

ADVANCED ORGAN SUPPORT: Positive Ergebnisse vom Register, Indikation und Weiterentwicklung des ADVOS-Verfahrens

Vorsitzende: Prof. Dr. Valentin Fuhrmann, Münster und Prof. Dr. Wolfgang Huber, München

ADVOS INDUSTRIESYMPIOSIUM DIVI 2019

19. Kongress der Deutschen
Interdisziplinären Vereinigung
für Intensiv- und Notfallmedizin
04. – 06.12.2019

In diesem Symposium werden die Ergebnisse aus dem ADVOS Register mit über 470 Behandlungen zur kombinierten Unterstützung bei Multiorganversagen von Leber, Lunge und Niere sowie der Korrektur des Säure-Basen-Haushalts präsentiert. Außerdem werden die Indikationen für die kombinierte Multiorganunterstützung bei Leberversagen aufgezeigt. Ergänzend werden Weiterentwicklungen des ADVOS-Verfahrens vorgestellt.

ADVOS-Verfahren in Deutschland: Ergebnisse aus dem ADVOS Register mit mehr als 470 Behandlungen

Prof. Dr. Valentin Fuhrmann, Münster

- 118 Patienten (470 Behandlungen) mit durchschnittlich drei Organversagen (mittlerer SOFA-Score: 14) und einer Mortalitätswahrscheinlichkeit von 80 % wurden in die Auswertung eingeschlossen.
- Alle beteiligten Kliniken zeigen einen Trend zu einer niedrigeren Mortalität im Vergleich zur SOFA-Score-Prognose. Die 28-Tage-Mortalität sank auf 60 %, die 90-Tage-Mortalität auf 65 %.
- Überlebende hatten einen geringeren SOFA-Score. Bei höherem SOFA-Score stieg die Mortalität wie erwartet an. Bei einem früheren Einsatz des ADVOS-Verfahrens könnte diese Sterblichkeit noch geringer sein.

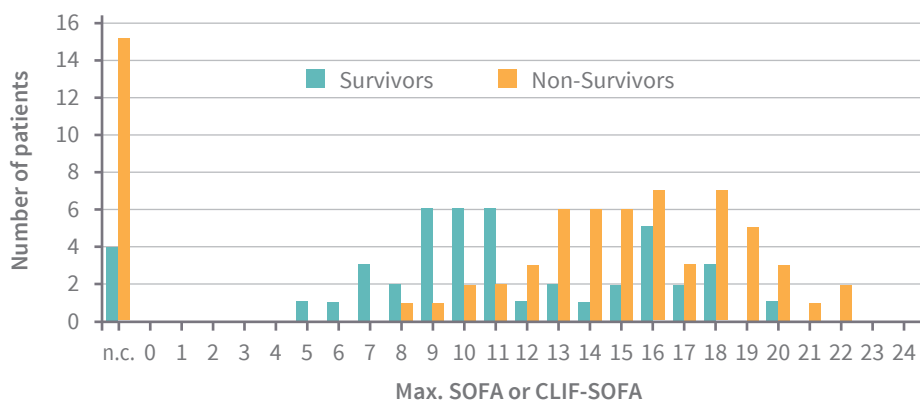
Die 2-Jahres-Auswertung des ADVOS Registers zeigte in allen beteiligten Kliniken einen Trend zu einer niedrigeren Mortalität im Vergleich zur SOFA-Score-Prognose. Das ADVOS-Verfahren eliminierte wasserlösliche und eiweißgebundene Substanzen, korrigierte den Säure-Basen-Haushalt und erwies sich im klinischen Alltag als sicher, berichtete **Prof. Dr. Valentin Fuhrmann, Medizinische Klinik B für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Münster.**

Die Behandlungsergebnisse von Patienten mit Multiorganversagen (MOV) haben sich in den letzten Jahrzehnten zwar verbessert, versagen aber vier Organe gleichzeitig, beträgt die Mortalität auch heute noch 60-80 %. Inzwischen nahm die Bedeutung des Leberversagens deutlich zu: Vor 10-15 Jahren erlitten lediglich 5 % ein Leberversagen, heute liegt diese Zahl bei ungefähr 20 %. Eine aktuelle Metaanalyse der vorliegenden 25 randomisierten kontrollierten Studien (vorwiegend Albumindialyse) in Intensiv Care Medicine zeigte einen Überlebensvorteil durch extrakorporale Leberunterstützung.¹ Die Anzahl der notwendigen Behandlungen für das Überleben bei akut auf chronischem Leberversagen beträgt 16, bei akutem Leberversagen 22.



Weiteres Informationsmaterial
und Broschüren zum download
[http://www.advitos.com/
mediathek/](http://www.advitos.com/mediathek/)

Abbildung 1: Mortalität und SOFA-Score bei überlebenden und nicht überlebenden Patienten aus dem ADVOS-Patientenregister



ADVOS-Verfahren und ADVOS-Register

Das ADVOS-Verfahren ist ein zugelassenes Dialyseverfahren, welches wasserlösliche und eiweißgebundene Substanzen eliminiert, den Säure-Basen-Haushalt reguliert und die Temperatur modifiziert.

Im azidotischen Teilkreislauf (Zugabe von Salzsäure) werden Kationen aus der Albuminbindung gelöst, im alkalischen Teilkreislauf (Zugabe von Natronlauge) Anionen wie z.B. Bilirubin aus der Eiweißbindung gelöst. Diese Substanzen werden anschließend wie bei einer wasserlöslichen Normaldialyse filtriert. Da die gezielte Zugabe von Säure und Base die Veränderung des Dialysat-pHs erlaubt, kann auch sehr effektiv in den Säure-Basen-Haushalt eingegriffen werden. Je nach gewünschtem pH (7,2-9) gibt die ADVOS multi etwas mehr Säure oder Base hinzu.

Das ADVOS-Verfahren wird in Deutschland an 20 Kliniken (Universitätskliniken und nicht universitären Einrichtungen) eingesetzt.

Ziel des ADVOS-Registers ist es, die Leistungssicherheit unter Real-Life-Bedingungen zu bewerten. In der ersten Phase von 1/2017 bis 2/2019 schlossen vier deutsche Kliniken (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinikum Weiden, Universitätsklinikum Essen, Johannes Gutenberg-Universität Mainz) 118 Patienten mit durchschnittlich drei Organversagen, einem mittleren SOFA-Score von 14 und einer Mortalitätswahrscheinlichkeit von 80 % in die Auswertung ein.

Sichere und effektive Anwendung

Insgesamt wurden 470 Behandlungen mit einer durchschnittlichen Dauer von 16 Stunden ausgewertet. Die Patienten wurden im Schnitt dreimal behandelt. Der Blutfluss war mit 120 ml/min niedrig, der Konzentratfluss betrug 160 ml/min, der mediane pH des Dialysats 7,9. Mit der Behandlung wurden eiweißlösliche (Bilirubin) und wasserlösliche (Kreatinin) Substanzen signifikant reduziert. Eine geringfügige Abnahme der Elektrolytwerte, welche jedoch stets im akzeptablen Bereich lagen, konnte verzeichnet werden. Es sind keine schwerwiegenden Störungen aufgetreten. Azidosen wurden durch die ADVOS Behandlung ebenfalls normalisiert.

Indikationen für kombinierte Multiorganunterstützung bei Leberversagen

Prof. Dr. Wolfgang Huber, München

- Eine Indikation zum Einsatz des ADVOS-Verfahrens als Multiorgan-Unterstützung sieht Prof. Dr. Huber bei Dialysepflicht, hepatischer Enzephalopathie Grad 3 oder 4, erhöhtem SOFA-Score, pH <7,32 oder Laktat über 2,3 mmol/l.
- Die Orientierung am SOFA-Score zur ADVOS-Indikationsstellung bei Patienten mit sekundärem akutem Leberversagen und primär nicht hepatischem Multiorganversagen ist sinnvoll.
- Die Sterblichkeit ist bei SOFA-Scores von 1-6 niedrig, bei 17 und höher dagegen sehr hoch. Dazwischen liegt ein Window of Opportunity, in dem sich das ADVOS-Verfahren am effektivsten einsetzen lässt.

Versagen die drei Entgiftungsorgane Leber, Lunge und Niere ist die Prognose von MOV-Patienten schlecht. Aller-

Der leichte Abfall der Thrombozyten ist mit konventionellen Dialyseverfahren vergleichbar. Während der 470 Behandlungen wurden 79 unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Davon waren lediglich 13 (3 %) dem ADVOS-Verfahren zuzuordnen. In allen Fällen handelte es sich um Clotting, was ohne weitere Folgen blieb.

Bessere Prognose mit dem ADVOS-Verfahren

Gemäß SOFA-Score betrug die erwartete Mortalität 80 %. In allen vier Zentren ging mit der ADVOS Behandlung die Sterblichkeit zurück. Die 28-Tage-Mortalität sank auf 60 %, die 90-Tage-Mortalität auf 65 %. Der Schweregrad des Krankheitsbildes korreliert mit der Anzahl der dekompensierten Organe und somit auch der Mortalitätsrate: Überlebende hatten einen etwas geringeren SOFA-Score, aber auch bei einem Score von 16 bestand durchaus noch eine Chance (*Abbildung 1*). Patienten, die verstarben, waren deutlich kränker. **Der Beginn eines extrakorporalen Verfahrens sollte deshalb nicht zu lange hinausgezögert werden.** Bei höherem SOFA-Score stieg die Mortalität wie erwartet an. Bei einem noch früheren Einsatz des ADVOS-Verfahrens könnte diese Sterblichkeit noch geringer sein. ■

dings kann eine Organunterstützung mit dem ADVOS-Verfahren das Behandlungsergebnis positiv beeinflussen,

erklärte Prof. Dr. Wolfgang Huber, München, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.

Das deutsche DIVI-Register zeigte auf der Basis von 23.795 Patienten eine deutliche Korrelation zwischen der Zahl der Organdysfunktionen und dem Überleben.² Ohne Organversagen lag die Mortalität unter 5 %, bei Organversagen von zwei Organen starben 30 %, bei vier waren es 70-80 %. Den stärksten Einfluss auf die Mortalität hat das Leberversagen.³ Während die meisten Organversagen die Sterblichkeit um den Faktor 1,5 erhöhen, steigt sie bereits bei einem Bilirubin von 3 auf das 2,2-Fache. Liegt das Bilirubin über 10, vervierfacht sich die Mortalität.

Multiorganunterstützung mit dem ADVOS-Verfahren

Um die Leber zu unterstützen und auch eiweißgebundene Substanzen zu eliminieren, muss dem Dialysat Albumin zugegeben werden. Damit ließ sich jedoch nur in Subgruppen der Studien RELIEF und HELIOS ein Mortalitäts-Benefit zeigen (z. B. MELD >30 in HELIOS, ACLF ≥2 in RELIEF).^{4,5} Mit Plasmaseparation wurde die Mortalität von 182 Patienten mit akutem Leberversagen dagegen statistisch signifikant um 11 % gesenkt.⁶

Das ADVOS-Verfahren kann die Leber und Nieren unterstützen und den Säure-Basen-Haushalt korrigieren. Seit 2-3 Jahren kann mit dem ADVOS-

Verfahren auch CO₂ eliminiert werden. Dazu wird ein Dialysat mit verminderter Bikarbonat-Konzentration verwendet. CO₂ wird als H⁺ Ionen (Wasserstoff) und HCO₃⁻ (Bikarbonat) im Blut transportiert. Bei respiratorischer Azidose lassen sich H⁺ Ionen und HCO₃⁻ aus dem Blut entfernen und der pH anheben. Bei metabolischer Azidose werden H⁺ Ionen direkt aus dem Blut entfernt und HCO₃⁻ produziert.

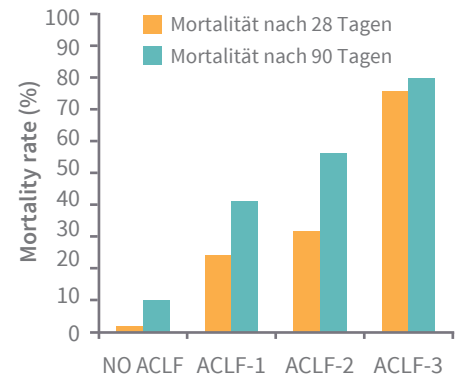
Sicherheit

Das ADVOS-Verfahren ist ein hoch effektives System mit zwei Dialysatoren und einem extrakorporalen Volumen von 500 ml. Mögliche Kreislaufeffekte sind jedoch klinisch kaum relevant und gut beherrschbar. Bei 50 Behandlungen von 16 sehr kranken Patienten (SOFA-Score: 12) gab es keine relevanten Veränderungen von Herzfrequenz, mittlerem Blutdruck, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen.

Akut auf chronisches Leberversagen (ACLF)

Der CLIF-SOFA-Score modifiziert den SOFA-Score für Leberpatienten. Dazu werden die Kreatinin-Grenzwerte (>2 mg/dl) verschoben, Terlipressin als vasoaktive Substanz gewertet und die Glasgow Coma Scale durch die hepatische Enzephalopathie (Grad 3-4) ersetzt, um ein Versagen des entsprechenden Organs zu definieren. Außerdem gibt es Grenzwerte für Bilirubin (>12 mg/dl), PaO₂/FiO₂ (<200) und Gerinnung (INR >2,5; Thrombozyten

Abbildung 2: Mortalität in Abhängigkeit vom ACLF-Score⁷



≤20.000). Entsprechend eines Schemas wird ACLF-Patienten dann ein Organversagens-Score, der eng mit der Mortalität korreliert, zugeteilt (Abbildung 2).⁷

Für die ADVOS-Indikationsstellung bei ACLF ist diese Klassifikation nur bedingt geeignet. Auch bei einer Mortalitätsrate von 0 und sehr schwerem hepatischen Versagen kann eine ADVOS-Indikation vorliegen. Ähnliches gilt für die schwere Enzephalopathie oder das schwere Nierenversagen, schließlich haben alle Patienten begleitend eine Leberzirrhose.

Leberversagen = Multiorganversagen

Das akute Leberversagen ist in der Regel gleichzeitig ein Multiorganversagen. Bereits ein Kreatinin >3 mg/dl, ein Bilirubin >18 mg/dl, eine metabolischen Azidose mit Laktatanstieg und pH <7,3 oder eine hepatische Enzephalopathie ab Grad 2 beeinträchtigen die Prognose erheblich. Eine Indikation

Abbildung 3: Sterblichkeit in Abhängigkeit vom SOFA-Score, SIRS Kriterien und qSOFA-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation bei Patienten mit Infektionsverdacht (N = 184 875)⁸



zum Einsatz des ADVOS-Verfahrens als Multiorgan-Unterstützung sieht Prof. Dr. Huber bei Dialysepflicht, hepatischer Enzephalopathie Grad 3 oder 4, erhöhtem SOFA-Score, pH <7,32 oder Laktat über 2,3 mmol/l. Dabei reicht einer dieser Parameter aus.

Therapiebeginn

Eine große Herausforderung ist der richtige Zeitpunkt für den Beginn der ADVOS-Therapie. Wahrscheinlich gibt es ein Window of Opportunity von etwa einer Woche nach dem Insult, um das Schicksal des Patienten zu beeinflussen. Diese erste Woche ist entscheidend, um die Entstehung des SIRS,

einer Sepsis und von Multiorganversagen zu verhindern.

Prof. Dr. Huber empfiehlt, sich bei der ADVOS-Indikationsstellung bei Patienten mit sekundärem akutem Leberversagen und primär nicht hepatischem Multiorganversagen am SOFA-Score zu orientieren.⁸ Die Sterblichkeit ist bei Scores von 1-6 niedrig, bei Scores von 17 und höher dagegen extrem hoch (Abbildung 3). Dazwischen liegt ein Window of Opportunity, in dem die Mortalität pro Punkt um 5 Prozentpunkte ansteigt. In diesem Bereich lässt sich das ADVOS-Verfahren am effektivsten einsetzen, hob Prof. Dr. Huber hervor. ■

maximal 9 eingestellt werden. Diese Regelung wird gerade optimiert, damit in Zukunft pH-Einstellungen von 9,5 möglich sein werden. Für eine effektive CO₂-Ausscheidung ist die Bikarbonat-Elimination erforderlich, da die H⁺-Ionen-Entfernung die Bikarbonat-Produktion steigert. Der neue ADVOS multi-Prototyp verfügt deshalb über zwei basische Teilkreisläufe und man kann Bikarbonat-Konzentrationen von 0-20 einstellen. Das wird die CO₂-Entfernung deutlich optimieren.

Oxygenierung

Das nächste Projekt ist die Integration der Oxygenierung in das ADVOS-System. Mit relativ niedrigen Blutflüssen sollen dem Patienten 30 % des benötigten Sauerstoffs zugeführt werden. Der künftige ADVOS-Oxygenator wird die Funktionen der Kiemen von Fischen nachbilden.

Der Bedarf für die ADVOS-Oxygenierung ergibt sich aus den negativen Folgen der maschinellen Beatmung, hob PD Dr. Kreymann hervor. Viele Patienten entwickeln, manchmal auch noch Monate nach dem Intensivaufenthalt, ein posttraumatisches Belastungssyndrom, das die Lebensqualität in katastrophaler Weise beeinträchtigt. Der Patient hat zwar überlebt, leidet aber unter Depressionen und anderen psychischen Störungen. ■

Weiterentwicklung des ADVOS-Systems

PD Dr. Bernhard Kreymann, München

- Durch Weiterentwicklungen der ADVOS multi wird eine noch schnellere Korrektur des Säure-Basen-Haushalts ermöglicht. Um die Entgiftung zu beschleunigen, wird außerdem die Bindungsfähigkeit des Albumins von aktuell 50 % auf 70-80 % gesteigert.
- Integrierung der Oxygenierung in das ADVOS System: Mit niedrigen Blutflüssen sollen dem Patienten 30 % des benötigten Sauerstoffs zugeführt werden.

Zukünftige Entwicklungen der ADVOS multi werden eine noch schnellere Korrektur des Säure-Basen-Haushalts ermöglichen. Aktuell laufen Untersuchungen, die die Sicherheit des ADVOS-Verfahrens auch bei stärker alkalisiertem Dialysat belegen, berichtete **PD Dr. Bernhard Kreymann, Geschäftsführer ADVITOS GmbH, München.**

Zu den Weiterentwicklungen zählen neue Pumpen, die Umstellung der Luftsensoren und Ergänzungen im Hydrauliksystem. Diese stabileren Materialien sorgen dafür, dass die ADVOS multi problemlos läuft.

Die künftige ADVOS multi-Generation wird über eine vollkommen erneuerte

Elektronik verfügen, neue Halterungen für die Dialysatoren bekommen und mit einer Genauigkeit von 0,1 % bilanzieren. Zusätzlich wird die Bindungsfähigkeit des Albumins von aktuell 50 % auf 70-80 % gesteigert, um die Entgiftung zu beschleunigen.

Säure-Basen-Regulation mit dem ADVOS-Verfahren

Das ADVOS-Verfahren ermöglicht einen Transfer hämoglobingebundener H⁺-Ionen in das Dialysat. Dort werden sie an Albumin gebunden und abtransportiert. Abhängig von pH, Blutfluss und CO₂-Angebot ist das ADVOS-Verfahren sehr effektiv. Allerdings kann der pH aktuell aus Sicherheitsgründen nur auf

Literatur

- 1 Alshamsi F et al. Intensive Care Med 2019 Oct 7. doi: 10.1007/s00134-019-05783-y
- 2 Bingold TM et al. PLOS ONE DOI: 10.1371/journal.pone.0134329
- 3 Kramer L et al. Crit Care Med 2007; 35: 1099-1104
- 4 Banares R et al. Hepatology 2013; 57: 1153-1162
- 5 Kribben A et al. Gastroenterology 2012; 142: 782-789
- 6 Larsen FS et al. J Hepatol 2016; 64: 69-78
- 7 Moreau R et al. Gastroenterology 2013; 144: 1426-1437
- 8 Raith EP, et al. JAMA 2017; 317: 290-300