

Klinische Ergebnisse der Multiorganunterstützung mit dem ADVOS Verfahren

Wolfgang Huber, München

Da ein solitäres Organversagen selten vorkommt, stellt eine apparative Multiorganunterstützung einen plausiblen therapeutischen Ansatz dar. Mit ADVOS lassen sich effizient wasserlösliche und eiweißgebundene Substanzen, sowie CO₂ eliminieren und eine Azidose ausgleichen, erklärte Prof. Dr. Wolfgang Huber, II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.

Für die Therapie des Multiorganversagens stehen verschiedene Unterstützungsverfahren zur Verfügung. Es gibt die konventionelle Dialyse für die Niere, MARS für die Leber, die Single-Pass-Albumin-Dialyse (SPAD) oder auch ECMO. Auf dem Weg zu einem kombinierten Organersatz ist ADVOS wahrscheinlich am weitesten fortgeschritten. Ursprünglich stand bei ADVOS die Leberunterstützung im Vordergrund, die Nierenunterstützung funktioniert aber auch sehr gut und sekundär kam die Indikation CO₂-Elimination plus Korrektur des Säure-Basen-Haushaltes hinzu. ADVOS ist ein raffiniertes Verfahren. Das toxinbeladene Dialysat läuft über zwei Schenkel, ein Teil wird alkalisiert, der andere Teil gesäuert. Gesäuertes oder alkalisiertes Albumin, das Toxine gebunden hat, verliert seine Bindungsfähigkeit und setzt die Toxine frei. Anschließend können die Toxine im Sekundärkreislauf mit konventionellen Dialysatoren ausgewaschen werden.

ADVOS wurde in mehreren Tiermodellen zum Leberversagen (anhepatisch, toxisch, Devaskularisation) untersucht. Dabei wurden die zuführenden Lebergefäße (Pfortader, Leberarterie, Gallengang) selektiv oder in Kombination unterbunden.

Bessere Hirnperfusion

In einem Modell für das akute Leberversagen (Ligatur von A. hepatics und Vena porta) erhielten fünf Schweine ADVOS, fünf weitere Tiere waren Kontrollen.¹ ADVOS wirkte sich positiv auf den zerebralen Perfusionsdruck aus (geringerer Abfall als in der Kontrollgruppe) und das Herzzeitvolumen blieb weitgehend konstant, während es in der Kontrollgruppe stark absank. Die Serumwerte wasserlöslicher Substanzen nahmen mit ADVOS ab (Harnstoff) oder blieben zumindest im Ausgangsbereich (Kreatinin, Ammoniak), während bei den Kontrollen mit Ammoniak und Kreatinin starke Anstiege beobachtet wurden. Eiweißgebundene Substanzen wie Nitrat gingen nur in der ADVOS-Gruppe zurück. Am Wichtigsten war aber das Überleben: Mit ADVOS verstarb nur ein Tier, in der anderen Gruppe waren es vier von fünf.

In einem weiteren Versuch, einem 2-stufigen MOV-Modell mit Sepsis-Anteil (Ligation des Gallenganges plus portocavale Anastomose), wurden mit ADVOS Blutdruck und kranialer Perfusionsdruck konstant gehalten, bei den Kontrollen fielen beide Parameter schnell ab. Der Sauerstoffbedarf erhöhte sich mit ADVOS nur gering, während die Kontrollen deutlich mehr O₂ benötigten. Kreatinin und Ammoniak blieben mit ADVOS gleich und stiegen bei den Kontrollen an. Das eiweißgebundene Bilirubin sank mit ADVOS sehr deutlich ab, bei den Kontrollen gab es keine Änderung. Thrombozyten und Fibrinogen sanken in beiden Gruppen, die Tiere waren ja schwerkrank. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht beobachtet.

Schnelle Zulassung nach erster Anwendung am Menschen

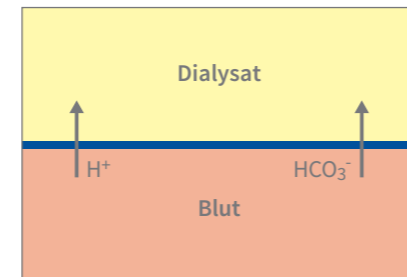
Auf der Basis dieser Ergebnisse wurden in München erstmals Menschen mit ADVOS behandelt, in die erste Studie wurden Patienten mit akutem auf chronischem Leberversagen aufgenommen, in die 2. Studie Patienten mit früher hepatischer Dysfunktion (meist septisch). Alle Patienten hatten ein Bilirubin ≥ 2 mg/dl, einen SOFA-Score ≥ 9 und waren auf der Intensivstation. Patienten mit $pO_2/FiO_2 < 100$ oder MELD 40 wurden ausgeschlossen. Die Studien liefen gut und führten rasch zur CE-Zertifizierung.

Nach der Zulassung wurden in kurzer Zeit 14 weitere Patienten behandelt. Die mittlere SOFA-Score betrug 15 Punkte, die vorhergesagte Mortalität lag zwischen 86 % und 90 %.² Schon in der ersten Behandlungssitzung fiel das Bilirubin durchschnittlich um 32 % bzw. 8,6 mg/dL. Die wasserlöslichen Substanzen nahmen ebenfalls deutlich ab (Kreatinin: 27 %, Harnstoff: 37 %. 35 % der Patienten überlebten, die Mortalität betrug 65 % (9 von 14 Patienten). Unter den Verstorbenen waren vier Patienten, die wegen aktivem Alkoholabusus keine Organtransplantation bekamen und zwei weitere mit Malignom.

Abbildung 4: Prinzip der CO₂-Elimination mit ADVOS

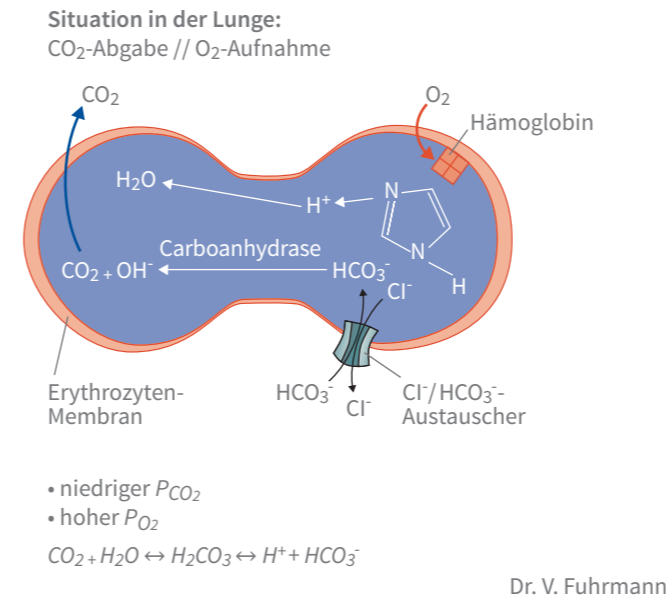
ADVOS: CO₂-Entfernung durch hohen Dialysat-pH und niedrige [HCO₃⁻] im Dialysat

Protonendialyse:
Diffusion von HCO₃⁻ und H⁺ und Herstellung des Gleichgewichts im Blut



Respiratorische Azidose:
Aufgrund geringerer Konzentration von HCO₃⁻ und H⁺ im Dialysat Entfernung von beiden Substanzen. Dadurch Reduktion der [CO₂] und Erhöhung des pH im Blut

Metabolische Azidose:
Für alleinige Protonenentfernung, keine Bikarbonatentfernung



Nach Etablierung der Indikation Leberunterstützung forcierte Hepa Wash die CO₂-Elimination (Abbildung 4). Als erstes behandelten die Münchner eine hämatologische Patientin mit schwerem ARDS, die trotz sehr hohem Beatmungsdruck von 32-34 mmH₂O nicht mehr zu atmen war. Mit ADVOS wurde bei ihr CO₂ effektiv eliminiert und der pH stieg deutlich an. Eine weitere spannende Patientin (Afrikanerin, HIV, Morbus Hodgkin, rezidivierender Ileus-Strongyloides stercoralis-Infektion) kam in desolaten Zustand auf die Intensivstation: Vor ADVOS benötigte sie 75 mg/h Noradrenalin plus Adrenalin 15 mg/h, nach 12 Stunden ADVOS sank die erforderliche Noradrenalin-Dosis auf 16 mg/h plus 1,6 mg/h Adrenalin. Der pH-Wert verbesserte sich entsprechend.

Literatur

- 1 Al Chalabi et al. BMC Gastroenterology 2013; 13: 83
- 2 Huber w et al. BMC Gastroenterology 2017; 17:32



Hepa Wash GmbH
Agnes-Pockels-Bogen 1
80992 München



ADVOS SCHULUNGSSITZUNG

11. Dreiländer-Kongress Nephrologische Pflege
Steigenberger Inselhotel, Roter Salon, 16.11.2018

Das ADVOS Verfahren in Theorie und Praxis

Vorsitzende: Wolfgang Huber, München und Oliver Kehl, Gießen

In dieser Schulungssitzung wurde die historische Entwicklung des Dialyseverfahrens bis zur Etablierung der heutigen individuell skalierbaren Multiorganunterstützung mit den einzigartigen Vorteilen von ADVOS – ADVanced Organ Support erörtert. Ergänzend zur Überblicksdarstellung und den Ergebnissen klinischer Studien zum ADVOS Verfahren, wurde die Patientenüberwachung während der Therapie erläutert.

Historische Entwicklung von Dialyseverfahren – von der Waschtrommel bis zur erweiterten Multiorganunterstützung

Oliver Kehl, Gießen

Die Geschichte der Dialyse ist kurz, sie reicht nur bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts zurück. Damals führten Abel, Rowntree und Turner die erste extrakorporale Hämodialyse mit einer semipermeablen Membran aus dünn ausgestrichenem, porös ausgetrocknetem Kollodium durch, berichtete Oliver Kehl, Fachpfleger für Nephrologie, PHV Dialysezentrum am Universitätsklinikum Gießen und Marburg der Rhön AG, Standort Gießen. Als Antikoagulations Hirudin verwendet, das man aus Blutegelein gewonnen hatte – Heparin wurde erst 1918 entdeckt. Die erste Dialyse am Hund führte Georg Hass 1914 durch. 1924 folgte seine erste Dialyse am Menschen, die Patienten starben aber nach kurzer Zeit. Mit der Kolffschen Trommelniere (30-40 m Wurst darm wurden um eine Trommel gewickelt) überlebte 1945 zum ersten Mal eine Patientin nach 16 Dialysen ein akutes Nierenversagen (Abbildung 1).

Das erste Komplettsystem für die Hämodialyse stellte die um 1960 eingeführte Travenol-Standard-Niere dar. Ende der 60-iger Jahre wurden die Geräte kleiner und konnten von den Patienten mit nach Hause genommen werden. Seit 1980 stehen moderne Dialysemaschinen zur Verfügung, die nach der Jahrtausendwende durch Geräte zur Leberunterstützung ergänzt wurden. ■

Abbildung 1: Kolffsche Trommelniere



ADVOS | MKT-DE | de | fty_000082 | 12/2018

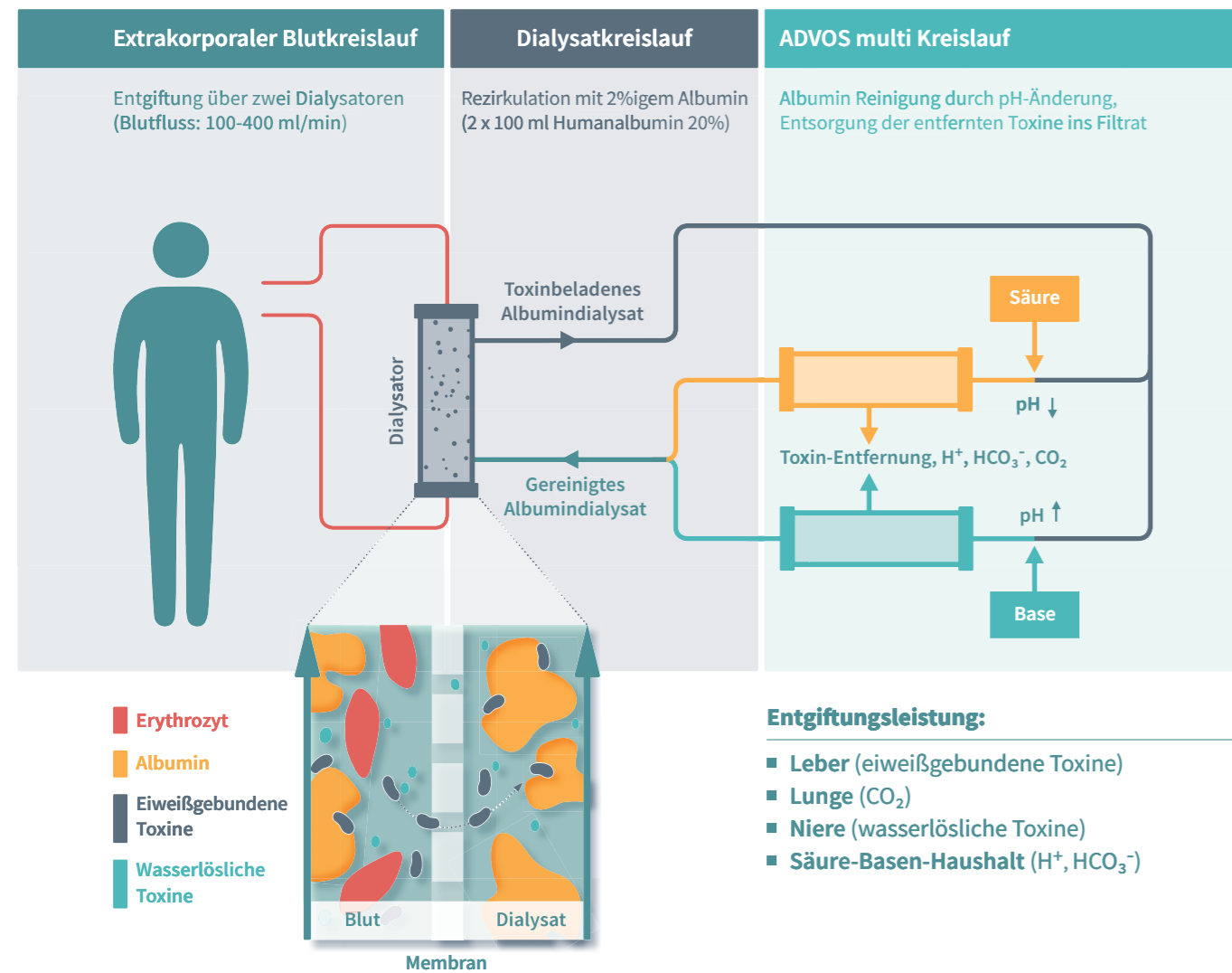
Das ADVOS Verfahren im Überblick

Martin Straßer, München

ADVOS (ADVanced Organ Support) ist ein erweitertes Dialyseverfahren, das bei Patienten mit Leber-, Lungen- und Nierenversagen angewendet werden kann. Hinzu kommt die Behandlung von Störungen des Säure-Basen-Haushalts, vornehmlich der Azidose. Die Möglichkeit, mehrere Organversagen mit einem Gerät behandeln zu können, stellt einen großen Vorteil von ADVOS dar, berichtete **Martin Straßer, Hepa Wash GmbH, München**.

ADVOS basiert auf dem Prinzip der Albumin-Dialyse. Zunächst gab es nur die Single-Pass-Albumin-Dialyse (SPAD), die mit einem konventionellen extrakorporalen Blutkreislauf erfolgt. Dem Dialysat wird jedoch Albumin zugegeben. Das Albumin bindet proteingebundene Toxine und wird mit dem Dialysat verworfen. Die SPAD ermöglicht nur einen geringen Dialysatfluss, entfernt wenig Toxine, verbraucht aber viel Albumin und ist sehr teuer.

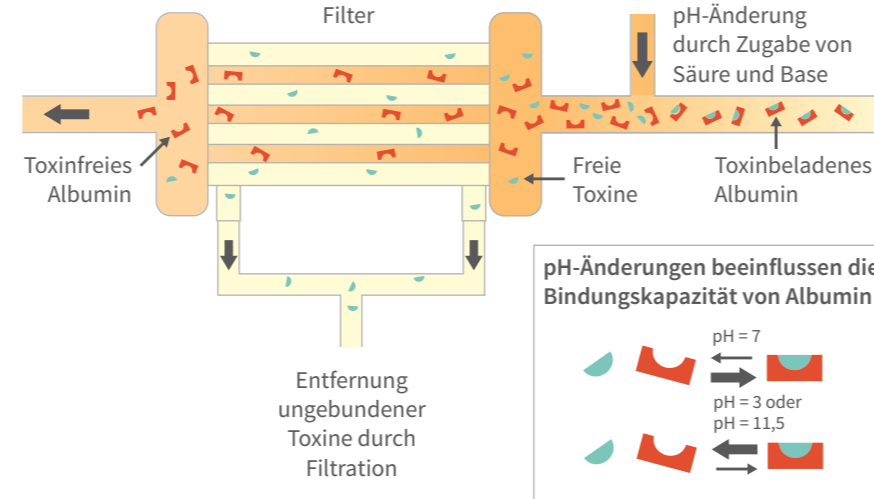
Abbildung 2: Aufbau des ADVOS-Systems



Albumindialyse verbessern

Hepa Wash wurde 2003 gegründet, um die Albumindialyse zu optimieren. Das war der Beginn der ADVOS-Entwicklung. ADVOS besteht aus einem konventionellen extrakorporalen Blutkreislauf mit einem Dialysator- und einem Dialysat-Kreislauf, in den Humanalbumin zugegeben wird (Abbildung 2). Das Humanalbumin bindet bei der Dialysator-Passage proteingebundene Toxine. Das Innovative und Neue ist die Aufspaltung des Dialysats: einem Teil des Dialysats wird Säure zugegeben, dem anderen Teil Natronlauge. Dadurch ändern sich pH-Wert und Proteinstruktur, so dass die Toxin-Albumin-Bindung aufgetrennt und freie Toxine abfiltriert werden können. Das ebenfalls wieder freie Albumin wird nach Zusammenführung von Säure- und Laugenschenkel neutralisiert und kann bei der nächsten Dialysator-Passage neue Toxine aufnehmen. Das ermöglicht eine kontinuierliche Entgiftung unter geringem Albumineinsatz. Gleichzeitig ist das Dialysat eine wässrige Lösung, mit der auch harmpflichtige Substanzen wie bei einer normalen Dialyse entfernt werden können.

Abbildung 2: Aufbau des ADVOS-Systems



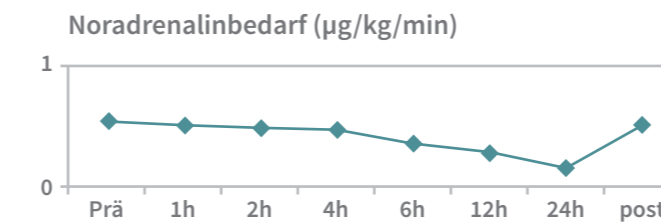
Forcierte CO₂-Elimination

Mit ADVOS kann man das Mischungsverhältnis von Säure und Lauge gezielt verändern und dadurch zusätzlich CO₂ eliminieren und Azidosen korrigieren. Gibt man mehr Lauge zu, steigt der Dialysat-pH, es entwickelt sich ein H⁺-Ionen-Diffusionsgradient und das Bikarbonat im Dialysat nimmt ab. Werden auf diese Weise dem Blut des Patienten H⁺-Ionen und Bikarbonat entfernt, bildet sich innerhalb von Bruchteilen von Sekunden zu Lasten des CO₂ über die Carboanhydrase wieder Bikarbonat. Der Patient verliert deshalb kein Bikarbonat, eliminiert aber ohne Gasaustausch bei niedrigen Blutflüssen sehr gut CO₂. Dadurch kann man die Beatmung unterstützen und deeskalieren. Bei einem Blutfluss von 500 ml/min ist es möglich, ca. 5 mmol CO₂/min zu entfernen, das entspricht etwa 50 % der Produktion eines ruhenden Menschen!

Effektive Nieren- und Leberunterstützung

Bei 14 Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen reduzierte ADVOS das Kreatinin pro Therapiezyklus um etwa 30 %. Eine 8-stündige Leberunterstützung (heute wird 24 Stunden lang behandelt) senkte das Bilirubin um etwa ein Drittel. In Hamburg reduzierte eine 19-stündige ADVOS-Behandlung das Bilirubin von 10 schwerstkranken Intensivpatienten (medianer SOFA-Score 19) mit Leberzirrhose oder Schockleber von durchschnittlich 18 mg/dL auf 12 mg/dL. Desweiteren sank das PaCO₂ in den physiologischen Bereich und der erniedrigte pH normalisierte sich. Der Ausgleich der Azidose verringerte auch den Noradrenalinbedarf der Patienten innerhalb von 24 Stunden deutlich (Abbildung 3), gleichzeitig stieg der Blutdruck an und die Herzfrequenz nahm ab.

Abbildung 3: Reduktion des Noradrenalinbedarfs während der ADVOS-Behandlung



Im Rahmen der Zulassungsstudien wurde ein Patient 100-mal mit ADVOS behandelt und hat überlebt. Eventuelle Befürchtungen, dass ADVOS Substanzen eliminierte, die nicht entfernt werden sollten, bestätigten sich in diesem Fall nicht.

Für MOV-Patienten entwickelt

ADVOS wurde für die Intensivstation zur Behandlung von Multiorganversagen konzipiert. Je mehr Organe ausfallen, desto höher ist die Mortalität, ein singuläres Leberversagen hat eine Mortalität von etwa 14 %, bei kombiniertem Leber-, Lungen-, Nierenversagen sind es mehr als 75 %. Mit ADVOS lassen sich kritisch-kranken Patienten bis zur Erholung von der zugrundeliegenden Erkrankung, bis zur Abklärung der Diagnose und Therapieentscheidung, bis zum chirurgischen Eingriff oder bis zur Transplantation überbrücken. ■

Etablierung eines neuartigen Dialyseverfahrens auf Intensivstation

Daniel Gravanis, Hamburg

Wichtigste Ziele bei der ADVOS-Implementierung sind Therapieerfolg und Patientensicherheit. Um das zu erreichen, ist besonders auf strukturelle Gegebenheiten, ausreichend Platz, Transparenz und interprofessionelle Zusammenarbeit zu achten, forderte **Daniel Gravanis, Fachkrankenschwester Intensivpflege, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Intensivmedizin**.

Die ADVOS-Zielgruppe sind Patienten mit einem Multiorganversagen. ADVOS kann bei allen Patienten mit einem SOFA Score Wert von 2 für den Bereich Leber (2,0 bis 5,9 mg/dL Bilirubin) abgerechnet werden.

Transparenz und schriftlich festgelegte Arbeitsabläufe

Um ADVOS erfolgreich zu etablieren, ist Transparenz sehr wichtig. Wer ist zuständig, die Dialyse oder die Intensivstation? In Hamburg werden intermittierende Verfahren von der Dialyse durchgeführt, kontinuierliche Anwendungen erfolgen auf der Intensivstation. Die Bedienung von ADVOS ist immer Teamarbeit. Transparente schriftlich festgelegte Arbeitsabläufe (Wer baut auf? Wer passt die Laufzeiten an?) sind von großer Bedeutung. Ggf. sollten auch Testphasen mit anschließender Evaluation erfolgen. Nur durch Transparenz kann man Kollegen, die der Neuerung zunächst ablehnend gegenüberstehen, für ADVOS gewinnen.

Außerdem müssen die logistischen Probleme beachtet werden. ADVOS ist ein großes, 300 kg schweres Gerät, das viel Platz benötigt und nicht so einfach verschoben werden kann. Der zweite Punkt ist die Permeat-Versorgung. Kann das Permeat nicht über eine Ringleitung bezogen werden, ist eine Umkehrosmoseanlage erforderlich. Hinzu

Patientenüberwachung während der ADVOS-Therapie

Christopher Kutschborski, Jena

Die Aufgaben der Pflege bei der ADVOS-Anwendung ähneln dem Aufgabenbereich bei der Nierendialyse. Durch eine hilfreiche Benutzeroberfläche erleichtert ADVOS neuen Mitarbeitern die Einarbeitung, berichtete **Christopher Kutschborski, Fachkrankenschwester für Anästhesie und Intensivpflege, Universitätsklinik Jena**.

kommen der benötigte Lagerraum für zwei ADVOS multi Geräte und mindestens vier Container, wenn das Verfahren nicht zur Anwendung kommt, sowie die besonderen Lagerungsanforderungen für Betriebsmittel (Säure/Basen) und Zubehör.

Nicht aufwendiger als andere Dialysegeräte

Selbstverständlich muss durch ausreichend Personal die Überwachung und Betreuung der Patienten sichergestellt sein. ADVOS ist per se zwar nicht aufwendiger als andere Dialysegeräte, es werden aber besonders kritisch Patienten behandelt, die überwacht und betreut werden müssen, und auch ohne ADVOS einen hohen Pflegeaufwand haben. Viele Patienten versterben letztendlich, allerdings konnten die Hamburger die Mortalität von 90 % auf 60 % reduzieren. Um Kontinuität sicherzustellen und alle neuen Ärzte und Pfleger einzuweisen, sind Schulungen und Weiterbildungen erforderlich. Dazu werden Multiplikatoren benötigt, es empfiehlt sich dafür eine interprofessionelle Arbeitsgruppe „ADVOS“ zu etablieren. Ein besonderer Fokus sollte auf die Arbeitssicherheit gelegt werden. Beim Umgang mit Salzsäure und Natronlauge müssen Augen, Haut und Material geschützt werden, die Umkehrosmoseanlage benötigt einen Auslaufschutz. Obligatorisch sind Hinweise auf Eigenschutz und die Schulung der Reinigungskräfte wegen der Wassersensoren in dem Auffangbehälter der Umkehrosmoseanlage.

Auf Hygiene achten

Wie bei allen Dialyseverfahren sind strenge sterile Kautelen erforderlich. Albumin ist ein guter Nährboden für Keime, das ist vor allem beim Befüllen zu beachten. Wegen der Hygiene darf ein Behandlungszyklus maximal 24 Stunden dauern. Während der Reinigung des ersten Gerätes, wird die Therapie mit einem zweiten Gerät fortgesetzt. Last not least ist Albumin ein Blutprodukt, das gesondert dokumentiert werden muss. ■

Vor der ersten ADVOS-Anwendung sollte man sich mit den Therapie- und Pflegeaufgaben vertraut machen, die räumlichen Gegebenheiten prüfen und die Voraussetzung am Patienten und dessen Compliance schaffen. Die Patientenüberwachung durch die Pflege umfasst Vitalparameter und klinische Beurteilung. Zusätzlich das Erkennen von Abweichungen aus dem Zielbereichen mit entsprechenden Anpassungen bzw. Kommunikation mit dem behandelnden Arzt. Hinzu kommen die Überwachung der Antikoagulation (Nebenwirkungen), die Bilanzierung und der Wechsel der verschiedenen Lösungen (Calcium, Citrat, Heparin, DiaProtect, Containerwechsel). ■