

**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:

**APPLICABILITY AND SAFETY OF DISCONTINUOUS ADVANCED ORGAN SUPPORT (ADVOS) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE-ON-CHRONIC LIVER FAILURE (ACLF) OUTSIDE OF INTENSIVE CARE.**

*Kaps et al.*

**Hauptaussage**

Die aktuelle Studie untersuchte die Anwendbarkeit und Sicherheit der ADVOS multi als diskontinuierliche Behandlung in einer regulären Dialyseeinheit und verglich das Ergebnis der ADVOS-Behandlung in einer Fall-Kontroll-Studie mit der intermittierenden Hämodialyse (HD) mit gematchten ACLF-Patienten.

Die Analysen unterstützen die Ergebnisse früherer Publikationen. Diese zeigen, dass die ADVOS multi eine durchführbare und sichere Therapie bei Patienten mit Multiorganversagen ist, auch wenn sie diskontinuierlich in einer peripheren Einheit durchgeführt wurde.

Alle Behandlungen wurden gut vertragen und es wurden keine therapiebedingten unerwünschten Ereignisse während den ADVOS multi-Behandlungen verzeichnet.

Bei einer gematchten Kohorte mit ACLF, die mit Hämodialyse behandelt wurde, erreichte die ADVOS multi eine stärkere Senkung des Bilirubins ( $p = 0,01$ ), während die Entgiftung von wasserlöslichen Substanzen einschließlich Kreatinin und BUN vergleichbar war.

Betrachtet man die 28-Tage-Mortalität, so zeigte die Behandlung mit der ADVOS multi eine geringere (44 % (11/25)) Mortalität im Vergleich zu einer Behandlung mit HD (60 % (15/25)). Es wurde auch ein Trend für ein verbessertes Langzeitüberleben beobachtet.

**Hintergrund**

Beim akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLF) tritt zusätzlich zur akuten Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Lebererkrankung ein (Multi-)Organversagen auf. Es ist ein lebensbedrohlicher Zustand (gekennzeichnet durch eine hohe 28-Tage-Mortalität), der bei Patienten mit Leberzirrhose auftreten kann. Sie tritt bei bis zu 40 % der Patienten mit Dekompensation auf und ist bei jungen Patienten häufiger. Die Lebertransplantation bleibt die definitive Behandlung mit gutem Outcome, ist aber häufig keine Option, wenn z. B. der Alkoholmissbrauch fortbesteht. Extrakorporale Leberunterstützungssysteme helfen, Toxine und Metaboliten zu entfernen und dienen als Brückentherapie vor einer Lebertransplantation.

Die ADVanced Organ Support (ADVOS)-Therapie wurde neben der Unterstützung von Lunge, Niere, CO<sub>2</sub>-Elimination und Korrektur des Säure-Basen-Haushalts auch zur Unterstützung der Leberfunktion und der Erholung von Patienten mit akut-chronischem Leberversagen (ACLF) entwickelt. Bisher wurden nur Daten zur kontinuierlichen ADVOS multi-Behandlung auf der Intensivstation (ICU) berichtet. Daten zur Anwendbarkeit und Sicherheit als diskontinuierliche Behandlung außerhalb der Intensivstation liegen nicht vor. Dies ist die erste Studie, die dies zeigt.

## Methode

Es wurde eine retrospektive Studie zur Bewertung der ADVOS multi als diskontinuierliche Behandlung für Patienten mit ACLF außerhalb einer Intensivstation durchgeführt. Von Juli 2018 bis November 2020 wurden Patienten mit der ADVOS multi auf einer Normalstation im Zirrrose-Zentrum Mainz, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland, behandelt. Mittels Chart-Review oder aus dem lokalen Laborsystem wurden die Anamnese, Dialyseparameter und Labordaten erhoben.

Endpunkte der Studie waren:

1. Anwendbarkeit der ADVOS multi als diskontinuierliche Behandlung im Hinblick auf die Patientensicherheit bei Patienten mit ACLF außerhalb der Intensivstation
2. Effekt der ADVOS multi-Behandlung auf Standard-Laborparameter nach kumulativer 16 h Dialyse
3. Vergleich des Entgiftungseffekts von ADVOS multi vs. HD
4. Vergleich der 28-Tage-Mortalität in der gematchten Kohorte

Der Entgiftungseffekt zwischen der ADVOS multi und der regulären HD wurde anhand der Marker Kreatinin, Bilirubin und BUN (Blut-Harnstoff-Stickstoff) verglichen. Die Labordaten der gematchten HD-Patienten wurden aus einem lokalen ACLF-Register (136 Patienten) gewonnen.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

## Ergebnisse

### Patienten

Sechszwanzig Patienten mit ACLF, die die ADVOS multi-Behandlung erhielten, wurden retrospektiv untersucht. Haupt-Ätiologie der Zirrhose war exzessiver Alkoholkonsum (88 %), während nur 3 Patienten (12 %) eine gemischte Ätiologie (HBV, Alkohol oder NASH) aufwiesen. Als Hauptauslöser für die Dekompensation wurden Infektionen (96 %) identifiziert. Die Baseline-Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Da die Gerinnung kompromittiert war, was sich in einer medianen Thrombozytenzahl von 83 (IQR 60; 132) und einer medianen Prothrombinzeit-INR von 2 (IQR 1,7; 2,4) widerspiegelt, wurde während der ADVOS-Behandlung regelmäßig Citrat anstelle von Heparin zur Antikoagulation eingesetzt.

Grundlegende Merkmale der eingeschlossenen Patienten mit ACLF und HRS-AKI:

<b>Patienten, n</b>	26*
<b>Männlich, n (%)</b>	17 (65,3)
<b>Alter (Jahre), Median (IQR)</b>	53,5 (49; 57,75)
<b>CLIF-C ACLF Score, Median (IQR)</b>	56,5 (51; 60), Grad I: 1, II: 14, III: 11
<b>CLIF Organ Failure Score, Median (IQR)</b>	12 (11; 12)
<b>Erwartete 28-Tage-Mortalität nach CLIF-C ACLF Score, Median % (IQR)</b>	44 (30; 59)

\*Insgesamt wurden 25 Übereinstimmungen auf der Grundlage der definierten Kriterien gefunden, während statistische Tests zwischen den übereinstimmenden Kohorten keinen signifikanten Unterschied ergaben, was auf ein erfolgreiches Matching hinweist.

### ADVOS-Behandlungseinstellung

Als diskontinuierliche Behandlung erhielten die Patienten im Median 8 (IQR 7,25; 9,75) ADVOS-Zyklen über einen medianen Zeitraum von 12 Tagen (IQR 8,25; 17) auf einer peripheren Station. Die mediane Dauer der ersten beiden Behandlungszyklen betrug 8 h (IQR 7; 8) und wurde nach den ersten Behandlungszyklen an die spezifischen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten angepasst. Die mediane Blutflussrate betrug 150 ml/min (IQR 150; 150) und die mediane Ultrafiltrationsrate betrug 150 ml/h (IQR 110; 250). Es wurden keinerlei unerwünschte Ereignisse oder alarmierende Veränderungen der Laborparameter dokumentiert.

### Leistung der ADVOS-Behandlung

BUN (-16,5; IQR -37,8; -3,5;  $p \leq 0,0001$ ) war nach der kumulativen 16 h ADVOS multi-Behandlung signifikant reduziert, ebenso Bilirubin (-14,5 %, IQR 8,3; 29,1) und Kreatinin (-11,8 %, IQR -25,4; 4,2).

Eliminierung von wasser- und proteingebundenen Toxinen nach der ADVOS-Behandlung (kumulativ 16 h):

	Vor der ADVOS-Behandlung	Nach der ADVOS-Behandlung	p-Wert
<b>Serum-Bilirubin (mg/dL)</b>	23,4 (15,5; 30,75)	17,1 (11,75; 24,5)	0,034
<b>Serum-Kreatinin (mg/dL)</b>	4,7 (3,9; 5,3)	3,4 (-6,7; 1,95)	0,04
<b>BUN (mg/dL)</b>	49 (44,3; 74)	33,5 (29,3; 42,3)	0,00012

### Sicherheit

Die Behandlungen wurden gut vertragen und es wurden keine behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse während der ADVOS multi-Therapie dokumentiert. Es wurden keine Blutungsereignisse beobachtet, obwohl die primäre und sekundäre Hämostase stark beeinträchtigt waren (niedrige Thrombozytenzahl und hohe Prothrombinzeit-INR).

### Outcome

Die 28-Tage-Mortalität der gematchten Kohorte wurde zwischen ADVOS multi vs. HD behandelten Patienten analysiert. In der mit der ADVOS multi behandelten Kohorte starben 11 von 25 (44 %) Patienten, während 15 von 25 (60 %) Patienten in der HD-behandelten Kohorte nicht überlebten (Abbildung 1). Es wurde auch ein Trend zu einer verbesserten Langzeitmortalität beobachtet (Abbildung 2).

Abbildung 1:

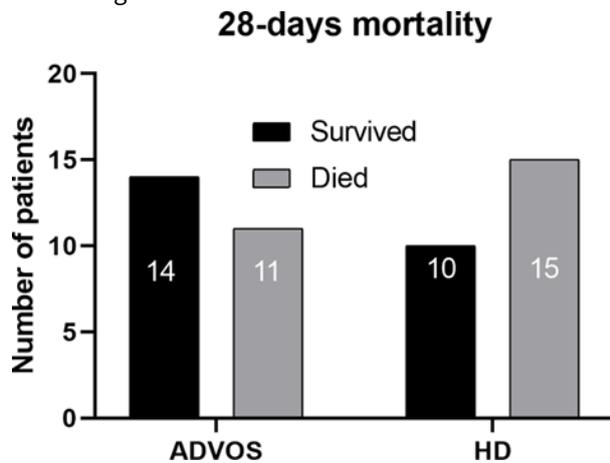
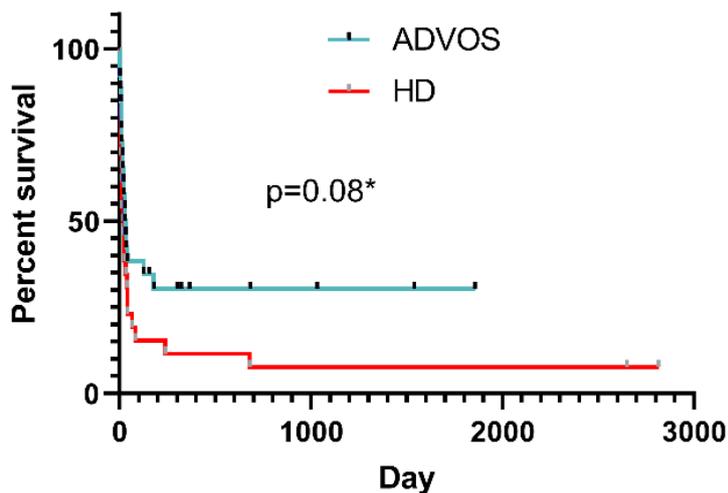


Abbildung 2:



#### Die Autoren schlussfolgern:

Die Autoren zeigen zum ersten Mal die Machbarkeit und Sicherheit der ADVOS multi-Therapie als diskontinuierliche Behandlung bei Patienten mit ACLF außerhalb einer Intensivstation. Darüber hinaus fanden Kaps und Kollegen einen vergleichbaren Entgiftungseffekt der ADVOS-Behandlung als diskontinuierliche Dialyse im Vergleich zu früheren Daten, bei denen die ADVOS-Behandlung im Rahmen einer kontinuierlichen Dialyse durchgeführt wurde. Sie stellten fest, dass die ADVOS-Therapie in der 28-Tage-Mortalität im Vergleich zur regulären Hämodialyse bei Patienten mit ACLF nicht schlechter war. Zukünftige randomisierte Studien sind erforderlich, um die prognostische Wirkung der ADVOS-Behandlung im Vergleich zur regulären HD zu untersuchen.

## Unser Kommentar

Zuallererst danken wir den Autoren für ihre großartige, wertvolle Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der ADVOS multi unterstützt.

Nach der Veröffentlichung bemerkten die Autoren einige Tippfehler und schickten einen Kommentar mit den Korrekturen an die Zeitschrift.

Sie dokumentierten zum ersten Mal die diskontinuierliche Anwendung der ADVOS multi in einer peripheren Einheit.

Kaps et al. schlossen in ihre Studie Patienten ein, die an ACLF, HRS, AKI, Multiorganversagen (Leber und Niere) und Sepsis litten. Die ADVOS multi reduzierte signifikant BUN (49 vs. 33,5 mg/dl), Kreatinin (4,7 vs. 3,4 mg/dl) und auch Bilirubin (23,4 vs. 17,1 mg/dl). Die Reduktion war bei höheren Bilirubinwerten (>20 mg/dl) sogar noch höher.

Beim Vergleich der beiden gematchten Kohorten (ADVOS-Behandlung vs. Hämodialyse) erzielte die ADVOS multi einen stärkeren Rückgang des Bilirubins ( $p = 0,01$ ), während die Entgiftung der wasserlöslichen Substanzen einschließlich BUN und Kreatinin vergleichbar war. Darüber hinaus war die ADVOS multi sicher und praktikabel. Es gab keine unerwünschten Ereignisse, auch keine Blutungen, obwohl die primäre und sekundäre Hämostase stark beeinträchtigt waren (niedrige Thrombozytenzahl und hohe Prothrombinzeit-INR).

Diese Ergebnisse bestätigen frühere Studien von Huber und Fuhrmann. Zum einen hatten [Huber](#) et al. eine vergleichbare Studienkohorte wie die Autoren aus dieser Studie: mittlerer MELD-Score von 34 ( $SD \pm 7$ ), Alter von 54 ( $SD \pm 13$ ) und 57 % Männer. Huber und seine Kollegen fanden heraus, dass die ADVOS-Therapie das mittlere Bilirubin ( $-8,3$  mg/dl  $SD \pm 6,5$ ), Kreatinin ( $-0,6$  mg/dl  $SD \pm 0,6$ ) und BUN ( $-18$  mg/dl  $SD \pm 16$ ) nach einer mittleren Dialysezeit von 9,6 h ( $SD \pm 3,2$ ) signifikant reduzierte. Andererseits berichteten [Fuhrmann](#) et al. über eine mediane Entfernungsrate mit der ADVOS multi von 17,0 % für Bilirubin, 7,1 % für Kreatinin, 17,6 % für BUN und 16,4 % für Ammoniak. Die Reduktionsrate war konzentrationsabhängig und bei der ersten Behandlung höher.

Der Vergleich von ADVOS multi vs. HD zeigte einen Trend zu einem langfristigen Überlebensvorteil für Patienten, die mit der ADVOS multi behandelt wurden.

Aufgrund der geringen Patientenzahl konnten die Autoren keine statistische Signifikanz nachweisen. Um einen signifikanten Unterschied zwischen ADVOS multi und HD mit ausreichender Power nachzuweisen, ist eine höhere Patientenzahl notwendig.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die ADVOS multi eine vielseitige Therapie ist, die sowohl kontinuierlich als auch intermittierend auf der Intensivstation oder einer peripheren Station sicher eingesetzt werden kann. Die zuletzt generierte Evidenz, einschließlich der Daten aus dieser Studie, der Daten von Huber und Fuhrmann oder des [kürzlich veröffentlichten EMOS-Registers](#), zeigt einen Trend zu einer verbesserten Mortalität, der in kommenden Studien überprüft werden sollte.

Haben Sie weitergehende Fragen, Anregungen oder möchten sie die Volltextversion erhalten, kontaktieren Sie uns bitte unter [marketing@advitos.com](mailto:marketing@advitos.com).