

Informationsergänzung zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

Methode	Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation
----------------	--

Krankenhaus/ Medizinprodukt hersteller	XVIVO Perfusion, Mässans gata 10, SE-400 14 Göteborg, Sweden Wolfgang Staschok, Mobil +4915224474691, wolfgang.staschok@xvivogroup.com
Datum	25.11.2021

Informationsergänzung zum Formular

Orientieren Sie sich bei Ihrer Informationsergänzung an der Struktur und den Angaben im vom anfragenden Krankenhaus eingereichten Formular. Das Formular hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Internetseite eingestellt. Informationen, die bereits im eingereichten Formular angegeben sind, müssen Sie nicht wiederholen.

Abschnitt, Nummer des Formulars	Informationsergänzung
	Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
Abschnitt I Punkt 3.1. a+b	In der Informationsübermittlung des Universitätsklinikums Jena wird in diesem Abschnitt nur die Firma Transmedics erwähnt. XVIVO bietet mit dem System „Liver Assist“ ebenfalls ein System zur normothermen und pulsatilen Organkonservierung von Lebern mit Funktionsüberwachung an. Hersteller: XVIVO Produkt: Liver Assist Das Liver Assist System findet im Rahmen der Konditionierung und Beurteilung von zu transplantierenden Lebern im Empfängerkrankenhaus Anwendung und schließt nicht den von der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) geregelten und vergüteten Transport aus. Die Leistungsfähigkeit erbringt das hier gegenständliche Produkt genau im Rahmen der spezifizierten NUB „Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten“. Vgl. auch die nachstehende Zweckbestimmung.
Abschnitt I Punkt 4.2. a	Die spezifizierte Untersuchungs- und Behandlungsmethode schließt die Anwendung von dem im vorherigen Abschnitt



	<p>genanntem Produkt ein. Hierzu sei auch auf die Zweckbestimmung (Intended use) des Produkts verwiesen, welches die spezifizierte NUB erbringen kann:</p> <p>„1.1 INTENDED USE</p> <p><i>The LIVER ASSIST is intended to be used for isolated temperature controlled ex-situ oxygenated machine perfusion of donor livers, for a period up to 6 hours.</i></p> <p><i>The Liver Assist is intended for use by trained professionals in a professional healthcare environment. Users are expected to be familiar with standard medical practices as required for organ perfusion. There are two types of users of the device</i></p> <ul style="list-style-type: none">• <i>sterile surgeon, he/she connects the organ to the subsequent tubing of the disposable set and determines the perfusion conditions. After perfusion the surgeon checks the organ on quality for transplantation and removes the organ from the device.</i>• <i>non-sterile perfusionist, he/she prepares the device for use, places and primes the disposable system, and operates the device during the perfusion period. After perfusion the perfusionist cleans the device.</i> <p>Indications for use</p> <p><i>Indications for use of the Liver Assist include in-hospital machine perfusion of donor livers from all deceased donor types as hypothermic to normothermic to preservation instead of static cold storage or reconditioning after static cold storage, with the intention to improve transplantation outcome of standard criteria donor livers, or to assess viability of extended criteria and eligible for discard donor livers.”</i></p> <p>XVIVO, bzw. das Liver Assist System unterfallen bis dato jedoch nicht direkt dem Anwendungsbereich des §137h SGB V, da das Produkt in der Risikoklasse IIa am europäischen Markt in Verkehr gebracht wird, vgl. Konformitätserklärung in der Anlage.</p>
Abschnitt I Punkt 5	<p>Die tragenden Gründe zum Beschluss zum „Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation“ 18.2.2021 ziehen zur Beurteilung des wesentlichen Unterschieds im Wirkprinzip den OPS 5-375 (Herz- und Lungentransplantation) in der Version von 2015 heran, sehen durch das andere Anwendungsgebiet einen wesentlichen Unterschied in der Herangehensweise. Weder der OPS in der Version von 2015 noch in der aktuell gültigen Fassung 2021 nimmt eine Unterscheidung der Prozedur bezüglich der Abdeckung der Organkonservierung während des Transports vor.</p> <p>XVIVO sieht ebenso die Leistungsfähigkeit in der hier gegenständlichen NUB auch nicht einer Abdeckung des Organtransports sondern in der pulsatilen Organkonservierung, -konditionierung und Funktionsüberwachung vor Lebertransplantation.</p>

Abschnitt II Punkt 1.3	Sowohl mit der technischen Herangehensweise durch das Transmedics System, als auch durch das von XVIVO entwickelte System sind die essentiellen Schritte der Funktionsbeurteilung, als auch der Konditionierung vor Implantation möglich.
Abschnitt II Punkt 2.1 a	Die aktuelle NUB-Anfrage mit Bezug auf das Liver Assist System, welche von Leistungserbringern für 2022 gestellt wurde, wird unter dem nachfolgenden Titel beschrieben: „Intrahospitale ex-vivo hypo- bis normotherme, pulsatile, oxygenierte Perfusion von Spenderlebern“ Das XVIVO System ermöglicht neben der normothermen pulsatilen Perfusion auch eine hypotherme Perfusion mit intrahospitaler Funktionsüberwachung vor Implantation.
Abschnitt II Punkt 2.1 b	Die Anwendung des Liver Assist Systems von XVIVO wird ebenso wie die Anwendung des Organ Care Systems mit dem OPS 5-939.2 im Rahmen der Behandlung des Transplantatempfängers verschlüsselt. Eine methodische Differenzierung ist hier nicht erkennbar oder möglich.
Abschnitt II Punkt 2.2.	Das Wirkprinzip des Liver Assist entspricht dem des Transmedics OCS Liver System, da es ebenso wie dieses die normotherme und pulsatile Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bietet. Im Unterschied zum Transmedics OCS Liver System wird jedoch die Spenderleber nach dem jetzigen Standard entnommen und kalt auf Eis zum Empfängerkrankenhaus transportiert. Der Einsatz des stationären Liver Assist findet ausschließlich in der Empfängerklinik statt. Die Spenderleber wird in der Empfängerklinik dem Transportbehälter entnommen und an das Liver Assist mittels Kanülierung angeschlossen. Anschließend wird das Organ mittels einer Maschinenperfusionslösung (jede dafür zugelassene Lösung ist geeignet) durchspült und dabei auf Körpertemperatur erwärmt. Vor der Transplantation wird die Leber im Gerät anhand geeigneter Parameter evaluiert und anschließend bei Eignung gekühlt und standardmäßig implantiert. Das Wirkprinzip des Liver Assist ist also auch gegeben in der Beurteilung der Funktionsfähigkeit und Integrität der Spenderleber vor Transplantation mit ggfls. Möglichkeiten zur Regeneration oder Konditionierung, wengleich der nicht notwendige Transport des Gerätes entfällt und so Fehlerquellen während des Transports und unnötige logistische Aufwendungen hinsichtlich Verfügbarkeiten / Rückführung ins Spenderklinikum vermieden werden können.
Abschnitt II Punkt 3.1. Abschnitt II Punkt 4.1. d	Bei dem XVIVO Liver Assist handelt es sich um ein nicht für den interklinischen Organtransport geeignetes stationäres System, welches ausschließlich in der Empfängerklinik vorgehalten wird. Es dient dazu die Spenderleber vor der Implantation zu rekonditionieren, zu überwachen und zu evaluieren. Es basiert auf demselben Wirkprinzip wie das OCS System.

	<p>Das XVIVO Liver Assist System besteht aus drei Komponenten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Das Gerät welches auf einem fahrbaren Wagen montiert ist (Abbildung in der Übermittlung von Jena ganz rechts) 2. Dem Einwegset bestehend aus Kanülen, Schlauchsets und Oxygenator 3. Einer beliebigen auf dem Markt erhältlichen Perfusionslösung <p>Seit 2013 wird das Liver Assist System mittlerweile von 7 Kliniken eingesetzt trotz fehlender Vergütung.</p>
Abschnitt II Punkt 4.1 a	<p>Das XVIVO Liver Assist System ersetzt den in Deutschland üblichen Standard der Organkonservierung vor Implantation wie im Dossier des UK Jena beschrieben.</p>
Abschnitt II Punkt 4.1 b	<p>Die Verwendung des Liver Assist Systems zur normothermen und pulsatilen Organperfusion bei einer Lebertransplantation ermöglicht im Gegensatz zur statischen Kaltkonservierung die funktionelle Überprüfung und Konditionierung einer Spenderleber vor Implantation innerhalb der NUB „Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten“.</p> <p>Im Gegensatz zur Anwendung des Organ Care Systems (OCS) ist die Nutzung des Liver Assist Systems nicht während des gesamten Zeitfensters zwischen Explantation und Implantation im Empfängerkrankenhaus inklusive Transport notwendig, sondern die Anwendung der aufwändigen Technologie kann auf die Phase der Funktionsbeurteilung und Rekonditionierung vor Implantation in der Empfängerklinik beschränkt werden.</p> <p>Beiden Technologien liegt zugrunde, dass sie zu diesem Zweck das Organ mit Perfusionslösung oder warmem Blut perfundieren und mit Nährstoffen versorgen. Bei beiden technischen Umsetzungen entsteht durch die Möglichkeit zur Verabreichung von Prostazyklin oder Gallensalzen ggf. eine therapeutische Intervention am Organ, die in dieser Form bei physiologisch weitgehend inaktiven gekühlten Organen nicht möglich ist.</p> <p>Trotz des Unterschieds in der Herangehensweise zwischen den beiden technischen Umsetzungen der normothermen pulsatilen Maschinenperfusion mit Funktionsüberwachung im Rahmen der Lebertransplantation sind bei Nutzung des Liver Assist Systems bezüglich des zu erwartenden patientenrelevanten Nutzens ebenso wie mit dem OCS Vorteile im Vergleich zum Standard of Care der Kaltkonservierung ohne Konditionierung zu erwarten.</p>
Abschnitt II Punkt 6 a und b	<p>Die Anwendung des XVIVO Liver Assist ist nach erfolgter Schulung durch den Hersteller sehr einfach und beinhaltet keine spezifischen Risiken für den Patienten. Während der</p>

	<p>Perfusionszeit ist das Gerät nicht mit dem Patienten verbunden und stellt somit kein Risiko dar. Da das Organ danach regelrecht im Standardverfahren implantiert wird, entsteht auch hier keine zusätzliche Gefahr für den Patienten. Das Training für alle Anwender (Schwestern und Ärzte) wird vom Hersteller gründlich durchgeführt und bei Bedarf (z.B. Personalwechsel) wiederholt. Es besteht außerdem die Möglichkeit an Schulungen in den Räumen des Herstellers teilzunehmen (XVIVO Academy, Groningen NL). Eine spezielle Überwachung der Patienten ist nicht erforderlich.</p>
--	--

Informationenergänzung zu allgemeinen Aspekten

<p>Allgemeine Anmerkung</p>
<p>Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p>
<p>Bitte tragen Sie hier nur allgemeine Anmerkungen ein, die nicht einem konkreten Abschnitt des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugeordnet werden können.</p>
<p>Die Anwendung der Methode „Maschinenperfusion von Spenderorganen“ trägt dazu bei, weniger Spenderorgane in der Transplantation verwerfen zu müssen und die Qualität der Spenderorgane objektiv beurteilen zu können.</p> <p>Das „Liver Assist System“ kann zur pulsatilen Organperfusion bei einer Lebertransplantation sowohl normotherm als auch hypotherm intrahospital im Empfängerkrankenhaus genutzt werden.</p> <p>Eine matched control-Studie von Hoyer et al., 2020 zur normothermen Anwendung des Systems im Rahmen des Controlled oxygenated rewarming – COR zeigt einen Trend zur Überlegenheit hinsichtlich der Überlebensrate der Transplantate nach 1, 3 und 5 Jahren. Hier wurden 18 Lebertransplantate kontrolliert erwärmt und nach erfolgreicher Transplantation gegen 178 SoC (Deutschland, UK Essen) Lebertransplantationsergebnisse in der Kontrollgruppe hinsichtlich der Überlebensrate nach 1, 3 und 5 Jahren verglichen: Die Überlebensraten der Patienten betragen 100 %, 100 % und 93,8 % im Vergleich zu 84,5 %, 82,0 % und 75,8 % in der Kontrollgruppe (P = 0,12).</p> <p>Die Studie schließt sich an die ersten positiven Ergebnisse der Studie Hoyer et al. 2016 an, welche als case control-Studie die Endpunkte von 6 COR Lebertransplantaten mit einer historischen Kohorte von 106 Patienten vergleicht und eine signifikante Reduktion der Peak-Serumtransaminasen nach der Transplantation um ca. 50 % im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen zeigt (AST 563,5 vs. 1204 U/L, P = 0,023). Nach 6 Monaten betrug das Überleben des Transplantats 100 % in der COR-Gruppe und 80,9 % in den Kontrollen (P = 0,24). Das jeweilige Überleben der Patienten betrug 100 % bzw. 84,7 % (P = 0,28). Alle behandelten Empfänger hatten nach einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit eine normale Leberfunktion, sind am Leben und gesund.</p>

Unter Berücksichtigung der möglichen Anwendung der technischen Variation als hypotherme, pulsatile Konditionierung im Rahmen der Methode wird auf die folgenden RCT Daten verwiesen, welche die Verbesserung der Organqualität von DCD Lebertransplantaten durch Verhinderung von nicht-anastomotischen Strikturen der Gallengänge durch DHOPE (D-HOPE – Dual Hypothermic Oxygenated Perfusion) (van Rijn et al., 2021) sowie die Verbesserung der Transplantatqualität und des klinischen Ergebnisses von (ECD (Extended Criteria Donor))-DBD-Lebern hinsichtlich EAD-Prädiktoren (frühe Allotransplantat-Dysfunktion) und ICU Aufenthalt (Czigany et al., 2021) zeigen.

Die Ergebnisse zahlreicher matched-control Studien weisen zudem darauf hin, dass die Anwendung der hypothermen Maschinenperfusion vor Lebertransplantation den Organstatus, wie auch die Patientenrelevanten Outcomes verbessern kann, vgl. Literaturverzeichnis: Fokus hypotherme Anwendung

Literaturverzeichnis

Fokus hypotherme Anwendung:

- Czigany, Z., Lurje, I., Tolba, R. H., Neumann, U. P., Tacke, F., & Lurje, G. (2019). Machine perfusion for liver transplantation in the era of marginal organs—New kids on the block. *Liver International*, 39(2), 228-249. doi:<https://doi.org/10.1111/liv.13946>
- Czigany, Z., Pratschke, J., Fronek, J., Guba, M., Schoning, W., Raptis, D. A., . . . Lurje, G. (2021). Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg*, 274(5), 705-712. doi:10.1097/SLA.0000000000005110
- de Vries, Y., Berendsen, T. A., Fujiyoshi, M., van den Berg, A. P., Blokzijl, H., de Boer, M. T., . . . Porte, R. (2019). Transplantation of high-risk donor livers after resuscitation and viability assessment using a combined protocol of oxygenated hypothermic, rewarming and normothermic machine perfusion: study protocol for a prospective, single-arm study (DHOPE-COR-NMP trial). *BMJ Open*, 9(8), e028596. doi:10.1136/bmjopen-2018-028596
- Dutkowski, P., Polak, W. G., Muijsan, P., Schlegel, A., Verhoeven, C. J., Scalera, I., . . . Clavien, P. A. (2015). First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg*, 262(5), 764-770; discussion 770-761. doi:10.1097/SLA.0000000000001473
- Dutkowski, P., Schlegel, A., de Oliveira, M., Mullhaupt, B., Neff, F., & Clavien, P. A. (2014). HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol*, 60(4), 765-772. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.023
- Matton, A. P. M., de Vries, Y., Burlage, L. C., van Rijn, R., Fujiyoshi, M., de Meijer, V. E., . . . Porte, R. J. (2019). Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation*, 103(7), 1405-1413. doi:10.1097/TP.0000000000002500
- Mueller, M., Kalisvaart, M., O'Rourke, J., Shetty, S., Parente, A., Muller, X., . . . Dutkowski, P. (2020). Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion (HOPE) Prevents Tumor Recurrence in Liver Transplantation From Donation After Circulatory Death. *Ann Surg*, 272(5), 759-765. doi:10.1097/SLA.0000000000004258
- Patrono, D., Surra, A., Catalano, G., Rizza, G., Berchiolla, P., Martini, S., . . . Romagnoli, R. (2019). Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors. *Sci Rep*, 9(1), 9337. doi:10.1038/s41598-019-45843-3

- Raigani, S., De Vries, R. J., Carroll, C., Chen, Y. W., Chang, D. C., Shroff, S. G., . . . Yeh, H. (2020). Viability testing of discarded livers with normothermic machine perfusion: Alleviating the organ shortage outweighs the cost. *Clin Transplant*, 34(11), e14069. doi:10.1111/ctr.14069
- Rayar, M., Beaurepaire, J. M., Bajoux, E., Hamonic, S., Renard, T., Locher, C., . . . Meunier, B. (2021). Hypothermic Oxygenated Perfusion Improves Extended Criteria Donor Liver Graft Function and Reduces Duration of Hospitalization Without Extra Cost: The PERPHO Study. (1527-6473 (Electronic)). doi:10.1002/lt.25955
- Serifis, N., Matheson, R., Cloonan, D., Rickert, C. G., Markmann, J. F., & Coe, T. M. (2021). Machine Perfusion of the Liver: A Review of Clinical Trials. *Frontiers in Surgery*, 8(64). doi:10.3389/fsurg.2021.625394
- Schlegel, A., Muller, X., Kalisvaart, M., Muellhaupt, B., Perera, M., Isaac, J. R., . . . Dutkowski, P. (2018). Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol*, 70(1), 50-57. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.005
- van Golen, R. F., van Gulik, T. M., & Heger, M. (2012). Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*, 52(8), 1382-1402. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.013
- van Leeuwen, O. B., de Vries, Y., Fujiyoshi, M., Nijsten, M. W. N., Ubbink, R., Pelgrim, G. J., . . . Porte, R. J. (2019). Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg*, 270(5), 906-914. doi:10.1097/SLA.0000000000003540
- van Rijn, R., Karimian, N., Matton, A. P. M., Burlage, L. C., Westerkamp, A. C., van den Berg, A. P., . . . Porte, R. J. (2017). Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *The British journal of surgery*, 104(7), 907-917. doi:10.1002/bjs.10515
- van Rijn, R., van Leeuwen, O. B., Matton, A. P. M., Burlage, L. C., Wiersema-Buist, J., van den Heuvel, M. C., . . . Porte, R. J. (2018). Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl*, 24(5), 655-664. doi:10.1002/lt.25023
- van Rijn, R., Schurink, I. J., de Vries, Y., van den Berg, A. P., Cortes Cerisuelo, M., Darwish Murad, S., . . . Investigators, D.-D. T. (2021). Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med*, 384(15), 1391-1401. doi:10.1056/NEJMoa2031532
- Watson, C. J. E., Kosmoliaptsis, V., Pley, C., Randle, L., Fear, C., Crick, K., . . . Butler, A. J. (2018). Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant*, 18(8), 2005-2020. doi:10.1111/ajt.14687
- Watson, C. J. E., Kosmoliaptsis, V., Randle, L. V., Gimson, A. E., Brais, R., Klinck, J. R., . . . Butler, A. J. (2017). Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation*, 101(5), 1084-1098. doi:10.1097/TP.0000000000001661
- Fokus normotherme Anwendung:**
- de Vries, Y., Matton, A. P. M., Nijsten, M. W. N., Werner, M. J. M., van den Berg, A. P., de Boer, M. T., . . . Porte, R. J. (2019). Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant*, 19(4), 1202-1211. doi:10.1111/ajt.15228
- Hoyer, D. P., Benko, T., Manka, P., von Horn, C., Treckmann, J. W., Paul, A., & Minor, T. (2020). Long-term Outcomes After Controlled Oxygenated Rewarming of Human Livers Before Transplantation. *Transplant Direct*, 6(4), e542. doi:10.1097/TXD.0000000000000987
- Hoyer, D. P., Mathe, Z., Gallinat, A., Canbay, A. C., Treckmann, J. W., Rauen, U., . . . Minor, T. (2016). Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation*, 100(1), 147-152. doi:10.1097/TP.0000000000000915
- Watson, C. J., Kosmoliaptsis, V., Randle, L. V., Russell, N. K., Griffiths, W. J., Davies, S., . . . Butler, A. J. (2016). Preimplant Normothermic Liver Perfusion of a Suboptimal Liver Donated After Circulatory Death. *Am J Transplant*, 16(1), 353-357. doi:10.1111/ajt.13448

Watson, C. J. E., Kosmoliaptsis, V., Pley, C., Randle, L., Fear, C., Crick, K., . . . Butler, A. J. (2018). Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant*, 18(8), 2005-2020. doi:10.1111/ajt.14687

Informationsergänzung zu einer neuen Untersu- chungs- oder Behandlungsmethode mit einem Medi- zinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

Methode	Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation
----------------	---

Krankenhaus/ Medizinpro- dukterhersteller	Organox, Ltd. , OrganOx Limited Oxford Science Park Sherrington Building Magdalen Centre Robert Robinson Avenue Oxford, OX4 4GA United Kingdom Vertreten durch: Günter Hollnick, Verkaufsleiter Deutschland ghollnick@hsc-medical.de
Datum	29.11.2021

Informationsergänzung zum Formular

Orientieren Sie sich bei Ihrer Informationsergänzung an der Struktur und den Angaben im vom anfragenden Krankenhaus eingereichten Formular. Das Formular hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Internetseite eingestellt. Informationen, die bereits im eingereichten Formular angegeben sind, müssen Sie nicht wiederholen.

Abschnitt, Nummer des Formulars	Informationsergänzung
Allgemein	Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.
II. 2.2 Wirkprinzip	Neben dem System des Herstellers Transmedics, Inc., gibt es mindestens ein weiteres, sehr ähnliches System des Herstellers Organox, Ltd, das in der Aufstellung Informationen zum NUB-Verfahren unter der laufenden Nummer 811 geführt wird mit dem Titel: „Oxygenierte, normotherme Konservierung von Leberspenderorganen unter kontinuierlicher, zyklischer Validierung und Optimierung der Hämodynamik, Synthese- und Stoffwechselfunktion“. Im Folgenden wird dieses System mit dem Handelsnamen „Metra-System“ bezeichnet. Das Wirkprinzip des Metra-Systems gleicht dem des Transmedics- Systems, allerdings erfolgt die Organperfusion kontinuierlich und nicht gepulst.



Obwohl das System mit einer eingebauten Batterieversorgung grundsätzlich mobil ist und einen Organtransport auch über längere Strecken ermöglichen würde, ist vorgesehen, dass wie bisher von der DSO / Eurotransplant der mögliche Empfänger identifiziert wird und dass das Organ auf herkömmliche Art und Weise entnommen und hypotherm in das entsprechende Lebertransplantationszentrum transportiert wird. Sofern dort ein entsprechendes normothermes Leberperfusionssystem verfügbar ist, können auch marginale Organe, die ansonsten für Transplantationen nicht in Frage kämen, entnommen und dorthin transportiert werden. Die normotherme Organperfusion erfolgt in der Transplantationsklinik. Das System wird eingesetzt, um Leberorgane vor der Transplantation zu evaluieren, zu re-konditionieren und zu optimieren oder von der Transplantation auszuschließen.

Systembeschreibung

Das System verfügt über 3 geschlossene Kreisläufe mit Kanülierung der Portal-Vene zu infrahepatic Inferior Vena Cava (IVC) und von Hepatic-Arterie zu IVC, sowie eine Rezirkulation der Ascites. Zusätzlich besteht eine offene Kanülierung vom Gallengang für den Abfluss der Gallenflüssigkeit. Der Betrieb des Systems läuft nach dem Laden der Leber in das System vollautomatisch ab und alle Parameter werden durch das System auf physiologisches Niveau gebracht und gehalten, einschließlich: Ein- und Ausflussdrücke der Gefäße, Flussraten, Blutgase sowie die Temperatur. Eine Ausnahme hiervon stellt die Glucosemessung dar, die etwa alle 4 Stunden manuell durchgeführt werden muss. Alle anderen Infusionsraten sind fest voreingestellt.

Auf der grafischen Benutzeroberfläche (als auch auf Tablet oder Bildschirm zur Fernüberwachung übertragbar) werden während des Betriebs verschiedene Perfusionsparameter angezeigt:

- Flussraten: Arterien, Pfortader, Vena cava inferior (VCI), alle in l/min
- Drücke: Arterien, Pfortader, Vena cava inferior (VCI), alle in mmHg
- pO₂ und pCO₂ (Einheiten: kPa oder mmHg),
- pH
- Bluttemperatur (°C),
- Glukose (in mmol/l oder mg/dl),
- Gallebildung (ml/h)

Alle Überwachungs-Daten (Blutgasanalyse, Menge der produzierten Gallenflüssigkeit je h, etc.) sind für die letzten 24 Stunden abrufbar und versendbar.

Eine detaillierte Produktbeschreibung ist unter:
<https://www.organox.com/metra-how-it-works> abrufbar.

II. 4.1 a)	Die beschriebene Methode ergänzt die Standardselektion und Standardmethodik im Rahmen der Organbegutachtung und des Organerhalts im Rahmen der Lebertransplantation. Darüber hinaus soll sie bei marginalen Lebern auch andere verfügbare, ineffektive und gewebeschädigende Systeme (statische und die dynamische hypotherme Leberperfusion) ablösen.
II. 4.1 b)	<p>Es gab bisher weltweit keine vergleichbaren CE- zertifizierten Systeme für die automatisierte, oxygenierte, normotherme Perfusion von Lebern für bis zu 24 Stunden – auch die relevanten Teilfunktionen hinsichtlich Hämodynamik, Synthese- und Stoffwechselfunktion sind in keinem anderen derzeit verfügbaren System abgebildet. Ein vollständiges Monitoring der physiologischen Funktionen und Re-Konditionierung von marginalen Lebern ist mit den bisher verfügbaren Systemen nicht möglich. Eine Re-Konditionierung marginaler Lebern war bislang komplett ausgeschlossen, durch die Re-Konditionierung mittels der innovativen Technik, können wesentlich mehr Lebern in einen geeigneten Zustand versetzt und implantiert werden, bei gleichbleibender Anzahl an Spenderorganen. Die Nachteile einer hypothermen Leberkonservierung wie Schwellung der Zellen, Azidose und Produktion der radical oxygen species (ROS) beim Transport können nicht vermieden werden, allerdings kann durch sofortige Anwendung des Perfusionssystems die Kühlzeit reduziert werden und die unerwünschten Prozesse können teilweise rückgängig gemacht werden.</p> <p>Die innovativen Konzepte beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine kontinuierliche Validierung und Verbesserung der hämodynamischen, Synthese- und Stoffwechselfunktion mit oxygenierter normothermer Perfusion der Leber mit kontinuierlicher Messung der Gallenflüssigkeit, • physiologisches Niveau der Gefäßdrücke (Hepatische Arterien: Druck 60 bis 75 mmHg; IVC: Druck 1 bis 2 mmHg) • physiologische Organtemperatur (37°C) und Partialdrücke pO₂ (10-18 kPa); pCO₂ (3-8 kPa); pH (7.3). • Menge der pro Stunde produzierten Gallenflüssigkeit als Marker für Re-konditionierung der Leber • bis zu 24 h zugelassen
II. 6. a und b)	Das Metra-System wurde bereits 2016 in den deutschen Markt eingeführt, derzeit wird es in 7 von 21 Transplantationskliniken in Deutschland eingesetzt sowie in 3 von 3 Kliniken in Österreich, 2 von 3 in den Niederlanden, 7 von 7 in UK sowie in der einzigen Transplantationsklinik in Irland.

Informationenergänzung zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung
Bitte begründen Sie Ihre Informationsergänzung möglichst durch Literatur (z. B. relevante



<p>Studien), listen Sie die Literatur unter dem „Literaturverzeichnis“ (siehe unten) auf und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte.</p>
<p>Für die ex-vivo normotherme Maschinenpräservierung mit dem Metra-System liegen mehrere klinische Studien vor (siehe Literaturverzeichnis), die nachfolgend kurz zusammengefasst werden sollen:</p> <p>Die Überlegenheit der oxygenierten, normothermen Perfusion gegenüber einer hypothermen Lagerung bzgl. des Endpunktes einer signifikanten Reduzierung der AST (Aspartat Aminotransferase) nach 7 Tagen konnte vor kurzem durch Ravikumar et al. (Am J Transpl 2016) zum ersten Mal gezeigt werden.</p>
<p>Eine Auswertung der nicht transplantierten Spenderorgane von Moosburner et al. (2020) über den Zeitraum von 2010 bis 2018 zeigt auf, dass in 2018 21% der gemeldeten Spenderlebern aufgrund von Qualitätseinschränkungen nicht transplantiert wurden. Die Autoren erwarten, dass sich dieser Anteil aufgrund von normothermer ex-vivo- Maschinenperfusion senken lässt, so dass mehr Organe tatsächlich transplantiert werden können.</p>
<p>Eine europäische randomisierte, kontrollierte Studie, bei der das Metra-System mit Lagerung auf Eis (SCS) verglichen wurde, bestätigen diese positiven Ergebnisse (Nasralla et al., Nature 2018):</p> <ul style="list-style-type: none">• es trat eine 49%ige Senkung des Spitzenwertes der AST innerhalb der ersten 7 Tage nach Transplantation auf – dem primären Endpunkt.• Die Rate frühen Transplantatversagens (early allograft dysfunction) sank von 30% (SCS) auf 10% (Metra-System).• Es wurden 50% weniger Lebern verworfen, nachdem sie mit dem Metra-System perfundiert wurden, im Vergleich zur SCS,• Die Dauer des mittlere Organerhalts stieg um 54% mit dem Metra-System im Vergleich zur SCS. <p>Die Studie enthielt 220 Lebertransplantationen und zeigte, dass die Rate an Graft-Schädigung (gemessen über AST Enzymfreisetzung) halbiert wird – und das, obwohl 50% weniger Organe zur Transplantation abgelehnt wurden (also mit schlechteren Ausgangswerten eingeschlossen wurden) und obwohl die mittlere Organ-Konservierungszeit um 54% länger war. Diese Daten belegen, dass man „schlechtere“ Organe sogar dann noch mit guten Ergebnissen transplantieren kann, wenn sie unter Anwendung der neuen Methode länger als üblich konserviert wurden.</p>
<p>Eine weitere Studie aus Großbritannien (VITAL, H. Mergental et al.) war eine offene, nicht-randomisierte, prospektive, einarmige Studie zur Ermittlung, ob derzeit nicht verwendete Spenderlebern sicher transplantiert werden können bei vergleichbarem Endergebnis hinsichtlich des Überlebens der Patienten. Verfügbare Lebern, die vordefinierte Kriterien für die Beurteilung als „marginal“ erfüllten und von allen Lebertransplantationszentren in Großbritannien abgelehnt worden waren wurden eingeschlossen und an das Metra-System angeschlossen, das eine Bewertung vor der Transplantation erlaubt. Organe wurden als geeignet beurteilt und nach Einwilligung in die geeigneten Patienten transplantiert, wenn die Organe innerhalb von 4 Stunden einen guten Laktatstoffwechsel zeigten in Verbindung mit zwei oder mehreren der folgenden Parametern: Produktion von Gallenflüssigkeit, Glukosestoffwechsel, guter Blutfluss und Erhalt des pH-Wertes. Die Studie zeigte eine Erholung bei 71% der nicht-transplantierten Lebern (22/31) mit dem Ergebnis nach 90 Tagen, dass 100% der Transplantate erfolgreich transplantiert waren. Die Ergebnisse zeigten, dass der Wert des Metra-Systems bei der Beurteilung von Lebern mit hohem Risiko, bei der Erhöhung der Transplan-</p>

tationsraten und der Reduktion der Mortalität auf der Warteliste.

Kürzlich wurden zwei Artikel veröffentlicht (Ceresa_Liver Transplantation 2019 & Bral_Liver Transplantation 2019), die den Nutzen des Metra-Systems für herausstellen, wenn das System nach der Kühlung auf Eis verwendet wird. In beiden Fällen waren die Ergebnisse äquivalent zur kontinuierlichen Verwendung des Metra-Systems im Spenderkrankenhaus, was einen logistischen Vorteil gegenüber der klassischen Eislagerung bietet.

Alix PM et al. Veröffentlichten in 2019 eine Untersuchung aus Groningen, in der bestimmte Biomarker als prädiktoren für eine erfolgreiche Lebertransplantation untersucht wurden: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass biliäres Bikarbonat, pH-Wert, Glukose und LDH während ex-situ-NMP genaue Biomarker für klinisch relevante, histologische Gallenverletzungen von Lebertransplantaten sind. Diese Biomarker lassen sich am Point-of-Care leicht bestimmen, so dass sie sich für die Beurteilung der Lebensfähigkeit der Gallengänge während der NMP und die potenzielle Identifizierung von Spenderlebern mit einem geringen Risiko der Entwicklung einer posttransplantierten Cholangiopathie eignen.

Literaturverzeichnis

Ravikumar R et al., Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial; American Journal of Transplantation 2016; 16: 1779–1787 ;

Nasralla D et al., A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation; Nature volume 557, pages 50–56 (2018) (<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0047-9>)

Ceresa CDL et al., Normothermic Machine Preservation of the Liver: State of the Art; Current Transplantation Reports (2018) 5:104–110 (<https://doi.org/10.1007/s40472-018-0186-9>)

Mergental H et al., Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion; NATURE COMMUNICATIONS (2020)11:2939 (<https://doi.org/10.1038/s41467-020-16251-3>)

Bral M et al., A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill?; Liver Transplantation (2019) 25; 848-858

Alix PM et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. Transplantation 2019; 103:1406-1413

Reiling J et al., Assessment and Transplantation of Orphan Donor Livers: A Back-to-Base Approach to Normothermic Machine Perfusion; Liver Transplantation (2020) 26; 1618–1628

Cardini B et al., Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation; Transplantation (2020) 104: 1917–1928

Moosburner S et al., Nicht transplantierte Spenderorgane – eine bundesweite Auswertung aller Organangebote für die Lebertransplantation von 2010 bis 2018; Z Gastroenterol (2020) 58(10): 945-954 (DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1199-7432>)

Abstract zur NAPLES- Studie: Lembach H et al., NAPLES STUDY (NORMOTHERMIC MACHINE PERFUSION OF THE LIVER TO ENABLE THE SICKEST FIRST): PRELIMINARY RESULTS; S248 Transplantation, September 2020; Volume 104; Number S3;