de overleving positief te beïnvloeden: eenderde van de patiënten die MARS-therapie kregen, overleefde na 30 dagen, terwijl de patiënten in de controlegroep na 7 dagen alle waren overleden.

De conclusie is dat bij patiënten met levercirrose en gedecompenseerd leverfalen (*acute-on-chronic*) de toepassing van MARS-therapie bij een deel van de patiënten de mogelijkheid biedt voor spontaan herstel (regeneratie) van de eigen lever (*bridge-to-recovery*). Voor die patiënten die weliswaar de eerste acute fase overleven, maar voor wie geen herstel van de eigen lever optreedt, kan met MARS-therapie een stabilisatie van hun conditie worden bereikt. Daardoor wordt tijd gewonnen bij het wachten op een urgente levertransplantatie (*bridge-to-transplant*). Er zijn ook goede ervaringen met MARS-therapie als overbrugging naar levertransplantatie met een stuk van de lever van een levende donor. De conditie van de patiënt op de wachtlijst kon in die gevallen worden gestabiliseerd en verbeterd (Wil03).

Ondanks deze positieve ervaringen moet de overlevingswinst die de behandeling met albuminedialyse oplevert met de nodige voorzichtigheid beoordeeld worden. In de gerandomiseerde onderzoeken is slechts systematisch gekeken naar de overleving met een termijn van 30 dagen als uitkomstmaat. In sommige patiëntenseries is ook de overleving na een of twee jaar bekeken, maar door ontbreken van een controlegroep kan de relevantie hiervan niet worden beoordeeld.

5.3.2 MARS bij acuut leverfalen

De beoordeling van de klinische effecten van MARS-behandeling bij patiënten met acuut fulminant leverfalen (*acute hepatic failure – AHF*) wordt bemoeilijkt doordat er tot op heden geen gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken zijn verricht of voltooid. Voorlopig kan daarom alleen worden beschikt over de uitkomsten van kleine patiëntenseries zonder controles. Primair doel van de toepassing van MARS-therapie bij acuut lever falen is het bereiken van spontaan herstel waardoor een transplantatie kan

worden voorkomen (*bridge-to-recovery*), dan wel – indien dat doel niet bereikt kan worden – het voorkomen van acute sterfte en stabilisatie van de patiënt om het wachten op een donorlever voor transplantatie te overbruggen (*bridge-to-transplant*).

Uit een analyse van 38 patiënten met acuut leverfalen, opgenomen in de International MARS Registry, blijkt een algehele overleving van 50 procent (Ste02). Bij 13 patiënten trad herstel van de eigen lever op (4 van hen hadden aanvankelijk een indicatie voor transplantatie), en 6 patiënten kregen na gemiddeld 8 dagen een levertransplantatie. Het gemiddelde aantal MARS-behandelingen was 4 (spreiding 1-12), en de gemiddelde duur per behandeling was 10,8 uur (spreiding 3-48 uur). De sterftereductie en overleving in deze patiënten lijkt, in vergelijking tot het gebruikelijke beloop (50 tot 90 procent sterfte zonder transplantatie), redelijk gunstig. De beoordeling wordt echter bemoeilijkt doordat de onderliggende oorzaken van het acuut leverfalen sterk uiteenlopen (paracetamol- en gif-geïnduceerd, acute virale hepatitis, fulminante ziekte van Wilson, hypoxisch leverfalen, leverdysfunctie na transplantatie et cetera). Het belangrijkste klinische effect van MARS-behandeling in deze heterogene groep patiënten was een duidelijke afname van het serumammoniak- en bilirubinegehalte, wat gepaard ging met een algehele verbetering van de neurologische toestand van de patiënt. Er trad een significante verbetering op van het levercoma, maar niet van de nierfunctie en de hemodynamische toestand.

De uitkomsten van MARS-behandeling bij een serie van 34 patiënten met acuut leverfalen in een ziekenhuis in Rome, bevestigen dit beeld (Nov02). Er kon geen significante sterftereductie worden aangetoond, maar wel duidelijke verbetering in de biochemische en neurologische toestand van de patiënten.

5.3.3 MARS bij primair transplantaatfalen en transplantaatdysfunctie

Een bijzondere categorie mensen met acuut leverfalen vormen de patiënten bij wie, na een levertransplantatie, het transplantaat nooit of met vertraging tot functioneren komt (*primary non-function* - PNF, en *delayed function* - DF). Voor de PNF-groep zal alleen een urgente re-transplantatie uitkomst kunnen bieden, terwijl voor de groep met transplantaatdysfunctie de uitkomst onzeker is: spontaan herstel of noodzaak tot re-transplantatie. Klinische ervaring met MARS-behandeling bij deze groep patiënten is beschreven door Novelli, die een serie van 15 patiënten met transplantaatdysfunctie behandelde (Nov02). Het gemiddelde aantal MARS-behandelingen per patiënt was 6,4 (spreiding 1-24), met een mediane duur van 8 uur. Bij alle patiënten trad een merkbare verbetering op van de biochemische en neurologische toestand. Uiteindelijk ondergingen 4 PNF-patiënten een re-transplantatie, terwijl 4 andere herstelden zonder re-transplantatie (ontslag uit ziekenhuis na gemiddeld 48 dagen). Van de 6 DF-patiënten overleefden en herstelden 5 zonder re-transplantatie, na een ziekenhuisverblijf van gemiddeld 55 dagen.

De onderzoekers trokken hieruit de conclusie dat de MARS-behandeling gedurende langere tijd en zonder noemenswaardige complicaties goed wordt verdragen. Ook zagen zij in de uitkomsten bij deze groep patiënten bewijs dat MARS-therapie bij transplantatiedysfunctie de noodzaak tot re-transplantatie kan beperken. Deze conclusie blijft echter, bij gebrek aan prospectief gecontroleerd onderzoek, vooralsnog speculatief.

5.3.4 MARS bij acuut leverfalen als gevolg van paracetamol-overdosis

Inname van een hoge dosis van de pijnstiller paracetamol kan in gezonde mensen ernstige leverschade veroorzaken. Een dosis van 15-25 gram kan al acuut leverfalen veroorzaken en dodelijk zijn. De risico's zijn nog verhoogd bij mensen met een bestaande leverziekte, zoals door alcoholmisbruik. De gebruikelijke behandeling start met toediening van N-acetyl-cysteïne (NAC), zo spoedig mogelijk na inname van de paracetamol. Echter, wanneer ondanks NAC-therapie leverfalen optreedt, is de prognose slecht: 90 procent van deze patiënten overlijdt, tenzij ze een levertransplantatie kunnen ondergaan (OGr89).

In een Fins onderzoek zijn vijf patiënten met een acuut leverfalen als gevolg van een overdosis paracetamol behandeld met NAC gecombineerd met MARS (Koi03). Vier van hen overleefden zonder levertransplantatie, met volledig herstel van de eigen lever. Van deze 4 hadden 2 patiënten aanvankelijk, bij de start van de behandeling, een indicatie voor transplantatie. Eén patiënt overleed als gevolg van ernstige vochtophoping in de hersenen.

De onderzoekers concluderen dat de MARS-behandeling in staat is de biochemische en neurologische toestand van de patiënt te stabiliseren en de nierfunctie te behouden of te verbeteren. De MARS-behandeling duurde gemiddeld 18 uur, en elke patiënt kreeg gemiddeld 2,8 behandelingen. Op deze wijze kan verdere schade aan de lever worden voorkomen en tijd worden gewonnen om de eigen lever te laten herstellen of een levertransplantatie voor te bereiden (*bridge-to-transplant*). Een belangrijke factor in de slaagkans is dat de tijdsduur tussen inname van de paracetamol en de start van de MARS-behandeling zo kort mogelijk is: levercelnecrose ontwikkelt zich namelijk na 3 dagen en leidt na 4-5 dagen tot fulminant leverfalen. Binnen deze tijd dient de behandeling dan ook te beginnen.

De onderzoekers concluderen dat tijdige MARS-behandeling mogelijk de prognose en overleving van patiënten met een paracetamol-overdosis kan verbeteren. Wel is het zo dat in deze patiëntenserie drie van de vijf patiënten nog in een relatief goede conditie verkeerden (geen *high-risk*). Beoordelen of de overleving daadwerkelijk is verbeterd door MARS is daardoor bemoeilijkt. Gecontroleerd onderzoek moet hierover uitsluitsel geven.

5.3.5 MARS bij acuut leverfalen door intoxicatie

Acuut leverfalen als gevolg van vergiftiging door het eten van paddestoelen (ondermeer *Amanita phalloides*) gaat gepaard met een hoge sterfte, vooral bij kinderen. De gebruikelijke therapie omvat koolstof hemoperfusie en hemodiafiltratie. In de afgelopen jaren is MARS-therapie toegepast als methode om aan albumine gebonden toxinen uit het bloed van deze patiënten te verwijderen.

Onlangs zijn de resultaten gepubliceerd van een kleine serie patiënten uit Roemenië (6 kinderen in de leeftijd van 7-16 jaar) met acuut leverfalen als gevolg van vergiftiging na het eten van paddestoelen (Cov03). Na twee MARS-behandelingen per patiënt werd een significante verbetering in de biochemische parameters (ALT, bilirubine) waargenomen, alsmede een verbetering in de neurologische toestand en het levercoma. Uiteindelijk overleefden en herstelden 4 patiënten volledig. De onderzoekers concluderen dat van de met MARS behandelde patiënten 66 procent overleefde, ten opzichte van 15 procent overleving bij patiënten die voorheen werden behandeld met standaardtherapie (koolstof perfusie en hemodiafiltratie). Deze aanmerkelijk gunstiger resultaten dienen echter in een gecontroleerde prospectieve studie te worden bevestigd.

Een andere recente publicatie betreft eveneens een patiëntenserie met acuut leverfalen ten gevolge van paddestoelvergiftiging (Fay03). De Oostenrijkse onderzoekers behandelden 6 patiënten (leeftijd 9-70 jaar) met een tot drie albuminediaslyses. Eén patiënt stierf tijdens de MARS-behandeling nog voordat een transplantatie kon worden verricht, twee patiënten herstelden zonder transplantatie, en drie kregen een levertransplantatie. Eén van de getransplanteerden kreeg transplantaatdysfunctie maar herstelde na MARS-behandeling zonder noodzaak tot re-transplantatie; een tweede getransplanteerde overleed drie dagen post-operatief door septische shock.

De onderzoekers concluderen dat de MARS-behandeling een gunstige uitwerking heeft gehad op de biochemische en neurologische toestand van de patiënten, en heeft bijgedragen aan succesvolle regeneratie en transplantatie. Zij constateren echter ook dat de meeste patiënten te laat naar een gespecialiseerde kliniek worden verwezen (in deze serie van 6 patiënten werd de MARS-behandeling na gemiddeld 72 uur na eten van de paddestoelen gestart), waardoor de verwijdering (detoxificatie) van primaire toxinen niet meer mogelijk was. Uit dieronderzoek is gebleken dat al enkele uren na inname van paddestoelgif (amatoxine en phalotoxine) de levercellen afsterven en spontaan herstellen uitblijft (Fau95).

5.3.6 MARS bij overige indicaties

Behalve door decompensatie bij cirrose (*acute-on-chronic*) en door acuut leverfalen, kan ernstige leverschade en aantasting van de leverfunctie ook worden veroorzaakt door chirurgisch ingrijpen aan de lever (leverresectie), zoals bij levertumoren. Wanneer na een uitgebreide leverresectie complicaties ontstaan (*posthepatectomy liver failure* - PHLF), is de prognose ongunstig met een sterfte van 80 procent. Hoewel de afgelopen jaren de peri-operatieve sterfte bij leverresectie belangrijk is gedaald (thans minder dan 5 procent), is de incidentie van complicaties nog steeds aanzienlijk: 20 tot 50 procent. Bij 1 op de 30 patiënten treedt postoperatief een ernstig leverfalen op (Mal01).

In een Nederlands onderzoek is een eerste ervaring opgedaan met leverondersteuning van deze patiënten met MARS (Ker03). Bij drie van de vijf behandelde patiënten verbeterde de leverfunctie, maar uiteindelijk overleefde slechts één van hen. De overleving zou hier echter, aldus de onderzoekers, nadelig beïnvloed kunnen zijn door de late start van de MARS-behandeling.

Zij concluderen dat nog onvoldoende duidelijk is wanneer MARS-behandeling bij een patiënt met PHLF is geïndiceerd. Wanneer het overgebleven levervolume te gering is en de lever geen regeneratievermogen meer bezit, is ook ondersteuning met MARS niet meer effectief. Daarover zou dus meer duidelijkheid moeten zijn, voordat een behandeling wordt gestart. Een prognostische classificatie of scoringssysteem op basis waarvan tot MARS-ondersteuning kan worden besloten, ontbreekt echter nog. Ook moet proefondervindelijk worden vastgesteld hoeveel MARS-behandelingen nodig zijn en van welke duur. De niet-invasieve ICG test (indocyanine green monitoring) die sedert enkele jaren beschikbaar is en waarmee de leverfunctie beoordeeld kan worden, kan hierbij nuttige informatie verschaffen (Wei04).

Een andere mogelijke indicatie voor MARS-therapie vormt de behandeling van patiënten met onbehandelbare jeuk (pruritus) bij chronische of acute cholestase (galstuwings). Jeuk kan een bijkomend symptoom zijn van leverziekten als primaire biliëaire cirrose (PBC), primaire scleroserende cholangitis en goedaardige intrahepatische cholestase. Het komt ook voor bij patiënten met chronische afstoting na transplantatie. De gebruikelijke medicamenteuze behandeling met ondermeer ursodeoxycholinezuur, cholestyramine en rifampicine is gericht op het verminderen van de galstuwings en het inactiveren van de jeukveroorzakende stoffen. In het verleden is getracht met extracorporale koolstof-hemoperfusie of plasmaferese de jeukveroorzakende stoffen te verwijderen, maar deze aanpak bleek niet effectief. Wanneer de jeuk voor de patiënt onverdraaglijk wordt en langs medicamenteuze weg onbehandelbaar blijkt, moet uiteindelijk soms zelfs besloten worden tot een levertransplantatie. Dat betekent echter ook blootstelling aan de risico's van ingrijpende chirurgie en levenslange immunosuppressie.

De MARS-behandeling is inmiddels ook toegepast bij patiënten met een dergelijke onbehandelbare jeuk. De therapie is gericht op het verminderen van metabolieten zoals galzuur en bilirubine, die bij galstuwning in verhoogde mate voorkomen. Oostenrijkse onderzoekers behandelden acht patiënten met onbehandelbare jeuk met MARS: 1 patiënt met toxische leverschade en 7 patiënten met jeuk na transplantatie (Joa02). Zes patiënten reageerden gunstig op een serie van drie MARS-behandelingen met een aanzienlijke vermindering van hun jeuk, en dit effect bleef bij drie van hen meer dan vier maanden behouden.

5.4 Bijwerkingen

Uit de tot nu toe gepubliceerde onderzoeksgegevens komt naar voren dat albumine dialyse, zoals in het MARS-systeem toegepast, een veilige en goed te verdragen therapie is, waarbij zich niet meer complicaties voordoen dan bij hemodialyse bij nierpatiënten. De patiënten blijven gedurende de behandeling hemodynamisch stabiel, waardoor zich geen ernstige schommelingen in de bloeddruk of veranderingen in de hartfrequentie voordoen. Ook zijn weinig technische of mechanische problemen gemeld (Awa01, Hee02, Mit00, Mul02, Abr01, Lam01, Nov01, Sor01, Sta00). De conclusie lijkt gerechtvaardigd dat in geen van de thans gepubliceerde klinische onderzoeken de toepassing van MARS een ongunstige invloed heeft gehad op de sterfte of de overleving.

De melding van bijwerkingen is niet in alle klinische studies volledig en systematisch geweest. Daardoor is er mogelijk sprake van onderrapportage. Als meest ernstige bijwerking wordt het optreden van bloedingen gemeld (Hee02, Mul02, Wil02). Ook werd bij een aantal met MARS behandelde patiënten een lichte verlaging van het aantal bloedplaatjes en de antithrombine-III spiegel gezien, wat aanleiding gaf tot stollingsstoornissen (coagulopathie). Hiervoor was echter geen behandeling nodig (Hee02, Kla02, Mit01, Nov02). Andere bijverschijnselen betroffen lage bloeddruk, koorts en bloedarmoede (Hee02). In enkele onderzoeken wordt ook het optreden van intravasculaire stolling (*disseminated intravascular coagulation* - DIC) gemeld; dit is een bijwerking die inherent is aan elke filtratiemethode die het inbrengen van een dialysecatheter vereist (Has02, Mul02). Een ander risico dat inherent is aan dialysetechnieken, is het optreden van catheterinfecties (Sch02).

5.5 Frequentie en duur van behandeling

Het basale werkingsmechanisme van MARS-behandeling is bekend: de selectieve verwijdering van water en albumine-gebonden stoffen uit het bloed van de patiënt. Over de juiste en optimale toepassing van deze methode bij verschillende indicaties bestaat echter nog onvoldoende duidelijkheid. De meeste onderzoekers trachten proefondervinde-

lijk uit te vinden wanneer de MARS-behandeling moet worden gestart, hoe vaak deze moet worden herhaald en hoe lang een albumine-dialyse moet duren. Tot nu toe zijn geen eenduidige richtlijnen opgesteld om aan de MARS-toepassing richting te geven.

De meeste onderzoekers melden dat bij de eerste met MARS behandelde patiënten gestart is met een dialyseduur van rond 6 uur. Deze behandelingsduur had een duidelijk positief effect op de biochemische parameters (verlaging bilirubinespiegel en ureumplasma concentratie) en op de neurologische toestand van de patiënt. Tussen de behandelingen in verslechterden deze waarden echter vaak weer. Pas na een aantal dialyses (4-5) sloeg de behandeling goed aan en vertoonde de lever tekenen van functieherstel (detoxificatie). Omdat de MARS-behandeling goed werd verdragen en weinig bijwerkingen liet zien, werd bij volgende series patiënten gekozen voor een langere dialyseduur (tot een maximum van 24 uur), waardoor een sneller effect kan worden bereikt (Ker03, Wil02). Afhankelijk van het effect van een eerste serie MARS-behandelingen in de eerste 3 dagen, kan besloten worden tot aanvullende series (Ker03). Het lijkt erop dat het aantal benodigde behandelingen sterk afhankelijk is van de onderliggende oorzaak van het leverfalen: sommige onderzoekers melden spontaan herstel van de leverfunctie al na één behandeling (bijvoorbeeld bij paddestoelvergiftiging), anderen pas na 15-20 behandelingen (bij posthepatectomie leverfalen en bij transplantatiedysfunctie).

5.6 Timing van behandeling

Een aspect van MARS-behandeling waarover nog hevig debat wordt gevoerd, is de juiste timing en het beste verloop van een MARS-therapie. Diverse onderzoekers merken op dat de vraag of MARS-behandeling geïndiceerd is en of deze effectief is, in hoge mate afhankelijk is van de ernst van het leverfalen en van het regeneratievermogen van de lever (Ker03, Wil02). Een cirrotische lever of een vervette (steatotische) lever hebben een verminderde herstelcapaciteit. Herstel is ook moeilijk wanneer na leverresectie onvoldoende leverbolume resteert. Een MARS-behandeling is dan niet in staat om de leverfunctie te herstellen, omdat een kritisch *point-of-no-return* is overschreden (Ker03).

Voor een optimaal gebruik van albuminedialyse is daarom een zo nauwkeurig mogelijke prognose nodig van het beloop van het leverfalen en de uitkomst van de behandeling. Als prognostische factoren zijn ondermeer de Child-Pugh score en de MELD-score (gangbare classificaties voor de ernst van leverziekten) gebruikt, in combinatie met de APACHE III classificatie (score voor sterftkans tijdens IC-behandeling). Het voorstel is om op basis van deze classificaties criteria te formuleren voor een zinvolle toepassing van MARS-therapie.

Van de Kerkhove stelde hiervoor de volgende benadering voor: bepaling van de uitgangstoestand van de patiënt op basis van 1) biochemische parameters (bilirubine, ammoniak, creatinine, stollingsfactoren et cetera); 2) klinische parameters (hemodynamische stabiliteit, diurese, neurologische toestand; 3) ernst van de ziekte op basis van Child-Pugh, MELD en APACHE III scores; 4) CT-scan ter beoordeling van de perfusie in de lever; en 5) leverfunctie-testen (Ker03). Alleen bij een gunstige prognose zou besloten moeten worden tot toepassing van MARS-therapie.

Enkele onderzoekers concluderen verder dat MARS-behandeling in een aantal patiënten niet effectief was, omdat te laat werd begonnen met de behandeling. De lever schade is dan feitelijk onomkeerbaar en MARS-behandeling niet langer zinvol (Cov03, Kel01, Ste02).

Economische aspecten van MARS behandeling

Wat zouden de kosten zijn van behandeling van patiënten met leverfalen met behulp van albuminedialyse en hoe kosteneffectief zou deze behandeling zijn? In dit hoofdstuk worden daarvoor ramingen gepresenteerd.

6.1 Geschatte kosten van albuminedialyse in Nederland

Kosten per patiënt in diverse landen

Over de kosten van behandeling met MARS verstrekken diverse bronnen gegevens. De genoemde bedragen vertonen grote overeenkomst, zoals duidelijk wordt uit de tabel hieronder, waarin de gegevens bij elkaar zijn gezet. In tabel 3 worden de kosten van MARS apparatuur en de behandelingskosten per patiënt, zoals becijferd door de fabrikant (Teraklin, Rostock, BRD) en de Nederlandse importeur en distributeur (Dirinco BV), vergeleken met enkele buitenlandse bronnen. Dit betreft gegevens gepubliceerd door het Franse CEDIT (Committee for Evaluation and Diffusion of Innovative Technologies), ressorterend onder de Assistance Publique des Hopitaux de Paris, en het Engelse National Horizon Scanning Centre (University of Birmingham).

Jaarlijkse kosten bij toepassing in Nederland

De totale jaarlijkse kosten die gemoeid kunnen zijn met de introductie en toepassing van MARS-behandeling in ons land kunnen voorlopig slechts globaal ingeschat worden.

Tabel 3 Kosten van MARS apparatuur en behandeling (bronnen: CED01, NSH03).

| kostencategorie | Teraklin/Dirinco | CEDIT | University of Birmingham | |
|---|----------------------|----------------------|--------------------------|------------|
| MARS unit | € 26 500 | € 27 500 | £ 16 000 | (€ 23 500) |
| Jaarlijkse machinekosten | € 5 600 ^a | € 5 800 ^a | £ 1 600 ^b | (€ 2 350) |
| Disposable kit per keer | € 2 100 | € 2 200 | £ 1 100 | (€ 1 625) |
| Humaan albumine | € 310 | € 340 | £ 200 | (€ 235) |
| Overige materialen | € 200 | € 500 | £ 100 | (€ 118) |
| Totaal per behandeling | € 2 610 | € 3 040 | £ 1 400 | (€ 2 070) |
| Gemiddeld aantal MARS behandelingen per patiënt | 5 | 5 | 5 | |
| Totale kosten per patiënt | € 13 050 | € 15 200 | £ 7 000 | (€ 10 360) |

^a gebaseerd op afschrijving

^b gebaseerd op een service contract

Een dergelijke raming is sterk afhankelijk van de indicaties waarvoor deze therapie zal worden toegepast, het aantal verwachte patiënten per indicatie en de optimale behandeling (duur, aantal sessies) per patiënt.

Een complicerende factor in de raming is dat MARS-behandeling in veel gevallen geen andere behandeling vervangt, maar een toevoeging is. Albuminedialyse kan immers niet als permanente vervanging van de leverfunctie fungeren, en ook niet steeds als een alternatief voor levertransplantatie. De kosten gemaakt voor MARS-behandeling komen bovenop de kosten die worden gemaakt voor de behandeling van acuut leverfalen en chronische leverziekte. Daar staat tegenover dat MARS ook kosten kan besparen. Met name bij de behandeling van *acute-on-chronic* leverfalen lijkt MARS het beloop en de uitkomst van de ziekte gunstig te kunnen beïnvloeden, wat een besparing kan opleveren op de totale behandelingskosten (ziekenhuisopname, medicijngebruik, intensive care). Bij de behandeling van patiënten met acuut leverfalen (zoals bij paracetamol vergiftiging) lijkt MARS-behandeling bij sommige patiënten te kunnen bijdragen aan spontaan herstel (regeneratie) van de eigen lever, waardoor een levertransplantatie mogelijk wordt voorkomen. Dit levert uiteraard besparingen op in termen van transplantatiebehandeling en langdurige anti-afstotingsbehandeling (immunosuppressie). De druk op de wachtlijst en de kosten kunnen echter ook toenemen wanneer patiënten, mede als gevolg van een MARS-behandeling, de fase van acuut leverfalen overleven en alsnog in aanmerking komen voor transplantatie (*bridge-to-transplant*). Overigens moet dan wel bedacht worden dat het aanbod van donororganen in ons land zeer beperkt is, waardoor de sterfte op de wachtlijst kan toenemen zonder groei van het aantal transplantaties.

Besparingen met MARS-therapie zijn ook te verwachten bij patiënten die al een levertransplantatie hebben ondergaan en bij wie transplantaatdysfunctie optreedt. Indien

een re-transplantatie kan worden voorkomen bespaart dat kosten, en leidt dat bovendien tot een effectiever gebruik van schaarse donororganen.

Internationale gegevens over de sterfte aan leverziekten leiden tot de conclusie dat bij ongeveer 10 procent van het aantal patiënten dat nu sterft aan acuut leverfalen, herstel van de eigen leverfunctie kan worden bereikt en transplantatie kan worden vermeden, indien een effectieve vorm van leverondersteuning beschikbaar zou zijn (Nyb93).

Conclusies

Uitgaande van de epidemiologie en incidentie van leverziekten in Nederland, zou het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor MARS-behandeling als volgt geraamd kunnen worden:

- patiënt met *acute-on-chronic* leverfalen: 150 tot 200
- patiënt met acuut leverfalen (vergiftiging of transplantaatdysfunctie): 10 tot 15
- patiënt met onvoldoende leverfunctie na chirurgie: 50 tot 75.

In totaal zou dus rekening gehouden moeten worden met een groep van tussen 200 en 300 patiënten bij wie een MARS-behandeling geïndiceerd zou kunnen zijn. Uitgaande van de eerder becijferde kosten per patiënt (gemiddeld 5 behandelingen) zou dit een kostenpost van € 2,5 tot 3,8 miljoen per jaar betekenen. Dit betreft uitsluitend de directe met MARS gemoeide kosten. Zoals gezegd staan hiertegenover mogelijke besparingen doordat een transplantatie of re-transplantatie kan worden vermeden; het is echter moeilijk hiervoor een schatting te geven.

6.2 Kosten-effectiviteit MARS

Onderzoek naar overleving en kwaliteit van leven

Hessel *cs* publiceerden in 2002 de voorlopige uitkomsten van een onderzoek naar de kosten per gewonnen levensjaar en de kwaliteit van leven bij alle volwassen patiënten die sinds 1993 in het Universiteitsziekenhuis van Rostock wegens ernstig acuut leverfalen zijn behandeld met albuminedialyse (Hes02). In totaal 69 patiënten die behandeld werden met MARS namen deel aan de studie. De uitkomsten van hun behandeling werden vergeleken met die van een groep van 72 controle-patiënten die conventioneel waren behandeld. Uit deze populatie van 141 werd een subgroep van 57 patiënten genomen (27 met MARS en 30 conventioneel behandeld), die op persoons- en ziektecriteria werden gematcht.

Van de in dit onderzoek geïnccludeerde patiënten werden de volgende gegevens onderzocht:

- de gemiddelde eenjaars overleving (Kaplan-Meier curves)
- de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (met de SF12-D, een Duitse versie van de SF36 vragenlijst, en met de EQ-5D, een Duitse versie van de EuroQol vragenlijst)
- de (directe) kosten per patiënt per behandeling.

Voorlopige uitkomsten

De eenjaars overleving voor de gehele onderzoekspopulatie (141 patiënten) kwam uit op 36 procent. In de subgroep van gematchte patiënten en controles kwam de cumulatieve overleving na 100 dagen voor de MARS-groep uit op 59 procent tegen 39 procent in de conventioneel behandelde groep. De overleving na 1 jaar bedroeg 44 procent in de MARS-groep tegen 33 procent in de controlegroep. Op basis van deze uitkomsten concluderen de onderzoekers dat MARS-behandeling een significant positief effect heeft op de overleving.

De kwaliteit-van-leven metingen lieten daarentegen geen duidelijke verschillen zien tussen de met MARS behandelde groep en de controles. Dit gold voor zowel de fysieke als de mentale dimensies van de gezondheid. De onderzoekers berekenden een winst in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren van 0,116 QALY's voor een met MARS behandelde patiënt (op een termijn van 1 jaar na behandeling).

Het kostenonderzoek was ten tijde van deze publicatie nog niet afgerond, waardoor de kosten per gewonnen levensjaar en per QALY nog niet konden worden berekend.

Vervolgonderzoek naar overleving en kwaliteit van leven

In 2003 publiceerde dezelfde groep onderzoekers een economische analyse van de kosten van MARS-behandeling in een nauwer omschreven patiëntengroep: *acute-on-chronic* leverfalen op basis van alcoholmisbruik. In totaal 13 patiënten die zowel conventioneel als aanvullend met MARS waren behandeld, werden vergeleken met 23 patiënten die uitsluitend conventioneel waren behandeld (retrospectieve case-control studie met prospectieve vergelijking van follow-up data). Als uitkomstmaten werden de ziekenhuisoverleving, de een-jaars overleving en de overlevingstijd in dagen in het eerste jaar na behandeling gekozen.

Van de MARS-groep overleefde 77 procent (10 uit 13 patiënten) de ziekenhuisperiode, tegen 48 procent (11 uit 23) van de controlepatiënten. De gemiddelde eenjaars overleving in de hele onderzoekspopulatie was 47 procent; 69 procent in de MARS-groep tegen 35 procent in de controlegroep. De gemiddelde overlevingstijd kwam uit op 261 dagen in de MARS-groep tegen 148 dagen in de controlegroep. Deze verschillen wijzen op een overlevingsvoordeel voor de met MARS behandelde groep, maar het ver-

schil is bij de kleine aantallen patiënten niet significant (op een statistisch niveau van $P=0,05$).

Berekening kosteneffectiviteit

In het vervolgonderzoek van Hessel e.a. werden ook de kosten en de kosteneffectiviteit onder de loep genomen. Voor de berekening van de kosten per patiënt voor de verschillende in het onderzoek betrokken groepen patiënten werd een gedetailleerde berekening van zowel hun ziekenhuiskosten als hun follow-up kosten (poliklinische behandeling) gemaakt. De actuele totale kosten gedurende één jaar follow-up kwamen uit op: € 32 167 per patiënt in de MARS-groep en € 7813 per patiënt in de conventioneel behandelde groep. Dit betreft de werkelijke directe kosten en niet de (op basis van tarieven) vergoede kosten, aangezien de Duitse verzekeraars (destijds) nog geen vergoeding voor MARS-behandeling hebben bepaald. De MARS-behandeling voegde dus ongeveer € 24 350 toe aan de werkelijke kosten van behandeling per patiënt.

Op basis van de gevonden overlevingscijfers en de kostenanalyse konden de onderzoekers vervolgens de kosteneffectiviteit van MARS-behandeling berekenen. Deze kwam uit op € 79 075 per gewonnen levensjaar. Gecombineerd met de eerder gevonden uitkomsten van het onderzoek naar de kwaliteit van leven van de MARS-groep, konden de kosten per QALY worden berekend op € 119 162. Hessel cs trekken uit deze resultaten de conclusie dat MARS weliswaar een effectieve therapie is, maar met een voorlopig nog niet overtuigende kosten-effectiviteit (*borderline-technology*).

De onderzoekers maken bij deze calculaties de kanttekening dat de uitkomsten van de kosten-effectiviteitsberekening sterk worden beïnvloed door de korte tijdshorizon in dit onderzoek. Wanneer een follow-up van 5 jaar wordt aangehouden en ook de indirecte kosten worden meegerekend (verlies arbeidsproductiviteit, ziektedagen, voortijdige sterfte), zou de kosteneffectiviteit van MARS gunstiger kunnen uitvallen.

Conclusies

7.1 Leverondersteuning door een bioartificiële lever

Het functioneren van diverse typen bioartificiële levers is onder laboratoriumcondities (in vitro onderzoek en proefdierstudies) veelbelovend gebleken. Deze resultaten rechtvaardigen op zich verdere klinische toepassing bij patiënten (fase II/III onderzoek). Aan een goed opgezet, gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek heeft het echter tot nu toe ontbroken. Het tot nu verrichte onderzoek laat zich moeilijk evalueren door de kleine aantallen patiënten, de verscheidenheid van leveraandoeningen, het gebrek aan randomisatie, en het ontbreken van duidelijke uitkomstmaten. Voorts is van invloed het ontbreken van consensus over de te gebruiken levercellen: dierlijk of humaan, verse of gekweekte cellen, primaire of onsterfelijk gemaakte cellen, en de benodigde hoeveelheid cellen. Elk van deze toepassingen blijkt gepaard te gaan met specifieke voor- en nadelen, zoals beschikbaarheid van levercellen, mate van immunorespons, en celfunctie en levensvatbaarheid. De problemen zijn mede het gevolg van het feit dat in veel landen een moratorium op het verrichten van xenotransplantatie en op daarmee samenhangend onderzoek van kracht is. Daar waar in een bioartificiële lever gebruik gemaakt wordt van xenogene (dierlijke) levercellen, kunnen tot op heden nog onvoldoende waarborgen worden gegeven dat er geen overdracht van pathogenen (zoönosen, retrovirussen) van het brondier naar de mens plaats vindt. Ook beperken mogelijke immunologische problemen (afstotingsreactie tegen dierlijke antigenen) het langdurig en herhaald gebruik van dierlijke levercellen bij de behandeling van mensen. Een praktisch probleem dat nog niet is opgelost is de gebruiksvriendelijkheid van een bioartificiële lever: in een situatie

van acuut leverfalen is de directe beschikbaarheid van zo'n kunstlever essentieel. Op dit moment vergt het gereedmaken van een bioreactor echter nog aanzienlijke voorbereidingstijd, zeker als verse varkenshepatocyten worden toegepast. Een mogelijke opening naar de toekomst zou de ontwikkeling van een menselijke levercellijn, voor gebruik in de bioartificiële lever, kunnen zijn.

7.2 Leverondersteuning door albuminedialyse (MARS™)

Klinische ervaring

Het concept van albumine dialyse is ruim tien jaar geleden door onderzoekers van de Universiteit van Rostock geïntroduceerd als mogelijke vorm van ondersteuning bij leverfalen. Het hierop gebaseerde MARS™-systeem (Molecular Adsorbent Recirculating System) is sindsdien steeds verbeterd en aangepast en is sinds 1999 commercieel verkrijgbaar in Europa, de VS en de meeste overige landen. Tot nu toe zijn wereldwijd ongeveer 3500 patiënten met MARS behandeld voor een breed scala van leveraandoeningen.

Recent is ook een tweede methode voor albuminedialyse, het Prometheus™-systeem, ontwikkeld en commercieel verkrijgbaar. De klinische ervaring met dit systeem is echter nog zeer beperkt en onderzoek naar de (kosten)effectiviteit moet nog starten.

Voor MARS™ zijn in de VS zijn inmiddels toelatingsstudies uitgevoerd ter verkrijging van goedkeuring door de Food and Drug Administration (FDA); uitsluitsel hierover wordt in 2005 verwacht. Ook in Nederland is ervaring opgedaan met MARS-behandeling. In een twaalfstal ziekenhuizen zijn, tot eind 2002, circa 90 behandelingen bij 30 patiënten uitgevoerd. Opname van MARS behandeling in het vergoedingensysteem van de sociale ziektekostenverzekering is tot op heden in Europa alleen gerealiseerd in Oostenrijk (2003) en Duitsland (2004).

Onderzoek

Tegenover de relatief grote klinische ervaring met MARS™ staat het feit dat slechts een gering aantal gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken is verricht bij een klein aantal mogelijke indicaties. Gefundeerde uitspraken over de klinische effectiviteit van MARS-therapie zijn daarom slechts gebaseerd op de uitkomsten bij enkele honderden in deze gecontroleerde studies opgenomen patiënten, waarvan de resultaten gepubliceerd zijn. De overige gepubliceerde resultaten (het merendeel) betreft kleine patiëntenseries en meest casuïstische observaties. Sommige onderzoeken hebben wel een controle-groep, maar deze analyse is uitsluitend retrospectief en de controles zijn niet of nauwe-

lijks gematcht. In andere studies ontbreekt een controlegroep geheel. Door de sterk uiteenlopende indicaties zijn bovendien de uitkomsten uit de gerandomiseerde en gecontroleerde studies (die vooral de patiënten met *acute-on-chronic* en acuut leverfalen betreffen) niet zonder meer te vertalen naar andere indicaties.

Meer gefundeerde uitspraken zullen wellicht mogelijk zijn op basis van een tweetal inmiddels in gang gezette multicentre-onderzoeken, in een gerandomiseerde gecontroleerde opzet, in de VS en Europa, waarvan de resultaten vanaf 2005 beschikbaar zullen komen. Er is ook daarna echter nog grote behoefte aan goed opgezet, gecontroleerd prospectief onderzoek, waarbij vooral de uitkomstmaten zorgvuldig zijn gedefinieerd. Ook zullen uitkomsten met een langere follow-up duur in de analyses moeten worden betrokken.

Belangrijk is dat de resultaten van de pioniersgroep in Rostock door onafhankelijke groepen van onderzoekers en experts beoordeeld moeten worden en in nieuw onderzoek bevestigd moeten worden.

Voorlopige conclusies

Op basis van het thans verrichte en gepubliceerde onderzoek kunnen – met het nodige voorbehoud – de volgende voorlopige conclusies worden getrokken.

a Veiligheid

De MARS-behandeling is veilig, kent weinig bijwerkingen en wordt door de patiënt – ook langdurig – goed verdragen.

b Effectiviteit

Albumine dialyse heeft een aantoonbaar positief effect op het beloop van leverfalen (met name stabilisering van de hemodynamische toestand, verbetering van de biochemische parameters, verbetering van de neurologische toestand, afremmen/voorkomen van multi-orgaan dysfunctie).

MARS reduceert de sterftkans, en kan de overleving verbeteren van patiënten met acute decompensatie van chronische leverziekte (*acute-on-chronic* leverfalen).

MARS lijkt de prognose te verbeteren van patiënten met acuut leverfalen, waardoor spontaan herstel van de eigen leverfunctie kan optreden, of tijd gewonnen kan worden tot een transplantatie kan worden verricht.

Effectieve toepassing van MARS bij bovenstaande groepen patiënten heeft als bijkomend gevolg dat een meer efficiënt gebruik van schaarse donororganen mogelijk wordt.

c Indicatie

Ook voor andere indicaties dan die al zijn onderzocht lijken de resultaten van MARS-therapie hoopvol. Deze dienen echter te worden bevestigd in gecontroleerd onderzoek.

De juiste toepassing van MARS-therapie voor diverse indicaties dient te worden bepaald en vastgelegd in richtlijnen en protocollen (timing, duur en frequentie).

d Kosteneffectiviteit

Vooralsnog is er geen aantoonbaar significant economisch voordeel van MARS-behandeling boven conventionele behandeling (in termen van kosteneffectiviteit, kosten per gewonnen levensjaar en per QALY).

e Uitvoering

Voor de toepassing van MARS zijn geen uitgebreide additionele voorzieningen of aanvullende training noodzakelijk, aangezien uitgegaan kan worden van de bestaande expertise op het gebied van hemodialyse.

f Vergoeding

Voor vergoeding van MARS-behandeling krachtens de sociale ziektekostenverzekering bestaat in Nederland thans nog geen regeling.

Literatuur

-
- Abr01 Abraham RB, Szold O, Merhav P, ea. Rapid resolution of brain edema and improved cerebral perfusion pressure following the molecular adsorbent recycling system in acute liver failure patients. *Transplant Proc* 2001; 33: 2897-9.
- Aek98 Arkadopoulos N, Detry O, Rozga J, ea. Liver assist systems: state of the art. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 781-7.
- All01 Allen JW, Hassanein T, Bhatia SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology* 2001; 34: 447-55.
- Ash92 Ash SR, Blake DE, Carr DJ, ea. Clinical effects of a sorbent suspension dialysis system in treatment of hepatic coma (the BioLogic-DT). *Int J Artif Organs* 1992; 15: 151-61.
- Awa01 Awad SS, Swaniker F, Magee J, ea. Results of a phase I trial evaluating a liver support device utilizing albumin dialysis. *Surgery* 2001; 130: 354-62.
- Baq97 Baquerizo A, Mhoyan A, Shirwan H, ea. Xenoantibody response of patients with severe acute liver failure exposed to porcine antigens following treatment with a bioartificial liver. *Transplant Proc* 1997; 29: 964-5.
- Baq99 Baquerizo A, Mhoyan A, Kearns-Jonker M, ea. Characterization of human xenoreactive antibodies in liver failure patients exposed to pig hepatocytes after bioartificial liver treatment: an ex vivo model of pig to human xenotransplantation. *Transplantation* 1999; 67: 5-18.
- Bai01 Bain VG, Montero JL, Mata M de la. Bioartificial liver support. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 313-8.
- Bis96 Bismuth H, Azoulay D, Samuel D, ea. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1996; 224: 712-26.
- Cat94 Cattral MS, Levy GA. Artificial liver support: pipe dream or reality? *N Engl J Med* 1994; 331: 268-9.
- CED01 CEDIT. Mars liver support (Molecular adsorbent recirculating system). Assistance Publique Hopitaux de Paris. July 2001.
- Cha98 Chamuleau RA. Lever en kunstlever. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 1300-5.
-

- Che97 Chen SC, Mullan C, Kahaku E, ea. treatment of severe liver failure with a bioartificial liver. *Ann NY Acad Sci* 1997; 831: 350-60.
- Cov03 Covic A, Goldsmith D, Gusbeth-Tatomir P, ea. Successful use of MARS dialysis for the treatment of fulminant hepatic failure in children accidentally poisoned by toxic mushroom ingestion. *Liver International* 2003; 23: 21-7.
- Dav01 Davenport A. Artificial hepatic support. Where are we now? Editorial. *Blood Purif* 2001; 19: 1-3.
- Dem95 Demetriou AA, Rozga J, Podesta L, ea. Early clinical experience with a hybrid bioartificial liver. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 111-7.
- Den78 Denis J, Opolon P, Nusinovic V, ea. Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high-permeability membrane. *Gut* 1978; 19: 787-93.
- Det99 Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, ea. Clinical use of a bioartificial liver in the treatment of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Am Surg* 1999; 65: 934-8.
- Dev95 Devlin J, Wendon J, Heaton N, ea. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology* 1995; 21: 1018-24.
- Ell96 Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, ea. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996; 24:1446-51.
- Ell99 Ellis AJ, Hughes RD, Nicholl D, ea. Temporary extracorporeal liver support for severe acute alcoholic hepatitis using the BioLogic-DT. *Int J Artif Organs* 1999; 22: 27-34.
- Fal01 Falasca E, Adami A, Astori G, ea. Porcine endogenous retrovirus does not infect human cells using a bioartificial liver model system. *Transplant Proc* 2001; 33: 1780-1.
- Fal99 Falkenhagen D, Strobl W, Vogt G, ea. Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 1999; 23: 81-6.
- Fau95 Faulstich H, Zilker T. Amatoxin. In: Spoerke R (red.) *Mushroom poisoning*. Boca Raton, FL: CRC Press 1995: 233-48.
- Fay03 Faybik P, Hetz H, Baker A, ea. Extracorporeal albumin dialysis in patients with *Amanita phalloides* poisoning. *Liver International* 2003; 23: 28-33.
- Fis99 Fischer L, Sterneck M, Rogiers X. Liver transplantation for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 985-90.
- Fle97a Flendrig LM, la Soe JW, Jorning GGA, ea. In vitro evaluation of a novel bioreactor based on an integral oxygenator and a spirally wound nonwoven polyester matrix for hepatocyte culture as small aggregates. *J Hepatol* 1997; 26: 1379-92.
- Fle97b Flendrig LM, DiFlorio E, Mancini A, ea. In vivo evaluation of a novel bioartificial liver in a surgical model of acute liver failure in the pig. Preliminary results. In: Crepaldi G, Demetriou AA, Muraca M (red.) *Bioartificial liver support systems. The critical issues*. Rome: CIC Edizioni Internazionali, 1997: 42-7.
- Fou00 Fourneau I, Yap P. Bioartificial liver support, recent advances. Abstract Conference on Liver transplantation. University Hospital Gasthuisberg, Leuven, 2000.
- Ger97 Gerlach JC, Lemmens P, Schon M, ea. Experimental evaluation of a hybrid liver support system. *Transplant Proc* 1997; 29: 852.
-

- Gim82 Gimson AES, Braude S, Lellon PJ, ea. Earlier charcoal hemoperfusion in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1982; 2: 681-3.
- Gin02 Gines P, ea. Review article. Albumin dialysis for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 24-31.
- Gis94 Gislason GT, Lobdell DD, Kelly JH, ea. A treatment system for implementing an extracorporeal liver assist device. *Artif Organs* 1994; 18: 385.
- GR03 Gezondheidsraad. Commissie Orgaandonatie. Nieuwe wegen naar Orgaandonatie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publikatie 2003/01.
- Gro99 Grompe M, Laconi E, Shafritz DA. Principles of therapeutic liver repopulation. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 7-14.
- Gub91 Gubernatis G, Pichlmayr R, Kemnitz J, ea. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) for fulminant hepatic failure: first succesful case report. *World J Surg* 1991; 15: 660-6.
- Gub96 Gubernatis G, Oldhafer K, Boker K, ea. Is "terminal" liver damage reversible? Value, practicality and future of bridging techniques for the liver. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd.* 1996; 113: 380-8.
- Gup99 Gupta S, Bhargava KK, Novikoff PM. Mechanisms of cell engraftment during liver repopulation with hepatocyte transplantation. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 15-26.
- Has02 Hassanein T, Selim K, Oliver D, ea. Tolerability of the MARS system in patients with decompensated end stage liver disease. Abstract tijdens 4e International Symposium on Albumin Dialysis, Rostock, 2002.
- Hay01 Hayes PC, Lee A. What progress with artificial livers? Commentary. *Lancet* 2001; 358: 1286-7.
- He00 He JQ, Chen CY, Deng JT, ea. Clinical study on the treatment of fatal hepatitis with artificial liver support system. *Chin Crit Care Med.* 2000; 12: 105-8.
- Hee02 Heemann U, Treichel U, Loock J, ea. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949-58.
- Hes02 Hessel FP, Mitzner SR, Rief J, ea. Economic evaluation of MARS, preliminary results on survival and quality of life. *Liver* 2002; 22: 26-9.
- Hes03 Hessel FP, Mitzner SR, Rief J, ea. Economic evaluation and 1-year survival analysis of MARS in patients with alcoholic liver disease. *Liver International* 2003; 23: 66-72.
- Hoe99 Van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, ea. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. European Auxiliary Liver Transplant Registry. *J Hepatol* 1999; 30: 699-705.
- Hof02 Hofmann AF. Cholestatic liver disease: pathophysiology and therapeutic options. *Liver* 2002; 22: 14-9.
- Hug94 Hughes RD, Pucknell A, Routley D, ea. Evaluation of the BioLogic-DT sorbent-suspension dialyser in patients with fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 657-62.
- Hug96 Hughes RD, Williams R. Use of bioartificial and artificial liver support devices. *Seminars Liver Dis* 1996; 16: 435-44.
- Hus02 Huster D, Schubert C, Berr F, ea. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: treatment with molecular adsorbent recycling system (MARS). *J Hepatol* 2002; 37: 413.
- Ich97 Ichai Ph, Feray C, Saliba F, ea. Treatment of patients with fulminant hepatitis with a bioartificial liver before liver transplantation. *Hepatology* 1997; 26: 252A.

- Ila99 Ilan Y, Saito H, Thummala NR, ea. Adenovirus-mediated gene therapy of liver diseases. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 49-59.
- Jal02 Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20: 252-61.
- Jal03 Jalan R, Sen S, Steiner C, ea. Extracorporeal liver support with molecular adsorbent recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003; 38: 24-31.
- Kel02 Kellersmann R, Gassel HJ, Bühler C, ea. Application of Molecular Adsorbent Recirculating System in patients with severe liver failure after hepatic resection or transplantation: initial single-centre experiences. *Liver* 2002; 22: 56-8.
- Ker03 van de Kerkhove MP, de Jong KP, Rijken AM, ea. MARS treatment in posthepatectomy liver failure. *Liver International* 2003; 23: 44-51.
- Ker03 van de Kerkhove MP. Bioartificial liver support system. Proefschrift UVA, 2004
- Kim01 Kim ea. Outcome of hospital care of liver disease associated with hepatitis C in de United States. *Hepatology* 2001
- Kim02 Kim ea. Burden of disease in the United States. Summary of a workshop. *Hepatology* 2002.
- Kja03 Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, ea. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. A systematic review. *JAMA* 2003; 289: 217-22.
- Kla02 Klammt S, Stange J, Mitzner SR, ea. Extracorporeal liver support by recirculating albumin dialysis: analysing the effect of the first clinically used generation of the MARS system. *Liver* 2002; 22: 30-4.
- Koi03 Koivusalo AM, Yildirim Y, Vakkuri A, ea. Experience with albumin dialysis in 5 patients with severe overdosis of paracetamol. *Acta Anaesthesio Scand* 2003; 47: 1145-50.
- Kon92 Kondrup J, Almdal T, Vilstrup HJ, ea. High volume plasma exchange in fulminant hepatic failure. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 669-76.
- Kon02 Konsensussitzung zwecks Aufnahme der MARS-Therapie als medizinische Einzelleistung in den LKF-Katalog. Wien, 21/11/2002.
- Kra01 Kramer L, Gendo A, Madl C, ea. A controlled study of sorbent suspension dialysis in chronic liver disease and hepatic encephalopathy. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 434-42.
- Kra03 Kramer L, Bauer E, Schenk P, ea. Successful treatment of refractory cerebral oedema in ecstasy/cocaine-induced fulminant hepatic failure using a new high-efficacy liver detoxification device (FPSA – Prometheus). *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 599-603.
- Kre95 Kreymann B, Seige M, Schweigart U, ea. Efficient removal of copper as uremic and hepatic toxin by albumin containing dialysate – a case report (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 495.
- Kre99 Kreymann B, Seige M, Schweigart U, ea. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplant: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol* 1999; 31: 1080-5.
- Kud02 Kuddus R, Patzer JF, Lopez R, ea. Clinical and laboratory evaluation of the safety of a bioartificial liver assist device for potential transmission of porcine endogenous retrovirus. *Transplantation* 2002; 73: 420-9.
- Kum94 Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine*. 3rd ed. London: WB Saunders Company Ltd; 1994.

- Lam01 Lamesch P, Jost U, Schreiter D, ea. Molecular adsorbent recirculating system in patients with liver failure. *Transplant Proc* 2002; 33: 3480-2.
- Lar94 Larsen FS, Hansen BA, Jorgensen LG, ea. High-volume plasmapheresis and acute liver transplantation in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1994; 26: 1788.
- Lee93 Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862-72.
- Lee94 Lee WM. Acute liver failure. *Am J Med* 1994; 96: S3-S9.
- Liu02 Liu JP, Kjaergard LL, Als-Nielsen B, ea. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure. *Cochrane Hepato-Biliary Group Protocol*. Oxford Cochrane Library, 2002.
- Mal01 Malafosse R, Penna C, Sa C, ea. Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies. *Ann Oncol* 2001; 12: 887-94.
- Mar89 Margulis MS, Erukhlmov EA, Andreiman LA, ea. Temporary organ substitution by hemoperfusion through suspension of active donor hepatocytes in a total complex of intensive therapy in patients with acute hepatic insufficiency. *Resuscitation* 1989; 18: 85-94.
- Mar98 Martin U, Kiessig V, Blusch JH, ea. Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *Lancet* 1998; 352: 692-4.
- Mat87 Matsumura KN, Guevara GR, Huston H, ea. Hybrid bioartificial liver in hepatic failure: preliminary clinical report. *Surgery* 1989; 101: 99-103.
- Mat94 Matsubara S. Combination of plasma exchange and continuous hemofiltration as temporary metabolic support for patients with acute liver failure. *Artif Organs* 1994; 18: 363-6.
- Maz97 Mazariegos GV, Ash SR, Patzer JF. Preliminary results: randomized clinical trial of the Biologic-DT in treatment of acute hepatic failure (AHF) with coma (abstract). *Artif Organs* 1997; 21: 529.
- Maz01 Mazariegos GV, Kramer DJ, Lopez RC, ea. Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients. *ASAIO J* 2001; 47: 471-5.
- McL99 McLaughlin BE, Toscone CM, Custer LM, ea. Overview of extracorporeal liver support systems and clinical results. *Ann NY Acad Sci* 1999; 875: 310-25.
- Mit00 Mitzner SR, Stange J, Klammt S, ea. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomised, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277-86.
- Mit01a Mitzner SR, Stange J, Klammt S, ea. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: S75-82.
- Mit01b Mitzner SR, Stange J, Klammt S, ea. Albumin dialysis using the molecular recirculating system. *Curr Opin Nephrol Hyp* 2001; 10: 777-83.
- Mit01c Mitzner SR, Klammt S, Peszynski P, ea. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher* 2001; 5: 417-22.
- Mul02a Mullhaupt B, Kullak-Ublick GA, Ambuhl P, ea. First clinical experience with molecular adsorbent recirculating system (MARS) in six patients with severe acute on chronic liver failure. *Liver* 2002; 22: 59-62.
- Mul02b Mullen KD. Treatment of hepatorenal syndrome: lessons from the MARS trial. *Hepatology* 2002; 35: 492-3.
-

- Mur00 Murphy S ea. Deaths: final data for 1998. National vital statistics reports. Hyattsville, MD; National Center for Health Statistics, 2000, vol. 48.
- Mut93 Mutimer DJ, Burra P, Neuberger JM, ea. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med* 1993; 86:649-56.
- NHS03 National Horizon Scanning Centre. The University of Birmingham. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) for acute and chronic liver failure. Horizon scanning review. January 2003.
- Nov01 Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, ea. Use of MARS in the treatment of acute liver failure: preliminary monocentric experience. *Transplant Proc* 2001; 33: 1942-4.
- Nov02 Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, ea. MARS: experience in 34 cases of acute liver failure. *Liver* 2002; 22: 43-7.
- Nyb93 Nyberg SL, Peshwa MV, Payne WD, ea. Evolution of the bioartificial liver: the need for randomised clinical trials. *Am J Surg* 1993; 166: 512-21.
- Ogr88 O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, ea. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94: 1186-92.
- Ogr93 O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-5.
- Pal00 Palmes D, Karim Qayumi A, Spiegel HU. Liver bridging techniques in the treatment of acute liver failure. *J Investigative Surg* 2000; 13: 299-311.
- Pat97 Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997; 3: 282-6.
- Pat99 Patzer JF, Mazariegos GV, Lopez R, ea. Novel bioartificial liver support system: preclinical evaluation. *Ann NY Acad Sci* 1999; 875: 340-52.
- Pat01 Patzer JF. Advances in bioartificial liver assist devices. *Ann NY Acad Sci* 2001; 944: 320-33.
- Pee02 Peek GJ, Killer HM, Sosnowski MA, ea. Modular extracorporeal support for multiorgan failure patients. *Liver* 2002; 22: 69-71.
- Pit99 Pitkin Z, Mullon C. Evidence of absence of porcine endogenous retrovirus (PERV) infection in patients treated with a bioartificial liver support system. *Artif Organs* 1999; 23: 829-33.
- Pro02 Prokurat S, Grends R, Lipowski D, ea. MARS procedure as a bridge to combined liver-kidney transplantation in severe chromium-copper acute intoxication: a paediatric case report. *Liver* 2002; 22: 76-7.
- Rah01 Rahman T, Hodgson H. Clinical management of acute hepatic failure. *Intensive Care Med* 2001; 27: 467-76.
- Red73 Redeker AG, Yamahiro HS. Controlled trial of exchange-transfusion therapy in fulminant hepatitis. *Lancet* 1973; 1: 3-6.
- Rif03 Rifai K, Ernst T, Kretschmer U, ea. Prometheus® - a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *J Hepatol* 2003; 39: 984-90.
- Roz93 Rozga J, Williams F, Ro MS, ea. Development of a bioartificial liver: properties and function of a hollow-fiber module inoculated with liver cells. *Hepatology* 1993; 17: 258-65.
-

- Roz94 Rozga J, Podesta L, Lepage E, ea. A bioartificial liver to treat severe acute liver failure. *Ann Surg* 1994; 219: 538-46.
- Rub94 Rubin E, Farber JL. The liver and biliary system. In: Rubin E, Farber JL (red.): *Pathology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1994: 704-85.
- Sam02 Samuel D, Ichai P, Feray C, ea. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 257-64.
- Sau01 Sauer IM, Obermeyer N, Kardassis D, ea. Development of a hybrid liver support system. *Ann NY Acad Sci* 2001; 944: 308-19.
- Sch01a Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, ea. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001; 7: 709-12.
- Sch01b Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, ea. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbent recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001; 7: 1034-9.
- Sch02a Schachschal G, Morgera S, K pferling S, ea. MARS dialysis in the state of chronic rejection in a liver transplant recipient. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 11-3.
- Sch02b Schachschal G, Morgera S, K pferling S, ea. Emerging indications for MARS dialysis. *Liver* 2002; 22: 63-8.
- Sec01 Sechser A, Osorio J, Freise C, ea. Artificial liver support devices for fulminant liver failure. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 415-30.
- Sei99 Seige M, Kreymann B, Jeschke B, ea. Long-term treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure by albumin dialysis. *Transplant Proc* 1999; 31: 1371-5.
- Sen02a Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure, *Liver* 2002; 22: 5-13.
- Sen02b Sen S, Jalan R, Williams R. Extracorporeal albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: Will it stand the test of time? *Hepatology* 2002; 36: 1014-7.
- Sil78 Silk DB, Williams R. Experiences in the treatment of fulminant hepatic failure by conservative therapy, charcoal haemoperfusion, and polyacrylonitrile haemodialysis. *Int J Artif Organs* 1978; 1: 29-33.
- Soe91 Soeda K, Odaka M, Tabata Y, ea. Efficacy and limitations of plasma exchange in patients with acute hepatic failure; comparing with hemo-adsorption, and with impaired regeneration syndrome. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991; 19: 203-11.
- Sor0a1 Sorkine P, Ben Abraham R, Szold O, ea. Role of the molecular adsorbent recycling system (MARS) in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic liver failure. *Crit Care Med* 2001; 29: 1332-6.
- Sor01b Sorkine P, Ben Abraham R, Brill S, ea. Liver support systems. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 44-9.
- Sor99 Sorkine P, Ben Abraham R, Szold, O. Liver support systems. 1999: 619-27.
- Sta93 Stange J, Ramlow W, Mitzner S, ea. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin bound toxins. *Artif Organs* 1993; 17: 809-13.
- Sta96 Stange J, Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and bioartificial liver. *Int J Art Organs* 1996; 19: 677-91.
-

- Sta99 Stange J, Mitzner SR, Risler T, ea. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999; 23: 319-30.
- Sta00 Stange J, Mitzner SR, Klammt S, ea. Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. *Liver Transpl.* 2000; 6: 603-13.
- Sta02 Stange J, Hassanein TI, Mehta R, ea. The Molecular Adsorbent Recycling System as a liver support system based on albumin dialysis: a summary of preclinical investigations, prospective randomised controlled clinical trials, and clinical experience from 19 centres. *Artif Organs* 2002; 26: 103-10.
- Ste01 Stevens C, Bussuttil RW, Han s, ea. An interim analysis of a phase II/III prospective randomized multicenter controlled trial of the HepatAssist Bioartificial Liver Support System for the treatment of fulminant hepatic failure (abstract). *Hepatology* 2001; 34: 299A.
- Ste02 Steiner C, Mitzner SR. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry. *Liver* 2002; 22: 20-5.
- Str98 Strobl W, Vogt G, Mitteregger R, ea. Das 'Fractionated Plasma Separation and Adsorption System' (FPSA), ein neues membran-adsorptionsgestütztes adjuktives extrakorporales Blutreinigungssystem für das Leberversagen. *Biomedizinische technik* 1998; 43: 168-9.
- Str99 Strobl W, Vogt G, Mitteregger R, ea. The fractionated plasma separation and adsorption system: in vitro evaluation and first clinical results. *ASAIO J*, 1999; 45: 194.
- Str99 Strom SC, Chowdhury JR, Fox IJ. Hepatocyte transplantation for the treatment of human disease. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 39-48.
- Str02 Strain AJ, Neuberger JM. A bioartificial liver – state of the art. *Science* 2002; 295: 1005-9.
- Sus92 Sussman NL, Chong MG, Koussayer T, ea. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology* 1992; 16: 60-5.
- Sus94 Sussman NL, Gislason GT, Conlin CA, ea. The Hepatix extracorporeal liver assist device: initial clinical experience. *Artif Organs* 1994; 18: 390-6.
- Ter88 Terpstra OTT, Reuvers CB, Schalm SW. Auxiliary heterotopic liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 1003-7.
- Wat97 Watanabe FD, Mullon C, Hewitt WR, ea. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997; 225: 484-91.
- WBMV02 Wet Bijzondere Medische Verrichtingen. Wet van 16 mei 2002, houdende wijziging van de WBMV betreffende invoering van een verbod op xenotransplantatie. *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden* 2002; 263.
- Web02 Weber C, Strobl W, Krause A, ea. A novel detoxification device for the treatment of hepatic failure (HF). *ASAIO J*, 2002; 48: 181.
- Wei04 Weiss J. Extracorporeal liver support: increasing importance in intensive care medicine. Summary 14th Symposium on Critical Care Medicine and Intensive Care. Bremen 18-20 February 2004.
- Wil77 Wilkinson SP, Weston MJ, Parsons VB, ea. Dialysis in the treatment of renal failure in patients with liver disease. *Clin Nephrol* 1977; 8: 287-92.
- Wil94 Williams R, Wendon J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994; 20: S5-S10.
-

- Wil02 Wilmer A, Nevens F, Evenpoel P, ea. The molecular adsorbent recirculating system in patients with severe liver failure: clinical results at the KU Leuven. *Liver* 2002; 22: 52-55.
- Wil03 Williams R. Institutional resource needs and optimising timing of living donor liver transplant. *Transplant Proc* 2003; 35: 922-5.
- Ye94 Ye Y, Niekrasz M, Kosanke SW, ea. The pig as a potential organ donor for man. A study of potentially transferable disease from donor pig to recipient man. *Transplantation* 1994; 57: 694-703.
- Yam87 Yamazaki Z, Kianai F, Idezuki Y, ea. Extracorporeal methods of liver failure treatment. *Biomater Artif Cells Artif Organs* 1987; 15: 667-75.
- Ye95 Ye Y, Luo Y, Kobayashi T, ea. Secondary organ allografting after a primary 'bridging' xenotransplant. *Transplantation* 1995; 60: 19-22.
- Yos96 Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, ea. Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 1996; 20: 1169-72.
- Zho02 Zhou X, Wang X, Yang Y, ea. Clinical research of patients with acute or chronic hepatic failure treated with molecular adsorbent recirculating system. *Abstract* 2002; 10: 213-5.

A Indicaties voor MARS-therapie

B De totstandkoming van dit signalement

Bijlagen

Indicaties voor MARS-therapie

Indicaties voor MARS-therapie, zoals opgegeven door de Fabrikant Teraklin Ag en gebaseerd op de ervaringen met de behandeling van > 3500 patiënten (MARS-Registry).

| Indicatie | Absolute indicatie | Relatieve indicatie | Contra-indicaties |
|---|---|---|--|
| Gedecompenseerde chronische leverziekte met progressieve geelzucht | Progressieve hepatische cholestase serum bilirubine >340 µmol/l | Serum bilirubine >205 µmol/l | Ernstige coagulopathie, behoefte aan dialyse > 3 dagen |
| Gedecompenseerde chronische leverziekte met hepatische encefalopathie | Hepatische encefalopathie graad 3 of 4 | Hepatische encefalopathie graad 2 of hoger | Ernstige coagulopathie, behoefte aan dialyse > 3 dagen |
| Gedecompenseerde chronische leverziekte met renale dysfunctie | Progressieve renale dysfunctie (hepatorenaal syndroom) | Serum creatinine >132 µmol/l ondanks standaardtherapie | Ernstige coagulopathie behoefte aan dialyse > 3 dagen |
| Acuut leverfalen | Slechte prognose volgens King's of Clichy criteria | Eén van de volgende: Hepatische encefalopathie graad 2 of hoger Verhoogde intracraniale druk Renale dysfunctie Progressieve cholestase | |
| Transplantaatdysfunctie na levertransplantatie | Indicatie voor een retransplantatie | Twee van de volgende: INR > 1,5 of PT activiteit <40% AST of ALT > 1500 U/l Encefalopathie graad 2 of hoger Serum bilirubine >170 µmol/l PDRicg < 8%/min | |

Vervolg

| Indicatie | Absolute indicatie | Relatieve indicatie | Contra-indicaties |
|---|--|---|-------------------|
| Leverfalen na leverchirurgie | geen | Onvoldoende resterend levervolume, Of twee van de volgende: Serum bilirubine >170 µmol/l Encefalopathie graad 2 of hoger INR >1,5 of PT activiteit <40% AST of ALT >1500 U/l PDRicg <8%/min | |
| Secundair leverfalen | Secundair leverfalen of multi- orgaanfalen als gevolg van: Hypoxemie, onderperfusie Acuut respiratoir distress syndroom sepsis | Twee van de volgende : Serum bilirubine >170µmol/l Encefalopathie graad 2 of hoger INR >1,5 of PT activiteit <40% AST of ALT >1500 U/l PDRicg <8%/min | |
| Onbehandelbare pruritus bij cholestase | Indicatie levertransplantatie | Onbehandelbare pruritus bij acute of chronische cholestase | |
| Acute intoxicatie of overdosis met albumine-gebonden stoffen | | | |
| Paediatrische indicaties | Primair acuut leverfalen Secundair acuut leverfalen Acuut leverfalen van metabole oorsprong Acute decompensatie bij chronische leverziekte Transplantaatdysfunctie Onbehandelbare pruritus en chronische moeheid | | |

De totstandkoming van dit signalement

Ten behoeve van dit signalement is een verkennende literatuurstudie verricht door CA van Iersel, studente Biomedische Gezondheidswetenschappen aan de Katholieke Universiteit te Nijmegen (april-oktober 2002). Op basis van deze literatuurverkenning is vervolgens dit signalement opgesteld door drs MA Bos, secretaris bij de Gezondheidsraad.

Het signalement werd getoetst door de beraadsgroep Geneeskunde van de Gezondheidsraad (juni 2004).

Geraadpleegde personen

Bij de opstelling van het signalement zijn gesprekken gevoerd met de volgende deskundigen:

- dr RAFM Chamuleau (Internist, Academisch Medisch Centrum Amsterdam)
- prof. dr P Yap (Afdeling Hepatologie, Universiteitsziekenhuis Gasthuisberg, Leuven, België)
- T Keizer (Dirinco BV, Rosmalen, vertegenwoordiging Teraklin AG, Rostock)
- dr Steffen Mitzner (Afdeling Interne Geneeskunde, Universiteit van Rostock, Duitsland)

Aanvullende schriftelijke informatie is ontvangen van:

- LL Kjaergard (The Cochrane Hepato-Biliary group, Copenhagen)
- prof. Opolon (Hoofd van de Afdeling Hepatologie & Gastroenterologie, Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France)
- dr J Stange (Liver Center, Department of Gastroenterology, University of California, San Diego medical Center, USA)
- R Willams (Institute of Hepatology, University College London Medical School, London, UK)
- The National Horizon Scanning Centre (Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, UK)