

Belegen Sie Ihre Angaben in diesem Abschnitt anhand von Quellen und übermitteln Sie die zugehörigen Volltexte als Anlagen zum Formular.

### 1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der gegenständlichen Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen, wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.

1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

**Ätiologie:** Die **Leberzirrhose** stellt eine chronisch-progrediente Erkrankung dar, die durch eine Destruktion der Läppchen- und Gefäßarchitektur der Leber infolge einer entzündlich bedingten Fibrose charakterisiert ist. Funktionell manifestiert sich die Leberzirrhose durch das Auftreten einer Leberinsuffizienz und portalen Hypertension, bedingt durch eine verminderte hepatische Perfusion. Dabei entstehen intrahepatische porto-systemische Shunts. Die Entstehung einer Leberzirrhose ist multifaktoriell bedingt, wobei die häufigsten Ätiologie Alkoholabusus (ca. 60 %) oder chronische Virushepatitiden (Hepatitis B, C oder D; ca. 30 %) sind<sup>1</sup>.

**Klinische Symptomatik:** Im Frühstadium der Leberzirrhose sind die Symptome häufig unspezifisch und können daher leicht übersehen werden. Erst durch laborchemische Analysen und bildgebende Verfahren wie die Sonografie lässt sich die Diagnose eindeutig stellen. Zu den klinischen Symptomen zählen neben allgemeinen Beschwerden wie Abgeschlagenheit und ungewolltem Gewichtsverlust auch kutane Manifestationen wie Ikterus, Palmarerytheme und Teleangiektasien.

**Spontanverlauf:** Die Leber besitzt ein ausgeprägtes Regenerationspotenzial, sodass sie sich bis zu einem gewissen Grad von schädigenden Einflüssen erholen kann. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der Leberzirrhose verbessern die Prognose signifikant. Ohne adäquate Therapie schreitet die Erkrankung jedoch kontinuierlich fort und kann letztlich letal enden. Die Therapie zielt primär darauf ab, die zugrunde liegende Ursache zu eliminieren oder zu kontrollieren. Beispielsweise haben Patient\*innen mit alkoholinduzierter Leberzirrhose, die eine dauerhafte Alkoholabstinenz einhalten, eine vergleichsweise günstige Prognose. Eine vollständige Heilung der Leberzirrhose ist jedoch nicht möglich, da bereits bestehende fibrotische Veränderungen irreversibel sind. Lediglich die Progression der Erkrankung kann verlangsamt werden. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose ist die Prognose signifikant schlechter, und die Lebenserwartung ist im Vergleich zur gesunden Bevölkerung stark reduziert. Insbesondere bei weiterem Alkoholkonsum beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur 50 % und macht eine Lebertransplantation unausweichlich<sup>2</sup>.

**Komplikationen:** Komplikationen im Rahmen der Leberzirrhose führen zu einer weiteren Reduktion der Lebenserwartung. Innerhalb von fünf Jahren versterben etwa 75 % der Patient\*innen, bei denen Komplikationen auftreten<sup>3</sup>. Insbesondere Aszites in Kombination mit portaler Hypertension ist prognostisch ungünstig und führt bei 50 % der Betroffenen innerhalb von zwei Jahren zum Tod. Peritonitische Komplikationen verschlechtern die Prognose zusätzlich. Zu den häufigsten

<sup>1</sup> Liu Y-B, Chen M-K. Epidemiology of liver cirrhosis and associated complications: Current knowledge and future directions. World Journal of Gastroenterology. 2022;28(41):5910-30.

<sup>2</sup> Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. Liver Transpl. 2016;22(8):1136-42.

<sup>3</sup> Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. Journal of Hepatology. 2023;79(2):516-37.

Todesursachen bei Patient\*innen mit Leberzirrhose zählen das Leberversagen, gastrointestinale Blutungen, insbesondere aus Ösophagusvarizen, und das hepatozelluläre Karzinom.

**Klassifikation:** Die Einteilung der Leberzirrhose nach ihrem Schweregrad erfolgt anhand der Child-Pugh-Klassifikation, welche die Patient\*innen in drei Stadien (Child A bis C) differenziert<sup>4</sup>. Berücksichtigt werden hierbei verschiedene Laborparameter sowie die sonographische Beurteilung von Aszites und der Grad der hepatischen Enzephalopathie.

1.2      Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung

Die **Leberzirrhose** betrifft ca. 400.000 Menschen in Deutschland (**Prävalenz pro 10.000 1:40**)<sup>5</sup>. An Krankheiten der Leber **sterben jedes Jahr über 16.000 Menschen**<sup>6</sup>. Für die Alkoholische Leberkrankheit wurden 2020 über 90.000 Krankenhausaufenthalte gemeldet. Ein Risikokonsum liegt bei etwa 9 Millionen Menschen in Deutschland vor<sup>7</sup>. Die aktuelle **5-Jahresprävalenz** für bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge beträgt 13.900<sup>8</sup>.

1.3      Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung

*Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.1a) erfolgt.*

Die Lebertransplantation ist die Therapie der Wahl für Patient\*innen mit Leberzirrhose sowie bei bestimmten Tumorerkrankungen oder im akuten Leberversagen. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Lebertransplantaten werden in Deutschland im Regelfall sogenannte *marginale* Organe von Spender\*innen mit erweiterten Spenderkriterien transplantiert (2006-2016: 68%, Tendenz zunehmend), welche mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen assoziiert sind. Der Transport und die Konservierung von Lebertransplantaten erfolgt im Rahmen der Regelversorgung in Deutschland **mittels statischer hypothermer Lagerung auf Eis in Konservierungslösung in Styroporboxen**. Die Implantation muss unmittelbar nach Ankunft des Transplantats im Empfängerkrankenhaus erfolgen, um die Konservierungsphase und den daraus resultierenden Konservierungsschaden zu minimieren. Im Jahr 2023 wurden für die Leber 1.395 Anmeldungen auf der **Warteliste** vorgenommen und 1.345 Menschen von der Warteliste entfernt (transplantiert oder verstorben). Somit waren im Jahr 2023, 2.740 Menschen transplantationsbedürftig, was eine **Prävalenz pro 10.000 von 1:0,27** darstellt.

**2.            Angaben zur angefragten Methode**

2.1      Bezeichnung der Methode

Hyotherme oxygenierte Maschinenperfusion (HOPE) der Leber

<sup>4</sup> Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.

<sup>5</sup> Riemann et al.: Ätiologie und Risikofaktoren. Georg Thieme Verlag 2008, ISBN: 978-3-131-41201-0

<sup>6</sup> BMG. Referat Öffentlichkeitsarbeit. Daten des Gesundheitswesens 2022. November 2022.

<sup>7</sup> Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft. Alkoholatlas Deutschland. 2002. ISBN: 978-3-95853-786-6

<sup>8</sup> Robert Koch-Institut Berlin. Krebs in Deutschland für 2019/2020, 2023. ISBN: 978-3-89606-323-6

Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, auf die sich die Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V bezieht. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:

- das Wirkprinzip und
- das Anwendungsgebiet

## 2.2 Beschreibung des Wirkprinzips

Beschreiben Sie hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll. Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Die hypotherme Maschinenperfusion (HOPE) ist eine fortschrittliche Methode zur Konservierung und Optimierung von Organen, die für die Transplantation vorgesehen sind. Sie bietet im Vergleich zur herkömmlichen statischen kalten Lagerung mehrere Vorteile, darunter eine verbesserte Organqualität und eine potenziell längere Kaltischämiezeit/Transportzeit<sup>9</sup>.

### Prozessschritte bei der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion der Leber:

**Vorbereitung des Organs:** Nach der Entnahme des Organs aus dem Spender wird dieses sofort mit einer kalten, konservierenden Lösung perfundiert, um den Stoffwechsel zu verlangsamen und Schäden durch die Ischämie zu minimieren. Das Organ wird dann in einem Beutel unter sterilen Bedingungen aufbewahrt und ins Empfängerzentrum transportiert.

**Anschluss an die Maschinenperfusionseinheit:** Die HOPE erfolgt im Regelfall endischämisch im Transplantationszentrum. Hierfür wird das Organ in die Maschinenperfusionseinheit eingebracht und an das Perfusionssystem angeschlossen. Dabei werden die zuführenden Gefäße des Organs, d.h. die Pfortader (klassische HOPE) und fakultativ die Leberarterie (duale HOPE) über Kanülen mit den Schläuchen der Maschine verbunden. Die Perfusionslösung, meist eine spezielle kalte Nährlösung, wird bei einer Temperatur von etwa 8°C bis 12°C kontinuierlich durch das Organ gepumpt.

**Durchführung der Perfusion:** Die Maschine reguliert den Perfusionsdruck und -fluss, wodurch das Organ konstant mit der kalten Nährlösung versorgt wird. Dies hilft, die metabolische Aktivität des Organs weiter zu reduzieren und Schäden durch Sauerstoffmangel (Hypoxie) während der Ischämiephase zu minimieren. Die Perfusion kann mehrere Stunden dauern, je nach Bedarf und Zustand des Organs. **Überwachung und Bewertung:** Während der Perfusion werden verschiedene Parameter kontinuierlich überwacht, wie der Perfusionsdruck, der Fluss, der Widerstand in den Gefäßen und die Temperatur. Diese Daten geben Aufschluss über die Qualität der Perfusion. Zusätzlich können Stoffwechselprodukte oder Biomarker in der Perfusionslösung analysiert werden, um den Zustand des Organs genauer zu beurteilen.

**Beendigung der Perfusion und Vorbereitung zur Transplantation:** Nach Abschluss der Perfusion wird das Organ aus der Maschine entnommen und das Organ wird erneut mit einer konservierenden Lösung gespült. Das Organ wird dann entweder direkt zur Transplantation vorbereitet oder weiter bei kalter Lagerung aufbewahrt, bis es transplantiert werden kann.

### Rationale und Zielsetzung:

Die HOPE zielt darauf ab, die Qualität des Lebertransplantats während der Lagerung und bis zur Transplantation zu erhalten oder sogar zu verbessern. Die rationale Grundlage dieser Methode ist:

<sup>9</sup> van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. N Engl J Med. 2021;384(15):1391-401.

**Reduzierung des metabolischen Bedarfs:** Durch die Kühlung wird der Stoffwechsel des Organs stark verlangsamt, wodurch der Sauerstoff- und Nährstoffbedarf minimiert wird. Dies schützt das Organ vor ischämischen Schäden.

**Optimierung der Organqualität:** Durch die kontinuierliche Perfusion können schädliche Stoffwechselprodukte aus dem Organ entfernt und das Organ gleichmäßig mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden. Dies kann die Zellfunktion erhalten und die Regeneration fördern. Bereits ein kurzer Zeitraum von 1–2 h endischämischer HOPE kann die Mitochondrien von einem Energieerschöpftem auf ein regeneriertes Energieniveau bringen und schützt dadurch die Spenderlebern vor dem Ischämie-Reperfusionsschaden. Der zugrunde liegende Mechanismus beruht auf einer mitochondrialen Reprogrammierung unter hypothermen, aeroben Bedingungen<sup>10</sup>.

**Organfunktionsüberwachung:** Während der Perfusion können wichtige funktionelle Parameter des Organs überwacht und bewertet werden, dies ermöglicht eine Einschätzung der Qualität und Transplantabilität des Organs.

Die Methode wird mit dem OPS 5-939.1 „Organkonservierung, mit Anwendung einer kontinuierlichen Ex-vivo-Perfusion und ohne Organfunktionsüberwachung“ verschlüsselt aber nicht separat vergütet.

### 2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.1 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen.*

**Zielgruppe hinsichtlich des Organangebots:** Eine zentrale Anwendung von HOPE liegt in der Verwendung von marginalen oder qualitativ eingeschränkten Spenderlebern, welche die derzeitigen gültigen Standardkriterien für eine Transplantation (Eurotransplant Extended Donor Criteria) möglicherweise nicht vollständig erfüllen<sup>11</sup>. Durch die Anwendung von HOPE kann der Konservierungsschaden von Lebertransplantaten reduziert werden und die Nutzungsrate von marginalen Organen erhöht werden, indem ihre Funktion und Qualität vor der Transplantation verbessert werden<sup>12</sup>. Die Anwendung von HOPE kann dazu beitragen, den Pool an potenziellen Spenderorganen zu erweitern, indem auch solche Organe in Betracht gezogen werden, die zuvor als ungeeignet galten. Dadurch kann die Verfügbarkeit von Spenderlebern erhöht und die Wartezeiten für Patient\*innen verkürzt werden<sup>13</sup>. Aufgrund **hervorragenden Langzeitergebnisse** sowohl für die Transplantation von marginalen als auch regulären Lebern mit HOPE wird jedoch mittlerweile für einen **routinemäßigen Einsatz** plädiert<sup>14</sup>.

<sup>10</sup> Krendl F, Gasteiger S, Oberhuber R, Cardini B, Schneeberger S. Weiterentwicklung der Lebertransplantation durch Maschinenperfusion. *J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr.* **21**, 138–146 (2023).

<sup>11</sup> Moosburner S, Patel MS, Wang BK, Prasad J, Öllinger R, Lurje G, Sauer IM, Vagefi PA, Pratschke J, Raschok N. Multinational Analysis of Marginal Liver Grafts Based on the Eurotransplant Extended Donor Criteria. *Ann Surg.* 2024 Aug 13.

<sup>12</sup> Tingle SJ, Dobbins JJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Mahendran B, Pandanaboyana S, et al. Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023;2023(9).

<sup>13</sup> Wang BK, Shubin AD, Harvey JA, MacConmara MM, Hwang CS, Patel MS, et al. From Patients to Providers: Assessing Impact of Normothermic Machine Perfusion on Liver Transplant Practices in the US. *J Am Coll Surg.* 2024;238(5):844-52.

<sup>14</sup> Eden J, Bruggenwirth IMA, Berlakovich G, Buchholz BM, Botea F, Camagni S, et al. Long-term outcomes after hypothermic oxygenated machine perfusion and transplantation of 1,202 donor livers in a real-world setting (HOPE-REAL study). *J Hepatol.* 2024.

**Altersgruppe:** HOPE wird überwiegend bei erwachsenen Patient\*innen eingesetzt, die aufgrund von chronischen Lebererkrankungen oder akutem Leberversagen eine Transplantation benötigen. Typischerweise handelt es sich um Patient\*innen im Alter von 18 bis 70 Jahren<sup>15</sup>.

**Geschlecht:** HOPE ist für beide Geschlechter gleichermaßen geeignet, und es gibt keine spezifischen geschlechtsspezifischen Kontraindikationen für die Anwendung dieser Methode.

**Kontraindikationen:** Allgemeine Kontraindikation für die Lebertransplantation (schwerwiegende Infektion, Sepsis, irreversibles Multiorganversagen). In Fällen, in denen das Spenderorgan schwerwiegende strukturelle oder funktionelle Defizite aufweist (fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose), die selbst durch HOPE nicht verbessert werden können, wird die Methode im Regelfall nicht angewendet.

### 3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

*Machen Sie hier Angaben zum Medizinprodukt, das bei der gegenständlichen Methode zur Anwendung kommen soll. Bei mehreren Medizinprodukten können Sie dieses Feld Nummer 3 vervielfältigen.*

3.1 Name des Medizinprodukts

Liver Assist™

3.2 Name des Herstellers

XVIVO  
Gemenskapens gata 9  
SE-431 53 Mölndal  
Schweden

3.3 Beschreibung des Medizinprodukts und seine Einbindung in die gegenständliche Methode

*Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.*

**Stellenwert des Medizinprodukts Liver Assist im Rahmen des Wirkprinzips der HOPE (Hypotherme Oxygenierte Maschinenperfusion):** Das Liver Assist System ist nicht nur ein technisches Hilfsmittel, sondern ein integraler Bestandteil des HOPE-Prozesses. Es ermöglicht eine bessere Erhaltung und sogar Verbesserung der Organqualität, was direkt zu besseren Transplantationsergebnissen führt. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Verwendung von dHOPE/HOPE mit dem Liver Assist System zu einem geringeren Auftreten von Ischämie-Reperfusionsschäden und einer besseren Langzeitprognose bei Patient\*innen führt, die mit Organen von sogenannten "Extended Criteria Donors" (ECD) transplantiert werden<sup>16,17</sup>. Darüber hinaus wurde ein positiver Effekt auf die Inzidenz

<sup>15</sup> Moosburner S, Ritschl PV, Wiering L, Gassner J, Ollinger R, Pratschke J, et al. Hohes Spenderalter bei Lebertransplantation. Wie begegnen wir dem Organmangel in Deutschland. Chirurg. 2019.

<sup>16</sup> Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA, Andrassy J, Kramer M, Strnad P, Tolba RH, Liu W, Keller T, Miller H, Pavicevic S, Uluk D, Kocik M, Lurje I, Trautwein C, Mehrabi A, Popescu I, Vondran FWR, Ju C, Tacke F, Neumann UP, Lurje G. 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. 2021 Nov 1;274(5):705-712.

<sup>17</sup> Czigany Z, Uluk D, Pavicevic S, Lurje I, Froněk J, Keller T, Strnad P, Jiang D, Gevers T, Koliogiannis D, Guba M, Tolba RH, Meister FA, Neumann UP, Kocik M, Kysela M, Sauer IM, Raschzok N, Schöning W, Popescu I, Tacke F, Pratschke J, Lurje G. Improved outcomes after hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplantation-Long-term follow-up of a multicenter randomized controlled trial. Hepatol Commun. 2024 Feb 3;8(2):e0376.

von Gallengangschäden nach Transplantation von Organen beschrieben, welche nach Herztod entnommen wurden (DCD)<sup>18</sup>.

**Technische Merkmale und deren Relevanz für HOPE:**

**Oxygenation und Perfusion:** Das Liver Assist System ist mit zwei separaten Hohlfaser-Oxygenatoren ausgestattet, die eine kontinuierliche Sauerstoffversorgung des Organs während der Perfusion sicherstellen. Diese Funktion ist entscheidend, um die durch Ischämie verursachten Schäden zu minimieren und die Leberzellen optimal mit Sauerstoff zu versorgen, was insbesondere für marginale Spenderlebern oder Organe, die längere Zeit außerhalb des Körpers gelagert wurden, von Bedeutung ist. Das Liver Assist System ist sowohl für die klassische als auch die duale HOPE zugelassen, für eine Perfusionsdauer von bis zu 24 Stunden.

**Temperaturkontrolle:** Das System ermöglicht die präzise Kontrolle der Perfusionstemperatur im Bereich von 12°C bis 37°C. Für die HOPE-Methode wird typischerweise eine hypotherme Temperatur von etwa 12°C eingesetzt, um den Stoffwechsel der Leber zu verlangsamen und den Sauerstoffbedarf zu reduzieren. Dies hilft, die Qualität des Organs während der Konservierung zu erhalten und das Risiko von Reperfusionsschäden nach der Transplantation zu senken.

**Pulsatile und kontinuierliche Perfusion:** Das Liver Assist verwendet eine pulsatile Perfusion der hepatischen Arterie mit einer Frequenz von 60 Schlägen pro Minute, kombiniert mit einem kontinuierlichen Fluss durch die Pfortader. Diese Kombination imitiert die natürlichen physiologischen Bedingungen und fördert die optimale Verteilung der Perfusionslösung im Gewebe, was für die Aufrechterhaltung der Organfunktion während der Lagerung und vor der Transplantation entscheidend ist.

**Überwachung und Echtzeit-Sensorik:** Integrierte Sensoren überwachen in Echtzeit wichtige Parameter wie Fluss, Druck und Temperatur. Diese Echtzeitüberwachung ermöglicht es dem klinischen Team, die Bedingungen während der Perfusion anzupassen und sicherzustellen, dass das Organ unter optimalen Bedingungen konserviert wird. Zudem bietet das Gerät Sampling-Ports, die es erlauben, Proben der Perfusionsflüssigkeit und Galle zu entnehmen, um den Stoffwechselstatus des Organs zu bewerten.

---

<sup>18</sup> van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. Liver Transpl. 2018;24(5):655-64.

## 3.4 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

## Einordnung des Medizinprodukts

*Sofern Ihre Einordnung des Medizinprodukts im Zuge einer Übergangsregelung auf Grundlage einer Bescheinigung gemäß den Richtlinien 90/385/EWG oder 93/42/EWG erfolgt, beachten Sie bitte, dass der G-BA eine gegebenenfalls davon abweichende Einordnung gemäß § 137h Absatz 2 SGB V in Verbindung mit § 2 Absatz 1 MeMBV nach der Verordnung (EU) 2017/745 vornehmen wird, um die für das Verfahren nach § 137h SGB V maßgebliche Risikoklasse festzustellen.*

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Artikel 2 Nummer 4 und 5 der Verordnung (EU) 2017/745 (weiter mit 4.)

Sonstiges Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

*Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2 Verfo aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 2b Satz 2 Verfo auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin und des Patienten zu betrachten.*

-

Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

*Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin und des Patienten zu betrachten.*

Keine Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe. Das Liver Assist System hat nach obigen Definition einen besonders invasiven Charakter, da es explizit in wesentliche Funktionen von Organen eingreift und diese ggf. verändert.

#### 4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

*Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 Verfo weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 Verfo.*

*Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die gegenständliche Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.*

##### 4.1 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

*a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?*

Die **statische Kaltlagerung** ist das derzeit standardmäßig angewendete Verfahren zur Konservierung von Spenderorganen, einschließlich Lebern, vor der Transplantation. Dabei wird das entnommene Organ nach der Explantation in einer kalten Organprotektionslösung gespült, um die Stoffwechselaktivität zu reduzieren und Schäden durch Ischämie (den Sauerstoffmangel) zu minimieren. Anschließend wird das Organ in einem sterilen Beutel verpackt und in einem zweiten sterilen Beutel auf Eiswasser bei Temperaturen zwischen 0 und 8°C transportiert.

Während der Kaltlagerung wird das Organ jedoch nicht durchblutet und somit auch nicht mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Dieser Zustand kann über mehrere Stunden andauern, was das Organ einem erheblichen Energie- und Sauerstoffmangel aussetzt. Die Kälte verlangsamt zwar den Metabolismus, indem sie enzymatische Prozesse reduziert und den Energiebedarf senkt, dennoch können Schädigungen durch die Ischämie sowie durch die Kälte selbst auftreten. Solche „Konservierungsschäden“ treten oft in Form einer kombinierten Schädigung durch fehlende Durchblutung, Kälte und die Wirkungen der Protektionslösungen auf. Insbesondere beim Wiedererwärmen des Organs nach der Lagerung können Schäden im metabolisch inerten Gewebe entstehen (Ischämie-Reperfusionsschaden)<sup>19</sup>.

<sup>19</sup> Czigany Z, Lurje I, Schmelzle M, Schoning W, Ollinger R, Raschzok N, et al. Ischemia-Reperfusion Injury in Marginal Liver Grafts and the Role of Hypothermic Machine Perfusion: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. J Clin Med. 2020;9(3).

Da Organe in der Kaltlagerung weder funktionell noch metabolisch aktiv sind, ist es schwierig, ihre Lebens- und Funktionsfähigkeit vor der Transplantation zu beurteilen. Dies stellt eine Herausforderung für die Organtransplantation dar, da die Optimierung des Spenderorgans in dieser Phase nicht möglich ist und sich negative Auswirkungen auf das Transplantationsergebnis ergeben können.

Sowohl die HOPE als auch die normotherme Maschinenperfusion werden in Deutschland im Rahmen von klinischen Studien zur Reduktion des Konservierungsschadens von Lebertransplantaten eingesetzt. Die erste randomisierter klinische Studie zum Einsatz der HOPE in der Lebertransplantation in Deutschland rekrutierte im Zeitraum von 09/2017 – 09/2020<sup>20</sup>.

Seit 2018 gibt es im OPS-Katalog den Code 5-939, der die Art der Konservierung von Organtransplantaten differenziert. Der Code 5-939.0 (Organkonservierung, ohne Anwendung einer Ex-vivo-Perfusion) könnte für die Kaltlagerung in Frage kommen.

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.*

**Unterschiede zwischen der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion (HOPE) und der statischen Kaltlagerung im Wirkprinzip:** Die hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion (HOPE) unterscheidet sich wesentlich von der traditionellen statischen Kaltlagerung, insbesondere in ihrem theoretischen Ansatz, den mechanistischen Wirkungen auf das Organ und den technischen Möglichkeiten, die durch das Liver Assist System von XVIVO bereitgestellt werden<sup>21</sup>.

**Theoretisch-wissenschaftlicher Begründungsansatz:** Die statische Kaltlagerung basiert auf dem Prinzip, den Stoffwechsel des Organs durch eine Absenkung der Temperatur zu verlangsamen, um den Sauerstoff- und Nährstoffbedarf zu minimieren. Dies wird erreicht, indem das Organ in einer kalten Lösung bei Temperaturen zwischen 0 und 8°C gelagert wird. Der zentrale Fokus liegt auf der Reduktion des metabolischen Bedarfs, wobei jedoch die Ischämie-bedingten Schäden durch den Mangel an Sauerstoff und Nährstoffen in Kauf genommen werden müssen. Im Gegensatz dazu verfolgt HOPE einen aktiv unterstützenden Ansatz, bei dem das Organ nicht nur gekühlt, sondern auch kontinuierlich mit sauerstoffreicher Perfusionslösung versorgt wird. Dies ermöglicht eine partielle Aufrechterhaltung des Zellstoffwechsels und reduziert signifikant den Ischämie-Reperfusionsschaden, der während und nach der Transplantation auftreten kann. Die wissenschaftliche Grundlage dieser Methode liegt in der Erhaltung der Organfunktion durch eine aktive Sauerstoffversorgung und die Förderung des Zellstoffwechsels auch während der Lagerung<sup>22</sup>.

**Mechanistische Unterschiede und Einwirkung auf das Organ:** Während der Kaltlagerung ist das Organ vollständig von der Blutzirkulation und damit von der Sauerstoffversorgung abgeschnitten. Dies führt zu einem anaeroben Zustand im Gewebe, der die Anhäufung von Metaboliten und das Risiko von Zellschäden erhöht. Obwohl die Kälte den Stoffwechsel verlangsamt, bleiben die Zellen unterversorgt und sind anfälliger für Schäden, insbesondere beim Wiedererwärmen des Organs vor

<sup>20</sup> Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA, Andrassy J, Kramer M, Strnad P, Tolba RH, Liu W, Keller T, Miller H, Pavicevic S, Uluk D, Kocik M, Lurje I, Trautwein C, Mehrabi A, Popescu I, Vondran FWR, Ju C, Tacke F, Neumann UP, Lurje G. 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.* 2021 Nov 1;274(5):705-712.

<sup>21</sup> Quillin RC, Guarrera JV. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2018;24(2):276-81.

<sup>22</sup> Clarke G, Mergental H, Hann A, Perera M, Afford SC, Mirza DF. How Machine Perfusion Ameliorates Hepatic Ischaemia Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).

der Transplantation. HOPE hingegen ermöglicht eine kontinuierliche Perfusion des Organs mit einer sauerstoffreichen Lösung bei einer kontrollierten hypothermen Temperatur. Dies reduziert die anaeroben Stoffwechselfvorgänge, minimiert die Bildung schädlicher Metaboliten und unterstützt die Zellfunktion. Durch die pulsatile Perfusion der hepatischen Arterie (duale HOPE) und den kontinuierlichen Fluss durch die Pfortader wird eine physiologische Umgebung simuliert, die das Gewebe besser schützt und die Funktionalität des Organs erhält. Zudem kann durch die Perfusion die Organqualität in Echtzeit überwacht werden, was bei der statischen Kaltlagerung nicht möglich ist.

**Technologische Unterschiede und Fähigkeiten des Liver Assist Systems:** Die statische Kaltlagerung ist ein passives Verfahren, bei dem keine Möglichkeit besteht, die Organqualität während der Lagerung zu beeinflussen oder zu überwachen. Es handelt sich um eine „One-size-fits-all“-Methode, bei der das Organ unabhängig von seiner individuellen Physiologie oder den spezifischen Anforderungen der Transplantation behandelt wird. Das Liver Assist System von XVIVO hingegen bietet eine Reihe von fortschrittlichen Funktionen, die die HOPE-Methode unterstützen. Dazu gehören<sup>23</sup>:

**Flexible Temperaturregelung:** Die Perfusionstemperatur kann präzise zwischen 12°C und 37°C eingestellt werden, um die optimalen Bedingungen für das jeweilige Organ zu schaffen.

**Pulsatile und kontinuierliche Perfusion:** Diese Funktion imitiert die natürlichen physiologischen Bedingungen und sorgt für eine gleichmäßige Verteilung der Perfusionslösung im Gewebe.

**Echtzeitüberwachung:** Integrierte Sensoren überwachen kontinuierlich kritische Parameter wie Druck, Fluss und Temperatur, wodurch die Qualität des Organs während der Lagerung bewertet und optimiert werden kann.

**Sauerstoffversorgung:** Die kontinuierliche Sauerstoffzufuhr ist ein zentraler Bestandteil des HOPE-Prozesses und wesentlich für die Vermeidung von Ischämieschäden.

4.2 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

*a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.*

**Klinische Anwendung:** Das Liver Assist System ist CE gekennzeichnet und wird für die hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion der Leber im Deutschland im Rahmen von klinischen Studien angewendet<sup>24</sup>. Eine Einschränkung auf gewissen Patientengruppe besteht nicht.

<sup>23</sup> Patrono D, Roggio D, Mazzeo AT, Catalano G, Mazza E, Rizza G, et al. Clinical assessment of liver metabolism during hypothermic oxygenated machine perfusion using microdialysis. *Artif Organs*. 2022;46(2):281-95.

<sup>24</sup> Eden J, Brüggewirrh IMA, Berlakovich G, Buchholz BM, Botea F, Camagni S, Cescon M, Cillo U, Colli F, Compagnon P, De Carlis LG, De Carlis R, Di Benedetto F, Dingfelder J, Diogo D, Dondossola D, Drefs M, Fronek J, Germinario G, Gringeri E, Györi G, Kocik M, Küçükerbil EH, Koliogiannis D, Lam HD, Lurje G, Magistri P, Monbaliu D, Moumni ME, Patrono D, Polak WG, Ravaioli M, Rayar M, Romagnoli R, Sörensen G, Uluk D, Schlegel A, Porte RJ, Dutkowski P, de Meijer VE. Long-term outcomes after hypothermic oxygenated machine perfusion and transplantation of 1,202 donor livers in a real-world setting (HOPE-REAL study). *J Hepatol*. 2024 Jul 3:S0168-8278(24)02341-9.

**Theoretisch-wissenschaftlicher Hintergrund:** HOPE erfolgt bei niedrigen Temperaturen (ca. 10°C) und kombiniert diese Kälte mit einer kontinuierlichen Sauerstoffzufuhr über die Perfusionsflüssigkeit. Während der Perfusion wird das Organ mit sauerstoffhaltiger Lösung durchspült, wodurch der Stoffwechsel der Zellen aufrechterhalten wird, ohne dass es zu den typischen Schäden kommt, die bei reiner Kaltlagerung durch Sauerstoffmangel entstehen würden.

Ein zentrales Element der HOPE-Technologie ist das sogenannte "mitochondriale Recharging". Während der Ischämie, also der Zeitspanne, in der das Organ ohne ausreichende Sauerstoffversorgung gelagert wird, kommt es zu einer Ansammlung von schädlichen Metaboliten wie Succinat in den Mitochondrien. Bei der anschließenden Reperfusion, wenn das Organ wieder mit Sauerstoff versorgt wird, kann diese Ansammlung zu einer vermehrten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führen, die erhebliche Zellschäden verursachen.

HOPE wirkt diesen Prozessen entgegen, indem es die Mitochondrien bereits während der Lagerung "auflädt" und sie auf die Reperfusion vorbereitet. Durch die kontrollierte Sauerstoffzufuhr und die niedrige Temperatur während der HOPE-Perfusion wird die Produktion von ROS minimiert und die oxidative Phosphorylierung (ATP-Produktion) in den Mitochondrien unterstützt. Dies führt zu einer signifikanten Reduktion des Ischämie-Reperfusionsschadens und einer besseren postoperativen Funktion des Transplantats<sup>25</sup>.

**Leitlinien und systematische Übersichtsarbeiten:** Die Anwendung von HOPE wird in der aktuellen S2k Leitlinie zur Lebertransplantation (Stand 2023) berücksichtigt<sup>26</sup>. Als starker Konsens gilt, dass Sie [...] zur Testung der Funktion und zur Verbesserung von marginalen Organen angewendet werden [kann]. Zudem bestätigen mehrere systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen die Vorteile von HOPE gegenüber der statischen Kaltlagerung, z.B. in der Reduktion der Krankenhausverweildauer nach Transplantation von Organen älterer Spender\*innen und Erweiterung des Pools and verfügbaren Lebern<sup>27,28</sup>.

Laut der Cochrane-Metaanalyse von Tingle et al. ist HOPE mit einer verbesserten Transplantatüberlebensrate verbunden (HR 0,45; 95% CI 0,23 bis 0,87; P = 0,02), basierend auf hoher Evidenz aus vier Studien mit 482 Empfänger\*innen<sup>29</sup>. Zudem reduzierte HOPE das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bei Lebertransplantationen von marginalen Spender\*innen (OR 0,45; 95% CI 0,22 bis 0,91; P = 0,03) und verringerte das Risiko für klinisch relevante ischämische Cholangitiden bei Empfänger\*innen von Spenderlebern, welche nach Herztod entnommen wurden (DCD), signifikant (OR 0,31; 95% CI 0,11 bis 0,92; P = 0,03).

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.*

-

<sup>25</sup> Clarke G, Mergental H, Hann A, Perera M, Afford SC, Mirza DF. How Machine Perfusion Ameliorates Hepatic Ischaemia Reperfusion Injury. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).

<sup>26</sup> Berg T, Aehling NF, Bruns2 T, Welker M-W, Weismüller T, Trebicka J, et al. S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). *Z Gastroenterol.* 2023.

<sup>27</sup> Michelotto J, Gassner J, Moosburner S, Muth V, Patel MS, Selzner M, et al. Ex vivo machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(1):39-54.

<sup>28</sup> Boerger L, Hillebrandt KH, Czigany Z, Lurje G, Gassner JMGV, Patel MS, et al. Ex Vivo Liver Machine Perfusion Reduces the Length of Hospital Stay in Recipients of Allografts from Elderly Donors: A Systematic Review. *Advanced Therapeutics.* 2023;6(6).

<sup>29</sup> Tingle SJ, Dobbins JJ, Thompson ER, Figueiredo RS, Mahendran B, Pandanaboyana S, et al. Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023;2023(9).