

Selektive Zelladsorption bei entzündlichen Darmerkrankungen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 11
ISSN online 1998-0469

Selektive Zelladsorption bei entzündlichen Darmerkrankungen

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2008

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Christopher Adlbrecht
Elisabeth Breyer
Gerald Gartlehner
Literaturrecherche: Beate Guba

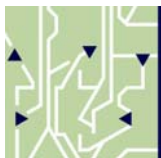
Wien, März 2008

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 11
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Therapie entzündlicher Darmerkrankungen	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	5
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	5
2 Literatursuche und -auswahl	7
2.1 Fragestellung	7
2.2 Einschlusskriterien.....	7
2.3 Literatursuche.....	7
2.4 Literatúrauswahl	9
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	11
4 Datenextraktion	11
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	11
4.2 Wirksamkeit.....	14
4.3 Sicherheit	15
5 Stärke der Evidenz.....	17
6 Empfehlung.....	21
7 Literaturverzeichnis.....	23

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	7
Tabelle 4.1-1: Darstellung der Ergebnisse von prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der selektiven Zelladsorption	12
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der selektiven Zelladsorption als Therapie bei Colitis ulcerosa	18
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der selektiven Zelladsorption als Therapie bei Morbus Crohn	19
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	21

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4- 1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)	9
--	---

1 Therapie entzündlicher Darmerkrankungen

1.1 Hintergrund

Zu den entzündlichen Darmerkrankungen gehört die Colitis ulcerosa und der Morbus Crohn. Es handelt sich dabei um in Schüben auftretende chronische Erkrankungen, die u.a. mit (blutigem) Durchfall, Bauchschmerzen und auch extraintestinalen Manifestationen einhergehen.

Üblicherweise werden im akuten Schub Steroide zur Behandlung eingesetzt. Zur Rezidivprophylaxe werden nicht steroidale antiinflammatorische Medikamente verwendet. Es kommen aber auch andere antiinflammatorisch wirkende Substanzen wie Cyclosporin A oder auch Antikörper gegen den Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-a), wie Infliximab, und schließlich chirurgische Maßnahmen zum Einsatz.

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Steroidbehandlung und Alternativen

1.2 Beschreibung der Leistung

Da die Infiltration mit Leukozyten ein zentrales Element der Pathogenese entzündlicher Darmerkrankungen darstellt, wurde u.a. die selektive Zelladsorption entwickelt, die die Entzündungszellen aus dem Blutkreislauf entfernt. Eingesetzt werden soll sie v.a. bei steroid-abhängigen oder steroid-refraktären Krankheitsbildern [1].

Entfernung von Leukozyten aus Blut

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Die selektive Zelladsorption wird zur Therapie bei entzündlichen Darmerkrankungen, wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, vorgeschlagen. Das Ziel der Behandlung ist die Remission bzw. eine klinische Verbesserung und eine Steigerung der Lebensqualität der PatientInnen.

Erreichen der Remission bzw. einer klinischen Verbesserung

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Gemäß dem beim BMGFJ eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag soll die Leistung der selektiven Zelladsorption im AKH Wien 15 mal pro Jahr angewendet werden und € 1.394 pro Behandlung kosten.

Frequenz und Kosten gemäß eingereichtem Vorschlag

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist die selektive Zelladsorption im Vergleich zur Standardtherapie eine wirksame und sichere Alternative bei PatientInnen mit schwerer Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn trotz Steroidgabe?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit schwerer entzündlicher Darmerkrankung trotz Steroidgabe
Interventionen	Selektive Zelladsorption
Kontrollinterventionen	Medikamentöse Standardtherapie bei schwerer entzündlicher Darmerkrankung (Hochdosis Steroide, Cyclosporin A oder Infliximab)
Outcomes (Zielvariablen)	Wirksamkeit: Remission, klinische Besserung, Lebensqualität, Operationsraten Sicherheit: Komplikationsraten
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven, kontrollierten Studien mit mindestens 5 Wochen Follow-up und $n \geq 30$ für Sicherheit: alle prospektiven Studien mit mindestens 5 Wochen Follow-up und $n \geq 30$

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 5.02.2008 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✧ Medline via Ovid
- ✧ Embase via Ovid
- ✧ All EBM Reviews via Ovid
- ✧ HTA-Datenbank des CRD York
- ✧ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✧ INAHTA-Datenbank

**systematische
Literatursuche in
Datenbanken und
Websites**

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ WHO Health Evidence Network
(<http://www.euro.who.int/HEN>)
- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

Die Suche wurde in Medline auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 303 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Herstellerinformationen

An den Hersteller (Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.) wurden eine Anfrage bzgl. Literatur und Informationen gestellt. Es erfolgte die Zusendung von Referenzen und Studien [2-4].

**Insgesamt 304 Arbeiten
identifiziert**

Eine Studie als Hintergrundliteratur wurde zusätzlich mittels Handsuche identifiziert [1].

2.4 Literatursuche und -auswahl

Insgesamt standen 304 Arbeiten für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatursuche

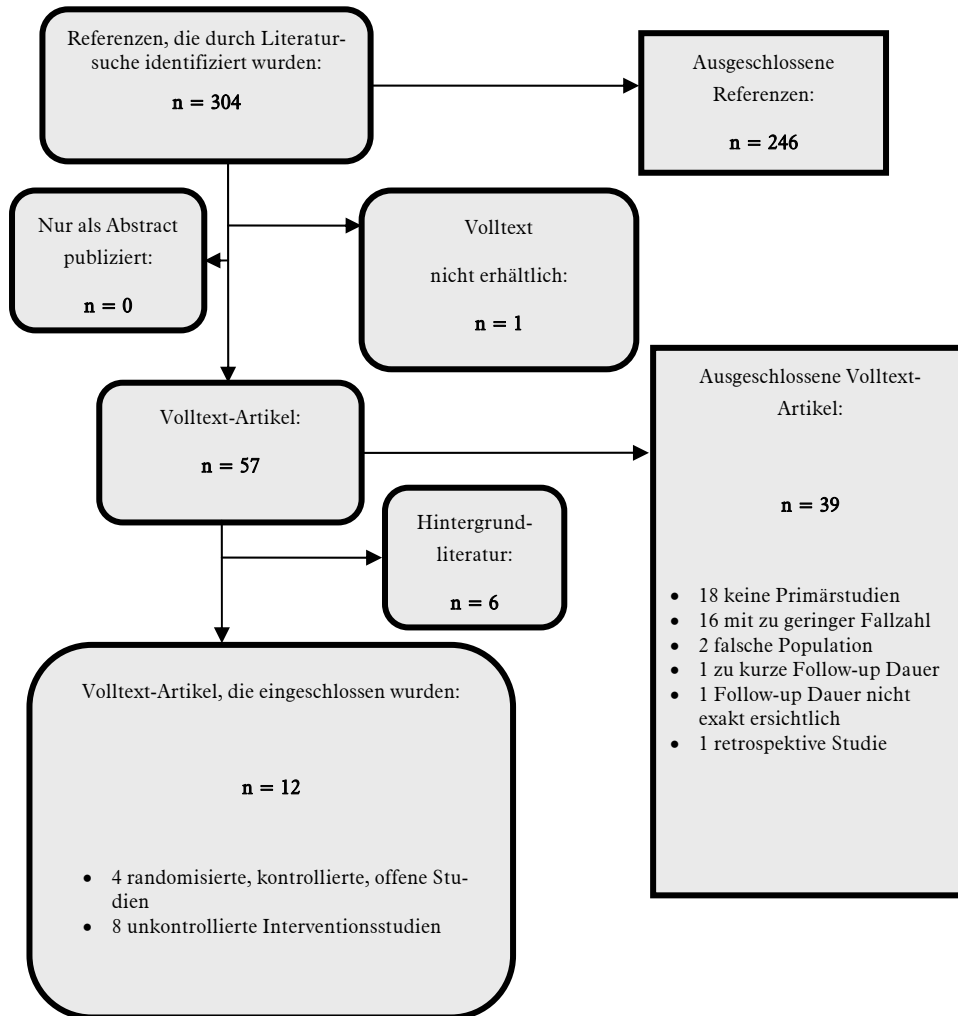


Abbildung 2.4- 1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [5].

**Qualitätsbeurteilung
der Studien**

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen 4 randomisierte kontrollierte offene Studien mit der Kontroll-Intervention medikamentöse Therapie vor [4, 6-8]. In allen Studien waren nur PatientInnen mit Colitis ulcerosa, keine mit Morbus Crohn, eingeschlossen.

**Vier randomisierte
kontrollierte Studien
verfügbar**

Zusätzlich liefern 8 unkontrollierte prospektive Vorher-Nachher-Studien eingeschränkte Evidenz über die allgemeine Sicherheit. [9-16]

Studiencharakteristika und Ergebnisse der insgesamt 12 Studien sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst. Daraus ist ersichtlich, dass hauptsächlich Daten zur Colitis ulcerosa vorliegen [4, 6-12, 14-16] und dass nur eine einzige Studie mit 44 PatientInnen mit Morbus Crohn existiert, die die Einschlusskriterien erfüllt [13].

**hauptsächlich Daten zur
Colitis ulcerosa**

Tabelle 4.1-1: Darstellung der Ergebnisse von prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der selektiven Zellsorption.

ErstautorIn, Jahr [Ref.]	Sponsor	PatientInnengruppe	Design	Anzahl PatientInnen (F/M)	Ø Alter (Jahre)	Evaluation des primären Endpunktes nach...	Vergleichsbehandlung	Klinisch gebessert (% Interventions- vs. Kontrollgruppe bzw. vor vs. nach Intervention)	Definition der Besserung	Nebenwirkungen (% Interventions- vs. Kontrollgruppe bzw. vor vs. nach Therapie)	Drop-out (%)
Ando, 2005 [6]	nv	CU, steroidrefraktär	RCT	45 (16/29)	30	40 Tagen	Cyclosporin	63 vs. 66 (ns)	Response: DAI -3 Punkte	nv	0
Hanai, 2004 [7]	nv	CU, steroidabhängig	RCT	69 (34/35)	38	24 Wochen	Kortison	85 vs. 70 (ns)	Response: CAI Abnahme um mind. 4 Punkte oder CAI u. DAI Abnahme	22 vs. nv *	nv
Hanai, 2008 [4]	nv	CU, heterogen	RCT	70 (33/37)	40	12 Wochen	Kortison	Remission: 74 vs 49 (p=0.02) Response: 80% vs 64%	Remission: CAI ≤ 4 Response: CAI Abnahme um mindestens 5 Punkte	14 vs. 83	9
Sawada, 2003 [8]	Firma + Ministerium	CU, steroidabhängig/-refraktär	RCT	76 (31/45)	36	7 Wochen	Kortison	62 vs. 35 (p<0.05)	Response: CAI Abnahme um mindestens 4 Punkte	24 vs. 68	nv
Ashizuka, 2006 [9]	nv	CU, heterogen	V/N	75 (34/41)	34	5 Wochen	-	-	Klinische Remission	9	0
Hanai, 2003 [10]	nv	CU, 31 steroidrefraktär, 8 steroidnaiv	V/N	39 (21/18)	40	12 Wochen	-	-	Remission: CAI < 4	18	0

F: Frauen, M: Männer, nv: keine Information oder Daten verfügbar, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (hier alle offen), V/N: unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie, CU: Colitis ulcerosa, MC: Morbus Crohn, DAI: Krankheits-Aktivitätsindex, CAI: klinischer Aktivitätsindex, U-CAI: Colitis ulcerosa Aktivitätsindex

ErstautorIn, Jahr [Ref.]	Sponsor	PatientInnengruppe	Design	Anzahl PatientInnen (F/M)	Ø Alter (Jahre)	Evaluation des primären Endpunktes nach...	Vergleichsbehandlung	Klinisch gebessert (% Interventions- vs. Kontrollgruppe bzw. vor vs. nach Intervention)	Definition der Besserung	Nebenwirkungen (% Interventions- vs. Kontrollgruppe bzw. vor vs. nach Therapie)	Drop-out (%)
Kanke, 2004 [11]	nv	CU, heterogen	V/N	60 (21/39)	36	7-14 Wochen	-	-	Remission: U-CAI<100 Besserung: U-CAI<150	18	nv
Kruis, 2005 [12]	nv	CU, steroidrefraktär	V/N	35 (10/25)	35	6 Wochen	-	-	Remission: CAI≤4	8 (nur schwerwiegende)	10
Ljung, 2007 [13]	nv	52 CU, 44 MC, 4 undeterminiert; 97% steroidabhängig oder -refraktär	V/N	100 (45/55)	37	max. 17 Monate (bei 12-Monats-FU nur mehr 37 PatientInnen)	-	-	Remission: (beinahe) Fehlen klinischer Symptome (2-16 Wochen nach Interventionsbeginn)	15	0
Naganuma, 2004 [14]	nv	CU, heterogen	V/N	44 (25/19)	36	5 Wochen, Remissionserhaltung nach 6 Monaten	-	-	Remission: CAI≤4	nv	0 bis 6 Monate
Watanabe, 2006 [15]	akademisch	CU, heterogen	V/N	34 (12/22)	39	5 Wochen	-	-	Klinische Remission	6	0
Yamamoto, 2004 [16]	nv	CU, heterogen	V/N	30 (10/20)	30	6 Wochen	-	-	Klinische Remission Rückfall innerhalb von 12 Wochen nach Intervention	23	0

F: Frauen, M: Männer, nv: keine Information oder Daten verfügbar, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (hier alle offen), V/N: unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie, CU: Colitis ulcerosa, MC: Morbus Crohn, DAI: Krankheits-Aktivitätsindex, CAI: klinischer Aktivitätsindex, U-CAI: Colitis ulcerosa Aktivitätsindex

* Die AutorInnen geben keine Daten für ihr Kontrollkollektiv an, sondern zitieren 40 Fälle von Nebenwirkungen in einem Abstract. #: Die Arbeit von Yamamoto et al. aus 2006 [2] wurde von der Firma zugesandt und wurde nicht inkludiert, da es sich gemäß Abstract um eine reine Evaluation der Zytokin-Profile handelte

Studienpopulation Die Beschreibung der Studienpopulation scheint mit Schlagworten in Tab. 4.1-1 auf. Diese sind in einigen inkludierten Studien recht heterogen. Grundsätzlich wurden Frauen und Männer mit entzündlichen Darmerkrankungen eingeschlossen. In den 4 randomisierten Studien wurden 260 PatientInnen mit CU [4, 6-8], in den 8 V/N Studien 373 mit CU [4, 6-12, 14-16] und insgesamt nur 44 mit MC [13] eingeschlossen. In 2 Studien (davon eine randomisierte) wurden ausschließlich steroidrefraktäre [6, 12] und in 1 randomisierte Studie nur steroidabhängige [7] PatientInnen eingeschlossen. Die PatientInnen in den restlichen Studien sind heterogen. Als Kontrollintervention wurde in 3 randomisierten Studien hochdosiertes Kortison eingesetzt [4, 7, 8], in der vierten jedoch Cyclosporin A [6]. Andere neue biologische Therapien, wie der gegen TNF-alpha gerichtete Antikörper Infliximab, wurden bisher noch nicht im Vergleich zur Zelladsorption eingesetzt.

4.2 Wirksamkeit

Definition einer klinisch relevanten Besserung Eine Reduktion von mindestens 4 Punkten beim Klinischen Aktivitätsindex CAI ist ein anerkanntes Maß für eine klinisch relevante Remission [17], dieses wurde in den meisten eingeschlossenen Studien auch für die Beurteilung verwendet.

möglicher Bias durch fehlende Verblindung Es konnten zwar 4 RCTs eingeschlossen werden, davon wurde aber keiner doppelblind durchgeführt. Der einzige doppelblinde RCT, der bei der Literatursuche identifiziert wurde, entsprach wegen einer Stichprobengröße von lediglich 19 nicht den Einschlusskriterien für das Assessment [18].

unterschiedliche Effektgrößen Die randomisierten, offenen, steroidkontrollierten Studien [4, 8] fanden Remissionsraten von 62%-74% in den Zelladsorptionsgruppen im Vergleich zu 35%-49% in den Kontrollgruppen. Die mit Cyclosporin [6] bzw. mit Steroiden [7] kontrollierten Studien zeigten Effektgrößen von 63%-85% in den Zelladsorptionsgruppe, jedoch auch 66%-70% in den Kontrollgruppen. In der randomisierten Studie, die bei Einschluss kortisonrefraktärer PatientInnen als Kontrollintervention Cyclosporin verwendete, war der Unterschied in der Anspruchsrate zwischen den beiden Therapiegruppen gering und klinisch wenig relevant (63% versus 66%). Andererseits fanden sich bei den randomisierten Studien mit heterogenen PatientInnen [4, 8] klinisch relevante Unterschiede. Bis auf die fehlende Verblindung ist die methodische Qualität der randomisierten Studien gut. Von der Studiengröße her handelt es sich um kleine Fallzahlen (n=45-76). Die Dauer der Studien von 5-24 Wochen ist ausreichend, um die Remissionsraten beurteilen zu können, jedoch unzureichend, wenn es um die Beurteilung des Erhalts der Remission geht.

Ergebnisse nur gültig für Colitis ulcerosa PatientInnen Die zusammengefassten Ergebnisse haben Gültigkeit für die Colitis ulcerosa. Eine Aussage zum Morbus Crohn lässt sich aufgrund des Fehlens von kontrollierten Studien und der niedrigen PatientInnenzahl von 44 in einer V/N Studie nicht treffen.

4.3 Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit wurden zusätzlich zu den randomisierten Studien [4, 6-8] acht Vorher-Nachher-Studien eingeschlossen. [4, 6-12, 14-16]. Bei der Zelladsorptionstherapie traten bei 6-24% der PatientInnen Nebenwirkungen auf. Häufige Komplikationen sind Kopfschmerzen, Fieber und Flush-Symptomatik. Über eine Steigerung von opportunistischen Infektionen wurde in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet, bei den kleinen Fallzahlen ist es jedoch auch möglich, dass solche nicht detektiert werden konnten. Die in den Studien berichteten Eventraten in den Kontrollgruppen lagen hingegen zwischen 68% und 83% [4, 8].

Die kleinen Fallzahlen und die kurze Follow-up Dauer lassen keine Rückschlüsse auf den Einfluss des beschriebenen Verfahrens auf die Mortalität zu. Es existieren Hinweise, dass die Verwendung von Dalteparin im Gegensatz zu Nafamostat Mesilat mit niedrigeren Komplikationsraten bei der Leukozytapherese assoziiert sein soll [9].

Nebenwirkungen in bis zu 24%, wesentlich weniger als in Kontrollgruppen

keine Mortalität

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [5]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✧ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✧ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der untersuchten Techniken niedrig.

Stärke der Evidenz nach GRADE

niedrige Evidenzstärke für Intervention

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der selektiven Zellsorption als Therapie bei Colitis ulcerosa

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes (Zellsorption vs Kontrolle)	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Klinische Remission							
1/ 70	randomisiert, kontrolliert, offen	kleine PatientInnenzahl, nicht verblindet	ja	ja	74% versus 49%	keine	niedrig
Outcome: Lebensqualität							
keine Evidenz							
Outcome: Chirurgische Intervention							
keine Evidenz							
Outcome: Besserung der Symptome							
4/ 260	randomisiert, kontrolliert, offen	Kleine PatientInnenzahl, nicht verblindet	ja	ja	in der größten Studie: 62% versus 35%	keine	niedrig
Outcome Sicherheit: Komplikationen							
2/ 146	randomisiert, kontrolliert, offen	kleine PatientInnenzahl, nicht verblindet, bei 2 Studien keine klaren Angaben zur Komplikationshäufigkeit	ja	ja	Nebenwirkungen in 14%-24% vs. 68%-83%	keine	niedrig
8/ 369	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Nebenwirkungen in 6%-23%	keine	niedrig

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der selektiven Zelladsorption als Therapie bei Morbus Crohn

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Quali- tät	Konsistenz der Er- gebnisse	Direktheit	Größe des Effektes (Zelladsorption vs Kontrolle)	andere modifizier- ende Faktoren	Stärke der Gesamt- heit der Evidenz
Outcome: Klinische Remission							
keine Evidenz							
Outcome: Lebensqualität							
keine Evidenz							
Outcome: Chirurgische Intervention							
keine Evidenz							
Outcome: Besserung der Symptome							
keine Evidenz							
Outcome Sicherheit: Komplikationen							
1/ 44	unkontrollierte Vor- her-Nachher- Studie	kleine PatientIn- nenzahlen	ja	ja	15/44 (34%)	keine	sehr niedrig

6 Empfehlung

Für die Zelladsorption als Therapie bei entzündlichen Darmerkrankungen liegen keine großen randomisierten Doppelblindstudien vor. Die vorhandenen offenen, randomisierten Studien sind klein. Daher ist die Evidenz niedrig; dies gilt aber nur für die Colitis ulcerosa, für M. Crohn liegt keine Evidenz vor. In einer sehr kleinen randomisierten Studie fand sich kein Unterschied im Erreichen einer Remission bei 5 im Vergleich zu 10 Zyklen Zelladsorption [19]. Es liegt eine Kosteneffektivitätsstudie vor, die auf einem Entscheidungsbaum-Modell fußt. Diese kommt zum Schluss, dass die Therapie bei moderatem bis schwerem Krankheitsverlauf kosteneffektiv sei [3].

In Anbetracht der oben angeführten relativ häufig auftretenden Komplikationen bei der Kortisontherapie und der konsistenten Ergebnisse der vorhandenen Studien sollte die Leistung vorerst nur an großen, spezialisierten Zentren erbracht werden. Weiters ist die Erfassung aller mit dieser Technik behandelten PatientInnen in einem Register zu erwägen. Die Durchführung einer großen, multizentrischen, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, die je nach PatientInnengut mit Steroiden oder Cyclosporin A bzw. Infliximab kontrolliert sein sollte, wäre wichtig. In Tab. 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Zelladsorption als Therapie bei Colitis ulcerosa nur an spezialisierten Zentren, derzeit Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkung

Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Caprilli R, Viscido A, Latella G. Current management of severe ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Feb;4(2):92-101.
- [2] Yamamoto T, Saniabadi AR, Umegae S, Matsumoto K. Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: cytokine profiles and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Aug;12(8):719-26.
- [3] Panes J, Guilera M, Ginard D, Hinojosa J, Gonzalez-Carro P, Gonzalez-Lara V, et al. Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective? *Dig Liver Dis*. 2007 Jul;39(7):617-25.
- [4] Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Watanabe F, Maruyama Y, Kageoka M, et al. Intensive granulocyte and monocyte adsorption versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: An unblinded randomised multi-centre controlled study. *Dig Liver Dis*. 2008 Feb 22;22:22.
- [5] Methodenmanual des LBI-HTA. <http://eprintshtalbgacat/713/>.
- [6] Ando T, Watanabe O, Furuta R, Maeda O, Nishio Y, Nishiwaki T, et al. Predictors of a response to cyclosporine or leukocyte removal therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Digestive Endoscopy*. 2005 Apr;17(2):153-8.
- [7] Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion*. 2004;70(1):36-44.
- [8] Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des*. 2003;9(4):307-21.
- [9] Ashizuka S, Nishiura R, Ishikawa N, Yamaga J, Inatsu H, Fujimoto S, et al. Leukocytapheresis for ulcerative colitis: a comparative study of anticoagulant (nafamostat mesilate vs. dalteparin sodium) for reducing clinical complications. *Therap Apher Dial*. 2006 Feb;10(1):54-8.
- [10] Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jan;1(1):28-35.
- [11] Kanke K, Nakano M, Hiraishi H, Terano A. Clinical evaluation of granulocyte/monocyte apheresis therapy for active ulcerative colitis.[see comment]. *Dig Liver Dis*. 2004 Dec;36(12):811-7.
- [12] Kruis W, Dignass A, Steinhagen-Thiessen E, Morgenstern J, Mossner J, Schreiber S, et al. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2005 Nov 28;11(44):7001-6.
- [13] Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Karlen P, Karlsen LN, Tysk C, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007 Feb;42(2):221-7.
- [14] Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, et al. Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 May;10(3):251-7.

- [15] Watanabe K, Oshitani N, Kamata N, Inagawa M, Yamagami H, Higuchi K, et al. Efficacy and endoscopic prediction of cytopheresis therapy in patients with refractory and steroid-dependent ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Symposium Series*. 2006 Jul;2(1):147-52.
- [16] Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;20(7):783-92.
- [17] Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Bmj*. 1989 Jan 14;298(6666):82-6.
- [18] Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, et al. Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment.[see comment]. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100(6):1362-9.
- [19] Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M, et al. Evaluation of 5 versus 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot, prospective, multicenter, randomized study. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 21;13(15):2193-7.