

”Dialys” vid akut leversvikt

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 00-04-28
Reviderad 04-02-23
Version 2

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Akut leversvikt pga levernekros (sönderfall och död av leverceller) är ett allvarligt tillstånd som kan drabba såväl personer utan tidigare leversjukdom som personer med kronisk leversjukdom. Utan behandling dör patienten inom några dygn när irreversibel leversvikt föreligger. I dagsläget är levertransplantation det enda behandlingsalternativet. Trots samarbete mellan de nordiska länderna är det dock ofta svårt att i tid få tag i en för patienten passande lever. Dialys vid akut leversvikt är avsedd att användas för att hålla patienten vid liv, som en så kallad brygga, tills transplantation kan genomföras eller spontant tillfrisknande skett. Det finns idag flera olika former av leverdialys; 1) *biologiska stödsystem* som innebär att patientens blod får cirkulera genom en djurlever som placerats utanför patientens kropp 2) *artificiella stödsystem* som innebär att patientens blod filtreras genom ett membran som fångar upp proteiner men släpper igenom vattenlösliga ämnen och proteinbundna toxiner, 3) *bioartificiella stödsystem* som filtrerar patientens blod genom konstgjorda kolonner med leverceller. En fjärde form som nyligen prövats är en kombination av biologiska och artificiella system. Antalet levertransplantationer i Sverige per år är cirka 80–90. Målgruppen för leverdialys utgörs av patienter med snabbt insättande leversvikt som i Sverige uppskattas till cirka 15 patienter per år.

Patientnytta: Det finns ett flertal olika stödsystem vilka har prövats eller för närvarande prövas inom ramen för studier. En systematisk översikt med metaanalys av dödlighet i studier av olika artificiella och bioartificiella stödsystem publicerades 2003. Sammantaget visade sig leverdialys inte vara bättre än konventionell medicinsk behandling. Vid stratifierad metaanalys, uppdelat på form av stödsystem och typ av leversvikt, framkom dock att dödligheten vid akut försämring av kronisk leversjukdom reducerades med hjälp av artificiella stödsystem jämfört med konventionell behandling. Inget av stödsystemen tycktes däremot förbättra överlevnaden jämfört med konventionell behandling av akut leversvikt hos patient utan tidigare leversjukdom. På grund av ofullständig rapportering i studierna gjordes ingen metaanalys av biverkningar. Allvarliga blödningar har förekommit, men det är inte klarlagt om dessa orsakats av behandlingen eller berott på grundsjukdomen.

Ekonomiska aspekter: En kostnadseffektivitetsanalys, baserad på en fall-kontrollstudie av det artificiella stödsystemet MARS, har identifierats. Merkostnaden för tillägg av MARS jämfört med enbart konventionell vård, beräknades till cirka en miljon kronor per QALY. Kostnaden per patient är mycket hög men eftersom målgruppen är liten förväntas de ekonomiska konsekvenserna för sjukvården, om metoden skulle bli aktuell i Sverige, bli små.

Kunskapsläge: Det finns drygt 10 små randomiserade studier av framför allt olika artificiella, men också bioartificiella, leverstödsystem. Metaanalys av samtliga studier visade att leverdialys inte är signifikant bättre än medicinsk standardbehandling (Evidensstyrka 2)*. För den grupp av patienter som hade akut försämring visade sig behandling med artificiella stödsystem dock ge minskad dödlighet (Evidensstyrka 2)*. Riskerna med behandlingen är otillräckligt dokumenterade (Evidensstyrka 4)*. Det finns begränsad dokumentation om kostnadseffektivitet (Evidensstyrka 3)*.

Kunskapen om leverdialys är ännu begränsad. Metoden bör därför endast användas under former som möjliggör vetenskaplig uppföljning av patientnytta, risker och hälsoekonomiska aspekter.

*Detta är en gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på. Graderingen görs i fyra nivåer; Evidensstyrka 1 = starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 2 = måttligt starkt vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 3 = begränsat vetenskapligt underlag, Evidensstyrka 4 = otillräckligt vetenskapligt underlag.

Metoderna

Patienter som drabbas av akut leversvikt pga levernekros (sönderfall och död av leverceller) har i regel kort förväntad överlevnadstid. Levertransplantation är i dagsläget det enda behandlingsalternativ som står till buds. En starkt begränsande faktor är antalet tillgängliga organ. Trots ett väl utvecklat samarbete inom Norden kring denna patientgrupp är det svårt att få fram organ som passar. Såväl i Europa som i övriga delar av världen dör patienter i väntan på passande organ.

I syfte att hålla patienter med akut leversvikt vid liv tills en lämplig lever för transplantation blir tillgänglig eller spontan förbättring skett, har system för att stötta levern, så kallad leverdialys, utvecklats. Det finns olika former för leversviktsbehandling vilka grovt kan indelas i biologiska system, artificiella system och bioartificiella system. Det förekommer även blandformer av dessa. Principerna för stödsystemens utformning grundar sig på olika förklaringsmodeller. Inom de olika formerna av stödsystem finns i sin tur olika fabrikat/produkter.

Biologiska stödsystem

Med biologiska stödsystem renas patientens blod från vissa ämnen genom att det cirkuleras (perfusion) genom en djurlever som placerats i en steril behållare utanför kroppen. Metoden kan användas som en livsuppehållande åtgärd i väntan på att en lämplig lever blir tillgänglig för transplantation. Det första försöket gjordes redan på 1960-talet, dock med otillfredsställande resultat [1,5]. Organ från flera djurarter har använts med skiftande resultat. Apan ansågs från början vara ett lämpligt givardjur pga dess immunologiska likhet med människan. Etiska överväganden talar dock starkt emot att använda detta djur. Även att ta organ från grisar har diskuterats. Ett centralt problem är att det i människans blod finns antikroppar som är riktade mot vävnad från gris. Emellertid finns det nu framavlade transgena grisar, dvs grisar som fått en mänsklig gen i sin arvsmassa. Detta medför en mindre risk för hyperakut avstötning efter transplantation [13]. Med dessa nya forskningsrön förefaller grislevern vara möjlig att använda också för perfusion till patienter med akut leversvikt. Den påverkan på t ex trombocyter och perifer blodbild som observerats i försök leder bl a till trombocytopeni (minskat antal blodplättar i blodet), med risk för koagulationsrubbingar och proppar i små kärl [3]. Dessutom krävs vid en längre tids perfusion att olika funktioner hos levern, som exempelvis produktion av koagulationsfaktorer, vidmakthålls. Man vet idag inte om proteiner som tillverkas i en perfunderad djurlever har samma funktionalitet på människan som proteiner från mänsklig lever. Den perfunderade djurlevern har dock visats kunna avlägsna gallsalter från blodbanan och koncentrera dessa i utsöndrad galla [6]. Denna typ av stödsystem har under senare tid aktualiserats då flera patienter har överlevt levertransplantation, genomförd efter leverdialys [4].

Bioartificiella system

Leverdialys med bioartificiella system innebär att patientens blod filtreras genom isolerade leverceller från djur. Flera försök att skapa konstgjorda kolonner med leverceller från gris finns beskrivna. Dessa kolonner tillverkas genom att celler (hepatocyter) odlas på en glas- eller plastyta. [9]. I en studie påvisades en effekt på minskat cerebralt ödem och viss förbättring av leverprover hos patienten [8]. Ett problem vid dialys med leverceller är att få en tillräckligt stor volym celler så att levercellsfunktionen kan upprätthållas under flera dagar, upp till en vecka.

Det finns numera också en teknik för att producera levercellskolonner med hjälp av tumörceller samt leverceller som tillvaratagits från avlidna människor där man inte kunnat använda levern för transplantationsändamål, t ex pga alltför stor fettinlagring.

Artificiella system

Den hittills mest vetenskapligt dokumenterade metoden är albumin hemodiafiltration enligt MARS (Molecular Adsorbent Recycling System) [11]. I denna utnyttjas ett membran som liknar det som används vid hemodialys vid njursvikt, och som är nära nog ogenomträngligt för proteiner men släpper igenom vattenlösliga ämnen och proteinbundna toxiner.

Målgrupp

Patienter som drabbas av akut leversvikt pga levernekros har i regel kort förväntad överlevnadstid. Det hastiga insjuknandet kan orsakas av en virusinfektion eller vara läkemedelsutlöst. Levertransplantation är det enda behandlingsalternativ som står till buds. En starkt begränsande faktor är dock antalet tillgängliga organ.

Det totala antalet levertransplantationer i Sverige, för samtliga indikationer, var i slutet av 1990-talet 80–90 stycken per år, dvs 9–10 transplantationer per miljon invånare. Behovet kan förväntas öka till 20 transplantationer per miljon invånare, dvs cirka 170–180 per år. Sverige har en relativt låg transplantationsfrekvens i förhållande till andra europeiska länder och USA. En orsak till detta är att det i Sverige finns färre fall med skrumplever orsakad av Hepatit C eller omfattande alkoholbruk. Dessa sjukdomar kommer dock sannolikt att öka i omfattning.

Vid akut leversvikt skiljer man på svikt som uppkommer akut, exempelvis pga virussjukdom, hos personer utan tidigare leversjukdom och akut försämring hos kroniskt leversjuka patienter (acute-on-chronic). Sjukdomsförloppet är ofta snabbt. De patienter som skulle komma i fråga för leverdialys är de med en snabbt insättande leversvikt där man av tidsskäl är tvingad att hitta en lever för transplantation inom några dygn. Med dialys kan patienten klara sig något längre, vilket ökar chanserna att få fram en för transplantation passande lever. I Sverige uppskattas målgruppen för metoden till cirka 15 patienter per år.

Relation till andra metoder

Vid akut leversjukdom kan behandling ske genom olika typer av transplantationer, såväl med hel lever från en avliden människa som med en bit av en lever från en levande givare. Det förekommer också att en donerad lever delas till två patienter. Hittills har man endast i ett fåtal fall lyckats få en lever att fungera till två vuxna. Inom det närmaste året kommer dock sannolikt denna metod att vara i kliniskt bruk i Sverige.

Försök att transplantera en lever från djur till människa har förekommit. Ett fåtal fall finns beskrivna i litteraturen. Det första försöket med transplantation av en schimpanslever till en människa gjordes redan på 1960-talet [2]. Det har också utförts transplantationer av babianlever till människa; första gången 1993 [12]. År 1995 publicerades resultatet från ett försök då en babianlever transplanterades till en man med B-hepatit och HIV-infektion. Resultaten av dessa försök visar dock att patienterna överlevde endast en kort tid. Vid ett nyligen utfört försök transplanterades en grislever till en patient med akut leversvikt med ett snabbt sjukdomsförlopp. Även i detta fall överlevde patienten endast en kort tid [7].

Nyligen har det rapporterats att så kallad hög-volym plasmaferes börjat användas vid akut leversvikt. Metoden prövas i en kontrollerad utvärdering inkluderande sjukhus i Köpenhamn, Helsingfors och London.

Man har också vid total leversvikt (levernekros) prövat att operera bort levern för att reducera läckage av giftiga ämnen (toxiska metaboliter) till blodbanan. Levertransplantation måste dock utföras inom två till tre dagar.

Patientnytta

När det gäller forskning om akut leversvikt finns betydande svårigheter att besluta om utfallsmått och inklusionskriterier. Det begränsade antalet patienter gör det svårt att genomföra tillräckligt stora studier. Sedan mitten av 1990-talet har flera rapporter från små, okontrollerade, studier, framför allt av artificiella och bioartificiella stödsystem, publicerats [t ex 15,16,19,20,22–24,25,29–31]. I flera av dessa har förbättring av hemodynamik och neurologi påvisats. Nyligen har det artificiella stödsystemet MARS prövats i två randomiserade danska studier med vardera åtta patienter [27,28]. Resultaten visar på viss positiv förändring av cerebralt blodflöde och hemodynamik samt att behandlingen är behäftad med få biverkningar. Från Tyskland rapporterades hösten 2002 ett försök med en kombination av MARS och leverkolonn vid akut leversvikt. Kolonnen framställdes från leverar som man inte kunnat använda för transplantation pga alltför kraftig fettinlagring. Resultaten tolkades i termer av att stödsystemet är säkert och tekniskt möjligt att framställa [26].

En systematisk översikt med metaanalys av dödligheten i studier med artificiella och bioartificiella former av stödsystem publicerades 2003 [21]. I analysen ingår 12 randomiserade studier, omfattande sammanlagt knappt 500 patienter med akut svikt och/eller med akut försämring av kronisk leversjukdom. Studierna är små och sinsemellan heterogena. Tre av studierna har endast publicerats som abstrakt. Kontrollbetingelsen var medicinsk standardbehandling. Sammantaget visade sig leverdialys inte vara signifikant bättre än konventionell medicinsk behandling. Vid stratifierad metaanalys, uppdelat på form av stödsystem och typ av leversvikt, framkom dock att dödligheten vid akut försämring av kronisk

leversjukdom reducerades med hjälp av artificiella stödsystem jämfört med konventionell behandling. Inget av stödsystemen tycktes däremot förbättra överlevnaden jämfört med konventionell behandling av akut leversvikt hos patient utan tidigare leversjukdom [21]. En av de studier som ingick i metaanalysen inkluderade 23 patienter med akut försämring av kronisk sjukdom, varav 12 behandlades med MARS och 11 med konventionell medicinsk behandling [17]. Efter 30 dagar hade en patient i behandlingsgruppen avlidit jämfört med sex patienter i kontrollgruppen och studien avbröts i förtid av etikkommitté. Efter sex månader var dock överlevnaden i de båda grupperna jämförbar, sex respektive fyra patienter levde.

Det finns en engelsk [33] och en fransk [32] utvärdering av stödsystemet MARS.

Risker och biverkningar

I den ovan refererade systematiska översiktsartikeln [21] genomfördes ingen metaanalys av biverkningar eftersom rapporteringen i de randomiserade studier som ingick var ofullständig. I tre av studierna med artificiella stödsystem rapporterades allvarliga blödningar. Det är dock svårt att avgöra om dessa orsakats av behandlingen eller av den underliggande sjukdomen.

Det pågår flera studier för att kartlägga riskerna för att överföra smitta från djur till människa som kan vara fallet vid två av de redovisade dialysmetoderna. Farhågorna gäller särskilt så kallade endogena retrovirus. Det är visat att endogena retrovirus från gris kan infektera mänskliga celler i vävnadsodling men hittills har det inte gått att hitta några tecken till endogena grisivirus hos patienter som exponerats för levande grisvävnad [10]. I dagsläget kan man dock inte utesluta att en infektion kan föras vidare mellan människor och utlösa epidemier.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Det finns en studie rörande ettårsöverlevnad, kostnader för och kostnadseffektivitet av det artificiella stödsystemet MARS [18]. Det är en fall-kontrollstudie, där 13 patienter med akut försämring av kronisk leversvikt som fick konventionell behandling samt MARS jämfördes med 23 patienter som enbart fick konventionell behandling. De direkta sjukvårdskostnaderna för sjukhusvistelse och ett års uppföljning uppgick till i genomsnitt 290 000 SEK (32 000 Euro) per patient i MARS-gruppen och 70 000 SEK (7 800 Euro) för patienterna i kontrollgruppen. Merkostnaden per räddat levnadsår för patienterna som behandlades med MARS beräknades till 712 000 SEK (79 000 Euro). Motsvarande kostnad per kvalitetsjusterat vunnet levnadsår (QALY) beräknades till en miljon SEK (119 000 Euro).

Sjukvårdens struktur och organisation

Användandet av lever från gris som livsuppehållande åtgärd vid akut leversvikt innebär att resurser måste skapas för uppfödning och inköp av transgena grisar. Det är inte realistiskt att bygga upp en sådan organisation förrän det blir aktuellt med transplantation av njurar från djur, där en potentiellt större humanitär och ekonomisk vinst av xenotransplantation föreligger. Man kan dock förutse att ett visst ökat behov av t ex vårdplatser skulle uppkomma om leverdialys med grislever skulle bli verklighet. Behovet av intensivvård kommer att öka för de aktuella patienterna. De totala ekonomiska konsekvenserna för sjukvården förväntas bli små pga att målgruppen är liten.

Etiska aspekter

Behandling av akut leversvikt är livräddande vilket innebär att de aktuella patienterna antagligen är beredda att acceptera en hög risk och betydande biverkningar av behandlingen. Den viktigaste etiska problemställningen gäller de metoder som använder organ från djur. De etiska aspekterna av perfusion av djurlever skiljer sig dock i princip inte från de som gäller för xenotransplantation i stort (se Alertrapporten Xenotransplantation – med exempel från njurtransplantation). Såsom nämnts tidigare är apor inte aktuella som donatorer pga att det är lätt att identifiera sig med djur som utvecklingsmässigt står nära människan. Samma problem kommer sannolikt inte att finnas när det gäller grisar eftersom man redan idag föder upp ett stort antal grisar som slaktas för livsmedelsproduktion varje år. Däremot finns det fortfarande obesvarade frågor när det gäller risker vid användandet av organ och celler från transgena djur. Dessa och andra frågor belyses i ett betänkande från Xenotransplantationskommittén men bör

debatteras ytterligare [14]. Liknande utredningar har redan gjorts i andra länder såsom USA och Storbritannien och pågår också inom Europarådet, EU, OECD och WHO.

Utbredning Sverige

Hittills har inga perfusioner med grislever utförts i Sverige. Däremot har två patienter med njursvikt kopplats till blodomlopp på gris vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Försöken, som genomfördes i mitten av 1990-talet, har inneburit att man kunnat göra viktiga immunologiska observationer [3].

I början av år 2000 användes det artificiella stödsystemet MARS i Göteborg för första gången i Sverige på en patient med akut leversvikt med ett mycket snabbt förlopp. Patienten kunde skrivas ut från sjukhuset utan att behöva levertransplanteras. Sedan dess har ett flertal patienter behandlats i Göteborg, Uppsala och Stockholm. Ytterligare patienter med akut leversvikt har också behandlats i Oslo, Helsingfors och Köpenhamn. En randomiserad studie av stödsystemet MARS planeras av de skandinaviska transplantationsenheterna.

Pågående utvärderingar

I USA pågår 2003 en studie av MARS vid akut svikt hos kroniskt leversviktande patienter. Syftet är att få FDA:s godkännande av metoden.

Sakkunnig

Michael Olausson, professor, Enheten för Transplantation och leverkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Granskare

Øystein Bentdal, med dr, Transplantasjonsseksjonen, Kirurgisk avdelning, Rikshospitalet, Oslo, Norge.

Referenser

1. Abouna GM, Fisher LM, Porter KA, Andres G. Experience in the treatment of hepatic failure by intermittent liver hemoperfusions. *Surg Gynecol Obstet* 1973;137(5):741-52.
2. Auchincloss H Jr. Xenogeneic transplantation. A review. *Transplantation* 1988;46(1):1-20. Review.
3. Breimer M, Björck E, Svalander CT et al. Extracorporeal ("ex vivo") connection of pig kidneys to humans I: clinical data and studies of platelet destruction. *Xenotransplantation* 1996;3:328-29.
4. Chari RS, Collins BH, Magee JC, DiMaio JM, Kirk AD, Harland RC et al. Brief report: treatment of hepatic failure with ex vivo pig-liver perfusion followed by liver transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(4):234-7.
5. Eiseman B, Liem DS, Raffucci F. Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. *Ann Surg* 1965;162(3):329-45.
6. Hardison WG, Norman JC. Ex vivo pig liver perfusion for acute hepatic failure: bile salt composition of pig bile during perfusion. *Medicine (Baltimore)* 1967;46(2):97-102.
7. Makowka L, Cramer DV, Hoffman A, Breda M, Sher L, Eiras-Hreha G et al. The use of a pig liver xenograft for temporary support of a patient with fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1995;59(12):1654-9.
8. McDonald JC, Rohr MS, Tucker WY. Recent experiences with autotransplantation of the kidney, jejunum, and pancreas. *Ann Surg* 1983;197(6):678-87.
9. Naruse K, Nagashima I, Sakai Y, Harihara Y, Jiang GX, Suzuki M et al. Efficacy of a bioreactor filled with porcine hepatocytes immobilized on nonwoven fabric for ex vivo direct hemoperfusion treatment of liver failure in pigs. *Artif Organs* 1998;22(12):1031-7.
10. Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA. Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997;3(3):282-6.
11. Stange J, Mitzner SR, Risler T, Erly CM, Lauchart W, Goehl H et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999;23(4):319-30.
12. Starzl TE, Fung J, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Marino IR et al. Baboon-to-human liver transplantation. *Lancet* 1993;341(8837):65-71.
13. Zaidi A, Schmoeckel M, Bhatti F, Waterworth P, Tolan M, Cozzi E et al. Life-supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. *Transplantation* 1998;65(12):1584-90.
14. Socialdepartementet. Från en art till en annan - Transplantation från djur till människa. Betänkande av Xenotransplantationskommittén. SOU 1999:20.

Nya referenser vid uppdatering 2004-02-23

15. Chen SC, Hewitt WR, Watanabe FD, Eguchi S, Kahaku E, Middleton Y et al. Clinical experience with a porcine hepatocyte-based liver support system. *Int J Artif Organs* 1996;19(11):664-9.
16. Chen SC, Mullon C, Kahaku E, Watanabe F, Hewitt W, Eguchi S et al. Treatment of severe liver failure with a bioartificial liver. *Ann N Y Acad Sci* 1997;831:350-60.
17. Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Malago M et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):949-58.
18. Hessel FP, Mitzner SR, Rief J, Guellstorff B, Steiner S, Wasem J. Economic evaluation and 1-year survival analysis of MARS in patients with alcoholic liver disease. *Liver Int* 2003;23 Suppl 3:66-72.
19. Hughes RD, Williams R. Use of bioartificial and artificial liver support devices. *Semin Liver Dis* 1996;16(4):435-44. Review.
20. Hughes RD, Nicolaou N, Langley PG, Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Plasma cytokine levels and coagulation and complement activation during use of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Artif Organs* 1998;22(10):854-8.
21. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 2003;289(2):217-22. Review.
22. Kramer L, Bauer E, Gendo A, Madl C, Gangl A. Influence of hydroxy ethyl starch infusion on serum bilirubin levels in cirrhotic patients treated with artificial liver support. *Int J Artif Organs* 2002;25(10):918-22.
23. Mazariegos GV, Kramer DJ, Lopez RC, Shakil AO, Rosenbloom AJ, De Vera M et al. Safety observations in phase I clinical evaluation of the Excorp Medical Bioartificial Liver Support System after the first four patients. *ASAIO J* 2001;47(5):471-5.
24. Millis JM, Cronin DC, Johnson R, Conjeevaram H, Conlin C, Trevino S et al. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system

- modifications and clinical impact. *Transplantation* 2002;74(12):1735-46.
25. Morsiani E, Pazzi P, Puviani AC, Brogli M, Valieri L, Gorini P et al. Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients. *Int J Artif Organs* 2002;25(3):192-202.
 26. Sauer IM, Zeilinger K, Obermayer N, Pless G, Grunwald A, Pascher A et al. Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support--a preliminary report. *Int J Artif Organs* 2002;25(10):1001-5.
 27. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7(12):1034-9.
 28. Schmidt LE, Svendsen LB, Sorensen VR, Hansen BA, Larsen FS. Cerebral blood flow velocity increases during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute on chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7(8):709-12.
 29. van de Kerkhove MP, Di Florio E, Scuderi V, Mancini A, Belli A, Bracco A et al. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 2002;25(10):950-9.
 30. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S et al. Clinical experience with a bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997;225(5):484-91.
 31. Yoshida M, Inoue K, Sekiyama K, Koh I. Favorable effect of new artificial liver support on survival of patients with fulminant hepatic failure. *Artif Organs* 1996;20(11):1169-72.
 32. MARS liver support (molecular adsorbent recirculating system). CEDIT recommendations 01.02/Re1/01. <http://cedit.ap-hop-paris.fr>
 33. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) for acute and chronic liver failure. New and Emerging Technology Briefing. January 2003. NHSC www.publichealth.bham.ac.uk/horizon