

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe ADVOS Nutzer und Interessenten,

wir freuen uns, Ihnen heute eine weitere Ausgabe unseres ADVOS Literature-Services präsentieren zu können. Regelmäßig wählen wir eine oder mehrere Arbeiten aus internationalen Journals aus, die für Sie im Zusammenhang mit unserem ADVOS-Verfahren interessant sein könnten. Diesen Monat haben wir folgende Arbeit ausgewählt:

THE ROLE OF THE ADVANCED ORGAN SUPPORT (ADVOS) SYSTEM IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH MULTIPLE ORGAN FAILURE.

Acharya M, et al. Artif Organs. 2022 Feb 6. doi: 10.1111/aor.14188

Hauptaussage

In dieser Übersichtsarbeit von Acharya et al. wird die verfügbare wissenschaftliche Literatur über das ADVOS-System zusammengefasst, indem die Stärken, Grenzen und zukünftigen Herausforderungen der Therapie diskutiert werden.

In Schweinemodellen für akute Leberschäden (ALI) und in kleinen klinischen Studien am Menschen kann das ADVOS-Verfahren Folgendes bewirken:

- Signifikante Verbesserung der Eliminierung von wasserlöslichen und proteingebundenen Toxinen und Metaboliten, einschließlich Kreatinin, Ammoniak, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Laktat.
- Verbesserung der kardiovaskulären Parameter und Nierenfunktion.
- Schnelle Korrektur von pH-Anomalien, Normalisierung des CO₂- und Bikarbonatspiegels.
- Schnelle Korrektur von Säure-Basen-Störungen und respiratorischer Azidose bei Patienten mit COVID-19.
- Verringerung der erwarteten Sterblichkeit bei multiplen Organversagen (MOV).
- Aufweisen eines angemessenen Sicherheitsprofils mit minimalen unerwünschten Ereignissen.

Hintergrund

Die Sterblichkeitsrate von Patienten mit MOV ist hoch, obwohl sich die Behandlung von kritisch kranken Patienten verbessert hat. Der Begriff extrakorporale Organunterstützung (ECOS) beschreibt alle Formen von Therapien, bei denen Blut entnommen und in speziell entwickelten Kreisläufen und Geräten weiterverarbeitet wird. Es gibt mehrere Verfahren zur Unterstützung einzelner Organe, darunter solche für die Nierenersatztherapie und die extrakorporale Unterstützung der Lunge (z. B. ECMO - Extrakorporale Membranoxygenierung) und der Leber (z. B. SPAD - Single-Pass Albumin Dialyse, MARS - Molecular Adsorbents Recirculation System).

Das ADVanced Organ Support (ADVOS) System (ADVOS multi, ADVITOS GmbH, München, Deutschland) ist für Patienten mit akutem, chronischem und akut-auf-chronischem Leberversagen und/oder Nierenversagen geeignet. ADVOS multi integriert Nieren-, Leber- und Lungenunterstützung in einem einzigen Gerät. Eine rezirkulierende und recycelbare, mit Albumin angereicherte Lösung dient als primäre Dialysierflüssigkeit und soll eiweißgebundene Giftstoffe aus dem Blut entfernen. Im Gegensatz zu konventionellen Dialyseverfahren werden bei der ADVOS-Therapie neben der flüssigkeitsbasierten CO₂-Entfernung und der Korrektur des

Säure-Basen-Haushalts nicht nur wasserlösliche Substanzen (z. B. Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak), sondern auch albumingebundene Substanzen (z. B. Bilirubin, Gallensäuren, aromatische Aminosäuren, Kupfer) eliminiert.

Methode

Die Literaturrecherche wurde in der Datenbank PubMed nach den Begriffen "Hepa Wash", "Advanced Organ Support" und "ADVOS" durchgeführt, um Studien an Menschen und Tier zu finden, in denen das ADVOS-System bewertet wurde. Von Experten begutachtete Veröffentlichungen, die in PubMed indexiert wurden, werden in dieser Übersicht näher erläutert.

Studien

Präklinische Studien

Studie	Ziel	Ergebnisse	Schlussfolgerung
<u>Al-Chalabi</u> <u>2013 /</u> <u>2017</u>	Bewertung der Sicherheit und Effizienz von ADVOS multi (ehemals Hepa Wash) in einem hoch standardisierten Schweinmodell für ALF (Acute Liver Failure) und cholestatische Leberschäden	Stabilisierung der kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Parameter Senkung von Bilirubin (5,5 vs. 2,3 mg/dl, p = 0,001) und Kreatinin (1,4 vs. 2,3 mg/dl, p = 0,01)	Vielversprechendes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil Verbessertes Überleben in einem Sepsis-ähnlichen Tiermodell mit Funktionsstörungen mehrerer Organe
<u>Perez</u> <u>2019</u>	Die Fähigkeit der ADVOS-Therapie, CO ₂ zu eliminieren und den pH-Wert des Blutes zu korrigieren, wurde in einem ex-vivo-Modell der laktatischen oder hyperkapnischen Azidose untersucht, bei dem Schweineblut und eine kontinuierliche Zufuhr von Milchsäure und/oder CO ₂ verwendet wurden.	61 ml/min (2,7 mmol/min) CO ₂ -Entfernung bei 400 ml/min Blutfluss und einem Dialysat-pH-Wert von 10 ohne Veränderung von pCO ₂ (36 mmHg) und HCO ₃ ⁻ (20 mmol/l) im Blut Wenn ein erhöhter pCO ₂ (117 mmHg) und HCO ₃ ⁻ (63 mmol/l) zugelassen wurde, wurden bis zu 142 ml/min (6,3 mmol/min) CO ₂ entfernt Bis zu 3 mmol/min Säurebelastung bei kontinuierlicher Milchsäureinfusion können kompensiert werden Normalisierung von pH-Wert und Bikarbonat innerhalb von 1 Stunde, wenn eine Azidose ausgelöst wurde. Weder CVVH (Kontinuierliche venovenöse Hämofiltration) noch CVVHD (Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse) waren dazu in der Lage.	Proof of concept für die CO ₂ -Entfernung Entfernung von 50 % der CO ₂ -Menge, die ein erwachsener Mensch normalerweise produziert

Klinische Studien und Fallserien

Studie	Ziel	Ergebnisse	Schlussfolgerung
<u>Huber</u> <u>2017</u>	Bewertung der Machbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit der ADVOS-Therapie	<p>32 % Bilirubinentfernung (26,0 vs. 17,7 mg/dl, p = 0,001)</p> <p>27 % Kreatininentfernung (2,2 vs. 1,6 mg/dl, p = 0,005)</p> <p>37 % BUN-Entfernung (49,4 vs. 31,1 mg/dl, p = 0,003)</p>	<p>Durchführbarkeit der Therapie bei kritisch kranken Patienten nachgewiesen</p> <p>Entfernung von wasserlöslichen und an Albumin gebundenen Substanzen</p>
<u>Fuhrmann</u> <u>2020</u>	Erste klinische Daten von Patienten mit Multiorganversagen, die mit dem ADVOS-Gerät behandelt wurden.	<p>Signifikante Senkung von Bilirubin (-17,0 %), Kreatinin (-7,1 %), BUN (-17,6 %) und Ammoniak (-16,4 %)</p> <p>Signifikante Verbesserungen des pH-Werts, des HCO₃⁻ und des PaCO₂-Wertes im Blut bei sechs Patienten mit schwerer metabolischer Azidose, die auf eine Nierenersatztherapie nicht ansprechen, und progressivem MOV</p> <p>Normalisierung des Blut pH-Wertes im Median innerhalb von 6 Stunden</p>	<p>Entfernung von wasserlöslichen und an Eiweiß gebundenen Substanzen</p> <p>Korrektur von Säure-Basen-Ungleichgewichten</p> <p>Entfernung von CO₂</p> <p>Verbesserung des hämodynamischen Status bei Patienten mit Leberversagen, septischem Schock oder ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), die eine extrakorporale Unterstützung benötigen</p>
<u>Kaps</u> <u>2021</u>	<p>Anwendbarkeit und Sicherheit von ADVOS multi als diskontinuierliche Behandlung in einer regulären Dialyseeinheit</p> <p>Matched-Cohort-Analyse zum Vergleich von ADVOS multi mit intermittierender Hämodialyse (HD) bei ACLF (Acute-on-chronic liver failure)-Patienten (Fall-Kontroll-Studie)</p>	<p>Senkung von BUN (-16,5 %), Bilirubin (-14,5 %) und Kreatinin (-11,8 %)</p> <p>Verbesserung der 28-Tage-Mortalitätsrate (ADVOS-Therapie 44 % vs. Hämodialyse 60 %)</p>	<p>Durchführbarkeit und Sicherheit der ADVOS-Therapie als diskontinuierliche Behandlung bei Patienten mit ACLF außerhalb einer Intensivstation</p> <p>Vergleichbare Entgiftungswirkung von ADVOS multi als diskontinuierliche vs. kontinuierliche Dialyse</p> <p>Verbesserte 28-Tage-Mortalität im Vergleich zur regulären Hämodialyse bei Patienten mit ACLF</p>

Fuhrmann 2021	Sammlung von Daten über die realen Behandlungsbedingungen von Patienten, bei denen eine Mehrorgandialyse mit der ADVOS multi angezeigt ist	Signifikante Senkung von Kreatinin (1,5 vs. 1,2 mg/dl), BUN (24 vs. 17 mg/dl) und Bilirubin (6,9 vs. 6,5 mg/dl) Blut pH, HCO ₃ ⁻ und Basenüberschuss kehrten in den physiologischen Bereich zurück Die 28- und 90-Tage-Sterblichkeit lag bei 60 % bzw. 65 %, verglichen mit einer erwarteten Sterblichkeitsrate von 80 % auf der Intensivstation.	Elimination von wasserlöslichen und an Albumin gebundenen Substanzen Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit den ADVOS-Behandlungen beobachtet.
--------------------------------	--	---	---

COVID-19-Studien

Studie	Ziel	Ergebnisse	Schlussfolgerung
Allescher 2021	Evaluierung des ADVOS-Systems als Behandlungsoption bei überwiegend älteren COVID-19-Patienten mit Multiorganversagen und CO ₂ -Entfernungsproblemen	Schnelle Korrektur des Säure-Basen-Gleichgewichts und kontinuierliche CO ₂ -Entfernung Signifikante Entfernung von wasserlöslichen Substanzen (d.h. Kreatinin 1,5 vs. 0,8 mg/dl und BUN 30 vs. 11 mg/dl) Signifikante Verbesserung des Blut pH-Wertes (7,26 vs. 7,41), des Serumbikarbonats und des Basenüberschusses Durchschnittliche kontinuierliche CO ₂ -Entfernung von 49,2 ml/min, wobei einige Behandlungen bis zu 160 ml/min erreichten Die CO ₂ -Entfernung korrelierte mit dem Blutfluss (Pearson 0,421; p < 0,001), dem PaCO ₂ -Wert (0,341, p < 0,001) und dem HCO ₃ ⁻ -Spiegel (0,568, p < 0,001)	Durchführbarkeit der CO ₂ -Entfernung bei COVID-19-Patienten mit ARDS und MOV Effiziente Entfernung von CO ₂ bei niedrigen Blutflüssen bis zu 300 ml/min unter Verwendung eines herkömmlichen Hämodialysekatheters und ohne Membranlung oder Gasphase Korrektur des Säure-Basen-Haushalts und Senkung der Kreatinin- und BUN-Werte innerhalb der ersten Behandlung

Nicht-gepowerte retrospektive Vergleichskohorten

Studie	Ziel	Ergebnisse	Schlussfolgerung
<u>Falkensteiner</u> <u>2021</u>	Vergleich von MARS und ADVOS-Therapie bei 49 kritisch kranken Patienten mit Leberversagen, die 75 MARS- und 58 ADVOS-Zyklen erhielten	<p>Ähnliche Bilirubin-Clearance-Raten (MARS: -13 % vs. ADVOS: -15 %)</p> <p>Ähnliche Ausscheidungsraten von Kreatinin (MARS: -18 % vs. ADVOS: -18 %)</p> <p>Größere relative Reduktion des Harnstoffs mit ADVOS-Therapie (MARS: -6 %; ADVOS: -21 %, p = 0,01)</p>	Vergleichbare Entgiftungsleistung von MARS und ADVOS-Therapie in Bezug auf wasserlösliche und proteingebundene Substanzen bei kritisch kranken Patienten mit Leberfunktionsstörung
<u>Scharf</u> <u>2021</u>	Die Wirksamkeit von ADVOS-Therapie und CytoSorb (CS), insbesondere in Bezug auf die Gesamtbilirubin-ausscheidung, wurde bewertet und verglichen.	<p>Ähnliche Bilirubin-Clearance-Raten (CytoSorb: 22,5 % vs. ADVOS: 22,8 %)</p> <p>Sterblichkeit im Krankenhaus CS: 84,8 % (28/33) vs. ADVOS: 66,7 % (4/6)</p>	<p>Die Verwendung von ADVOS-Therapie und CytoSorb führte zu einem signifikanten und vergleichbaren Rückgang des Bilirubins bei kritisch kranken Patienten.</p> <p>Weitere Schlussfolgerungen sind aufgrund der geringen Patientenzahl mit Verzerrungen behaftet.</p>

Unser Kommentar

- Die oben genannten Studien zeigen die Durchführbarkeit und Sicherheit der ADVOS-Therapie als Behandlungsoption für Patienten mit MOV sowie für Patienten mit COVID-19.
- Integration mehrerer Organunterstützungssysteme in einem einzigen Gerät
- Effiziente Entgiftungseigenschaften: Eliminierung von wasserlöslichen und proteingebundenen Toxinen und Metaboliten, mindestens auf dem gleichen Niveau wie bei den modernsten Therapien, wie RRT (Renal Replacement Therapy) oder MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System)
- Wichtiger klinischer Vorteil: Möglichkeit zur Korrektur der metabolischen und respiratorischen Azidose durch die flüssigkeitsbasierte direkte Entfernung von Säure und CO₂
- Weniger invasive unterstützende Strategie
- Gut verträglich mit einem minimierten Nebenwirkungsprofil
- Signifikante Verbesserungen der hämodynamischen und biochemischen Parameter
- Tendenziell geringere Sterblichkeitsraten als bei kritisch kranken Menschen zu erwarten
- Größere randomisierte Studien sind erforderlich, um die ermutigenden Ergebnisse weiter zu validieren
- Künftige Arbeiten sollten sich auf die Konkretisierung der Surrogatmarker konzentrieren, bei denen die ADVOS-Therapie von Nutzen sein könnte, insbesondere bei den Patientengruppen, die für die Therapie in Frage kommen. Das ADVOS-Verfahren wird in deutschen Universitätskliniken hauptsächlich bei Patienten mit Leberversagen eingesetzt, die eine Dialyse benötigen. Die Kostenerstattung für Gesundheitseinrichtungen, die die ADVOS-Therapie als Leberunterstützungssystem einsetzen, könnte die Verbreitung der ADVOS-Therapie in einem größeren geografischen Gebiet fördern.

Haben Sie weitergehende Fragen, Anregungen oder möchten sie die Volltextversion erhalten, kontaktieren Sie uns bitte unter marketing@advitos.com.