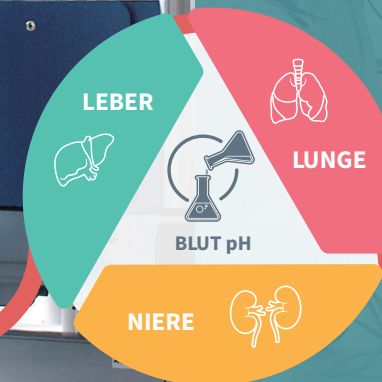


ADVOS-THERAPIE

ADVanced **ORG**an **SUP**port

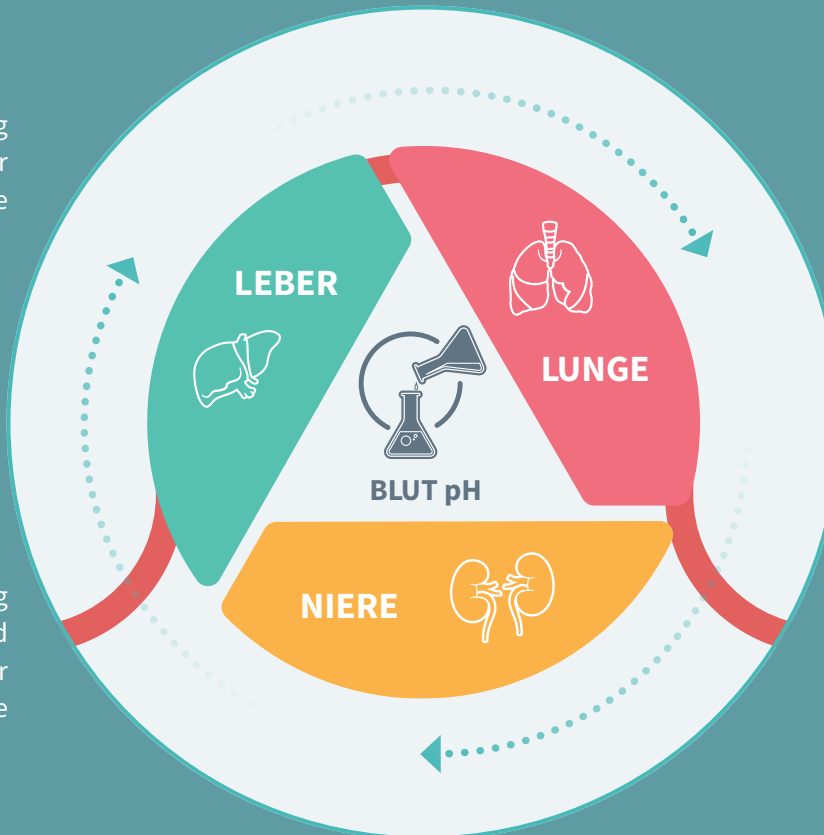
Die 4-in-1-Organunterstützung
für die Behandlung von
Multiorganversagen



ADVOS-Therapie –

Extrakorporale Blutreinigung zur gleichzeitigen Unterstützung der Hauptentgiftungsorgane

LEBER: Entfernung proteingebundener Toxine



LUNGE: Flüssigkeitsgestützte CO₂-Entfernung in wenig invasiver Umgebung

NIEREN: Entfernung wasserlöslicher und proteingebundener Nephrotoxine

BLUT pH: Korrektur einer metabolischen und respiratorischen Azidose



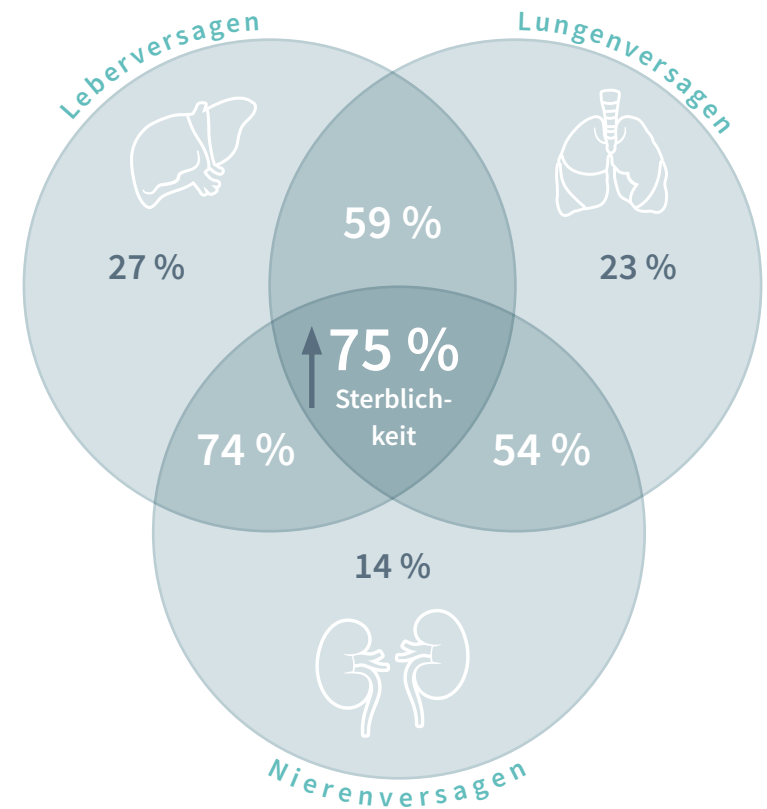
ADVOS-Therapie: Weltweit erste Methode zur individualisierten Multiorganunterstützung

Das ADVOS-Verfahren (ADVanced Organ Support) dient der Multiorganunterstützung von Niere, Leber und Lunge bei gleichzeitiger Korrektur von Säure-Basen-Störungen. Die ADVOS multi stellt eine Weiterentwicklung herkömmlicher Dialysegeräte dar, da sie anstelle von normalem Dialysat Albumin-angereichertes Dialysat verwendet und eine gezielte Einstellung des pH-Werts des Albumin-Dialysats ermöglicht. Innerhalb des Geräts wird das Albumin-Dialysat permanent aufbereitet und von Giftstoffen befreit, um eine gleichbleibend hohe Entgiftungsleistung zu erzielen.

Trotz der Fortschritte in der Intensivmedizin ist die Sterblichkeitsrate von Patienten mit Multiorganversagen immer noch sehr hoch. Zwar lassen sich Funktionsstörungen der einzelnen Entgiftungsorgane Niere, Leber und Lunge klar abgrenzen, doch kann das Versagen eines Organs oft mehrere andere in Mitleidenschaft ziehen. Beispiele sind das renokardiale, kardiopulmonale und hepatorenale Syndrome, bei denen der Schweregrad der Pathologie direkt mit der Anzahl der dekompenzierten Organe korreliert.

Die beeinträchtigte Funktion der wichtigsten Entgiftungsorgane führt zu einer lebensbedrohlichen Anhäufung von Giftstoffen im Körper, die zu einem fortschreitenden Organversagen und innerhalb weniger Tage zum Tod führen.

Herkömmliche extrakorporale Verfahren unterstützen lediglich die Funktion von ein oder zwei Organen. Der innovative Ansatz der ADVOS-Therapie hingegen baut auf einem Multiorgankonzept auf, unterstützt gleichzeitig alle drei Hauptentgiftungsorgane und ist einzigartig im Säure-Basen-Ausgleich.



Sterblichkeitsrisiko in Korrelation zur Anzahl der dekompenzierten Organe¹

Indikationen für eine Organunterstützungstherapie²

Grad der erforderlichen Organunterstützung bei verschiedenen Patientenindikationen

- + wichtig
- ++ sehr wichtig
- +++ höchste Priorität



| | | Leberunterstützung | Nierenunterstützung | Lungenunterstützung | Blut pH |
|--|--|--------------------|---------------------|---------------------|---------|
| MULTIORGANVERSAGEN | Postoperativ (z. B. nach Leberoperationen) | +++ | + | + | ++ |
| | Postoperativ (z. B. nach herzchirurgischen Eingriffen) | + | ++ | +++ | +++ |
| | Kardiogener Schock | + | ++ | +++ | +++ |
| | Septischer Schock | + | ++ | +++ | +++ |
| | Hypoxisches Leberversagen | +++ | + | + | ++ |
| LEBERTRANSPLANTATION (Warteliste & postoperativ) | | +++ | ++ | + | + |
| AKUTES LEBERVERSAGEN | | +++ | ++ | + | +++ |
| AKUT-AUF-CHRONISCHES LEBERVERSAGEN | | +++ | + | + | ++ |
| LUNGENVERSAGEN | | + | ++ | +++ | +++ |



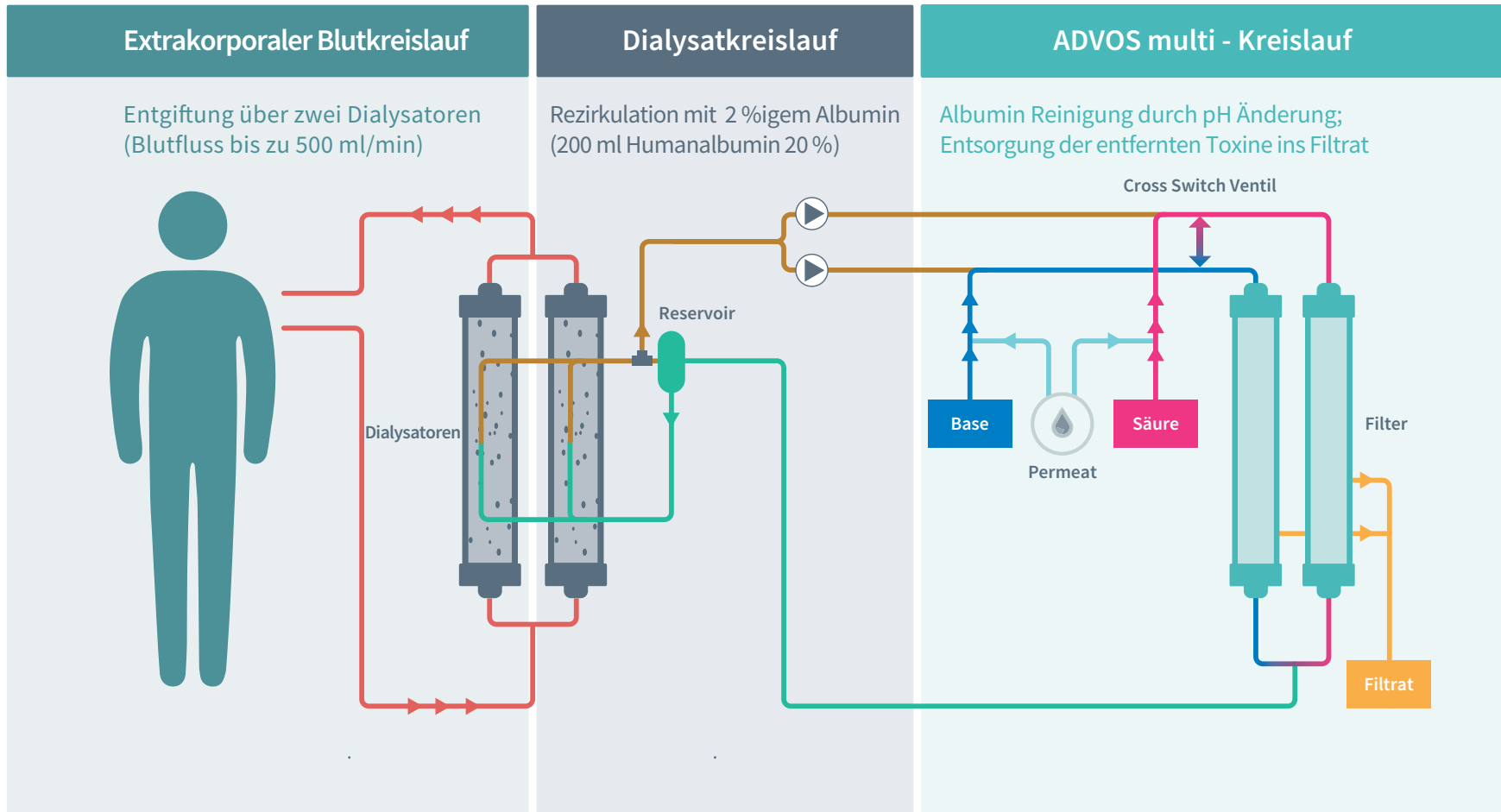
ADVOS-Therapie könnte die Überlebenschancen bei Multiorganversagen verbessern^{4,5,7,8}

Vorteile für die Anwender

- Weltweit einziges 4-in-1-Gerät zur gleichzeitigen Unterstützung von Niere, Leber und Lunge und Säure-Basen-Haushalt
- Geringer Bedienungsaufwand und minimiertes Risiko für menschliche Fehler
- Integrierter Container mit 85-Liter-Dialysat-Volumen für eine reduzierte Arbeitsbelastung auf der Intensivstation

Klinisches Ergebnis

- Korrektur von Säure-Basen-Störungen durch direkte Entfernung von Säuren; Behandlung von schwerer metabolischer und respiratorischer Azidose (flüssigkeits-basierte CO₂-Entfernung); der Blut pH wird physiologisch wie in der Niere ausgeglichen
- Hohe und langanhaltende Wirksamkeit der Entgiftungsleistung
- Gering-invasive und sichere Methode: Kein großlumiger Katheter notwendig, geringer Blutfluss und geringes Blutvolumen erforderlich



Größtmögliche Entgiftungsleistung:

- Blut pH - Management (H^+ , HCO_3^-)
- Niere (wasserlösliche und proteingebundene Giftstoffe)
- Leber (proteingebundene Giftstoffe)
- Lunge (CO_2)

Die Funktionsweise des ADVOS-Verfahrens

Das ADVOS-Verfahren basiert auf dem Prinzip der Albumin-Dialyse mit den Vorteilen eines hohen Dialysatflusses, eines geringen Albuminverbrauchs und einer verbesserten Toxinentfernung.

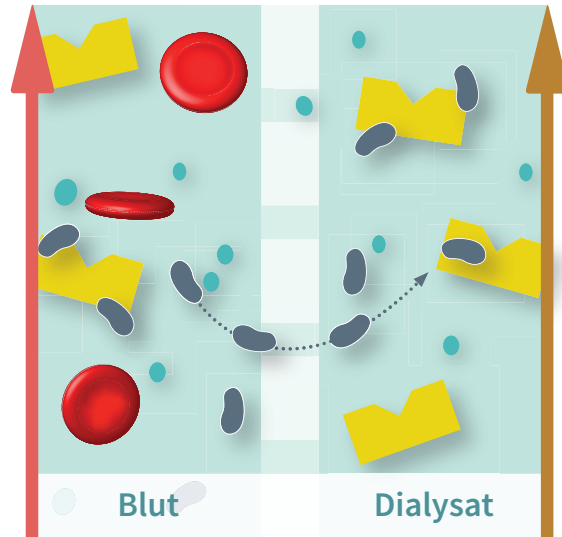
Der Kernprozess ist das Recycling von toxinbeladenem Albumin-Dialysat durch pH- und Temperaturänderungen im Reinigungskreislauf (ADVOS multi - Kreislauf) und dessen darauffolgende Wiederverwendung.

Säurekreislauf Durch Absenkung des pH-Wertes werden positiv geladene Toxine (z. B. Kupfer und CO_2) aus dem Albumin-Dialysat entfernt.

Basekreislauf Durch Erhöhung des pH-Wertes werden negativ geladene Toxine (z. B. Bilirubin und Gallensäuren) aus dem Albumin-Dialysat entfernt.

- Albumin-Dialysat fließt mit einer Rate von bis zu 96 l/h aufgrund der schnellen Aufbereitung in beiden Teilkreisläufen
- Hohe Entgiftungskapazität durch gleichzeitige Entfernung von Toxinen in beiden Teilkreisläufen
- H^+ - und CO_2 -Entfernung zur Behandlung der metabolischen und respiratorischen Azidose durch individualisierte pH-Einstellung des Albumin-Dialysats
- Entfernung von proteingebundenen urämischen Toxinen (z. B. Indoxylsulfat)
- Entfernung von Zytokinen (z. B. Interleukin-6)
- Reduzierung der Ammoniakwerte
- Einzigartiger Rezirkulationskreislauf des Dialysats ermöglicht eine kontinuierliche Entgiftung im Gegensatz zu einer vollständigen Entfernung von Substanzen durch Absorption oder Single-Pass-Dialyse

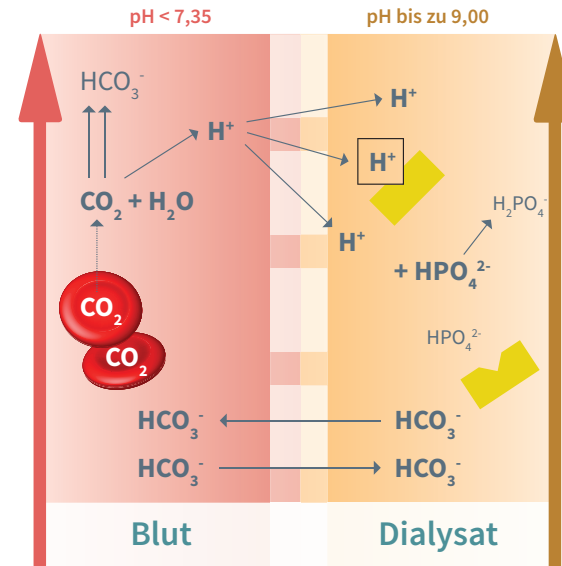
Dialysator Querschnitt



Membran

- Erythrozyten
- Albumin
- Proteingebundene Toxine
- Wasserlösliche Toxine

Renaler Säure-Basen-Ausgleich



Membran

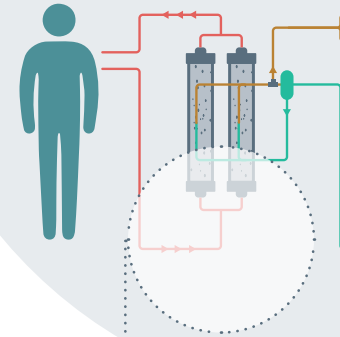


Diffusionsgradient Blut → Dialysat

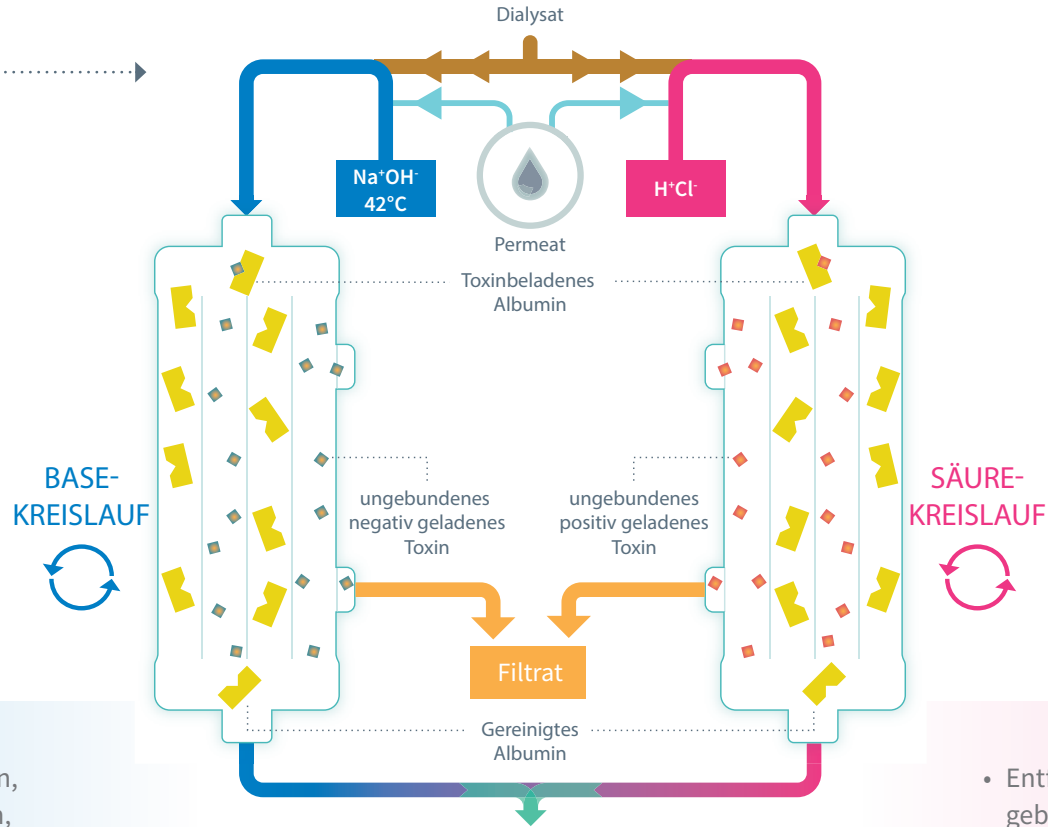
1. Direkte Diffusion von H^+ -Ionen
Blut pH < 7,35 → Dialysat pH bis zu 9,0
2. H^+ Bindung an Albumin und Phosphat
3. Erythrozyten scheiden CO_2 aus

Dialysat

4. Einstellung vom HCO_3^- im Dialysat
 - bei metabolischer Azidose - Erhöhung von HCO_3^- ↑
 - bei respiratorischer Azidose - Senkung von HCO_3^- ↓



ADVOS multi - Kreislauf Detail Filterfunktion



- Entfernung von anionischen, proteingebundenen Stoffen, z. B. Bilirubin
- Entfernung von wasserlöslichen Stoffen
- Beseitigung oder Zugabe von HCO_3^- (Bikarbonat)
- H^+ -Entfernung

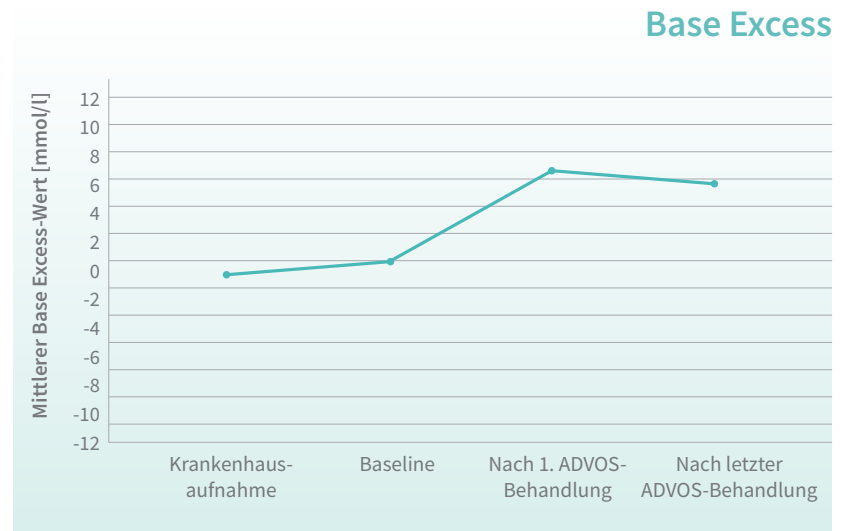
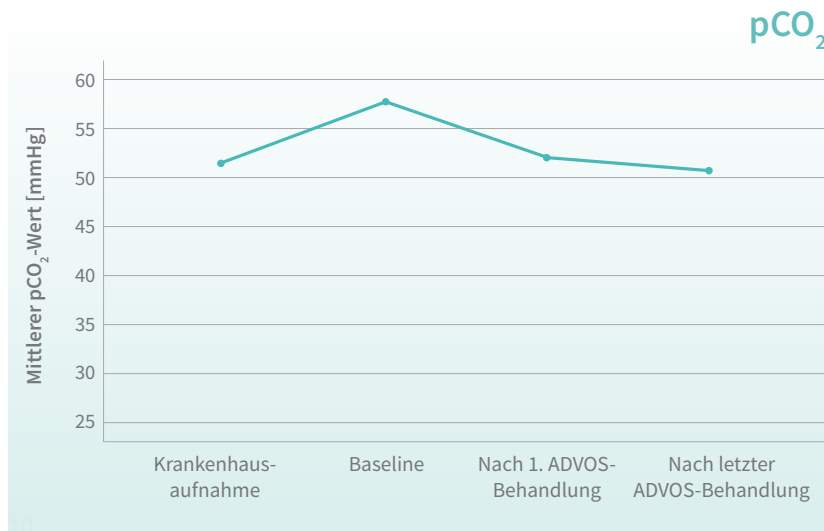
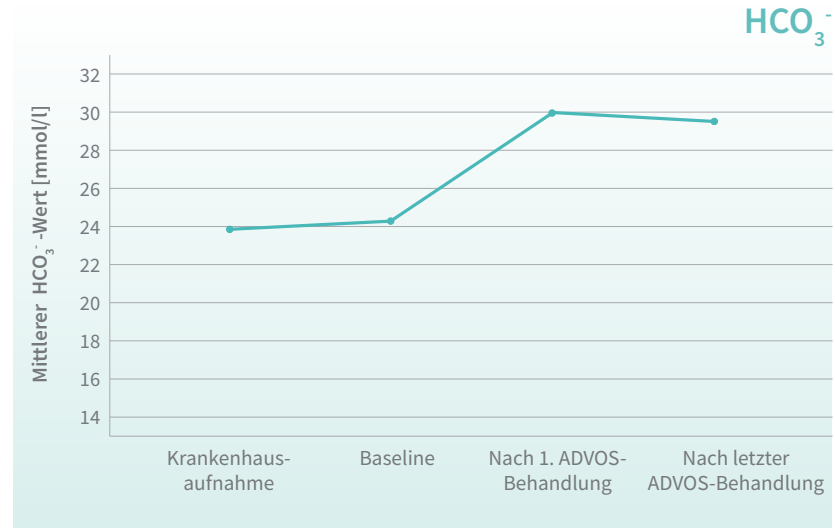
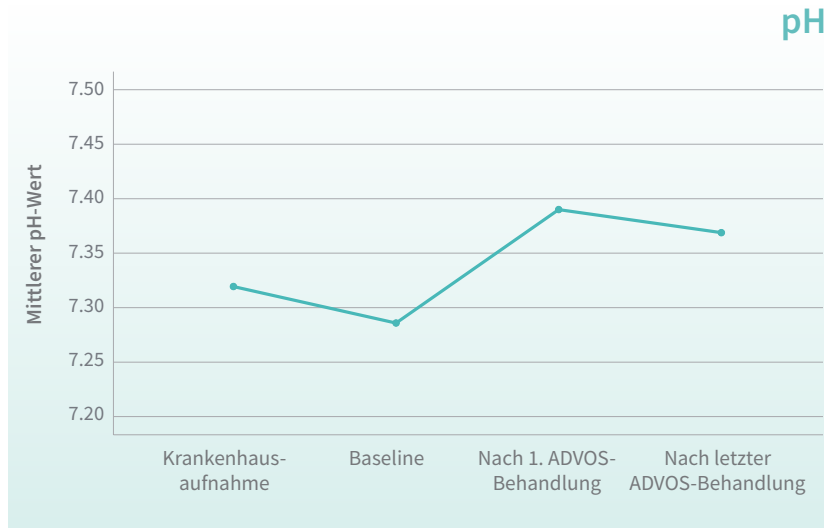
- Entfernung von kationischen protein-gebundenen Substanzen, z. B. Kupfer
- Entfernung von wasserlöslichen Stoffen
- Beseitigung von CO_2 und HCO_3^-

Klinische Ergebnisse



Blut pH-Management und Lungenunterstützung

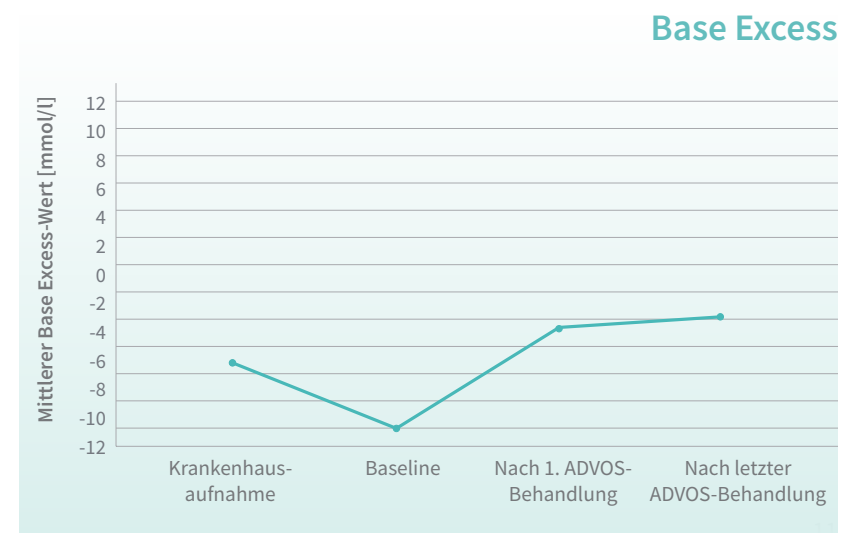
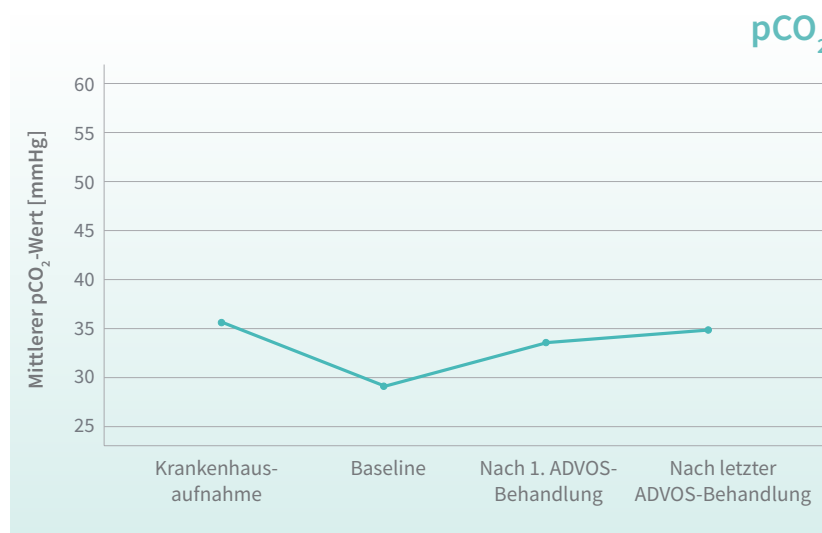
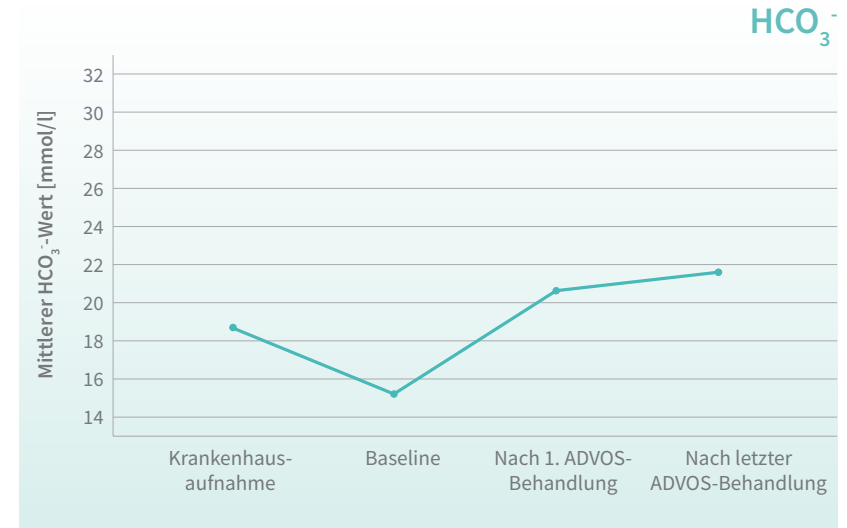
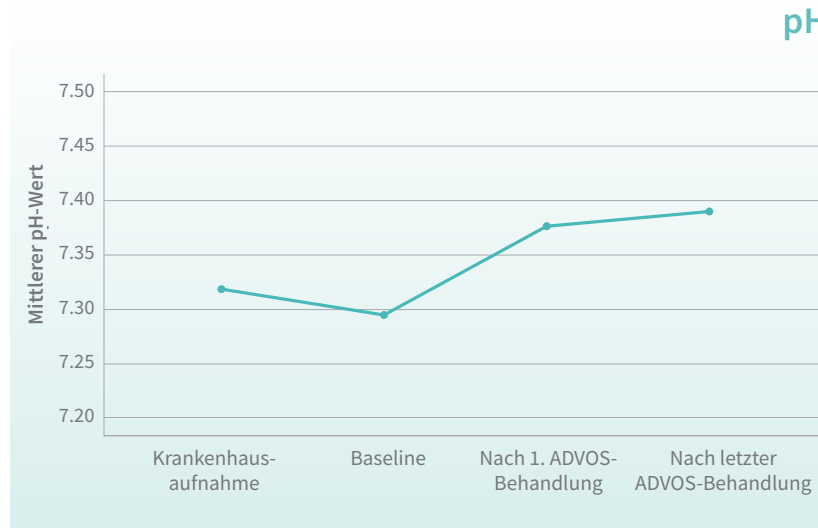
Schnelle pH- und CO₂-Korrektur bei **respiratorischer Azidose**³





Blut pH-Management und Lungenunterstützung

Schnelle Verbesserung von pH-Wert und Bikarbonat bei **metabolischer Azidose**³



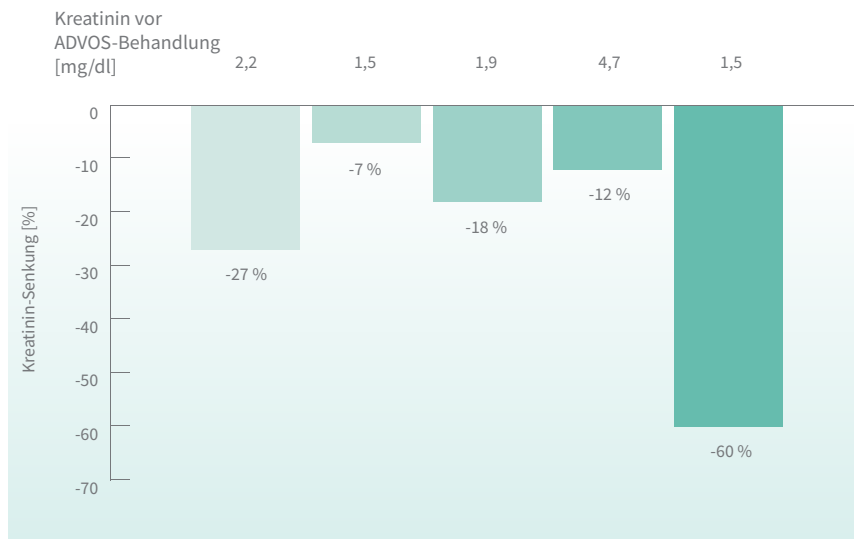
Klinische Ergebnisse



Nierenunterstützung

Kreatinin-Senkung bei Patienten mit akuter Nierenschädigung

Relative Senkung des Kreatininwertes



Absolute Senkung des Kreatininwertes



- Huber et al. 2017 - 14 Patienten⁴
- Fuhrmann et al. 2020 - 34 Patienten⁵
- Falkensteiner et al. 2020 - 18 Patienten⁶
- Kaps et al. 2021 - 26 Patienten⁷
- Allescher et al. 2021 - 9 Patienten⁸



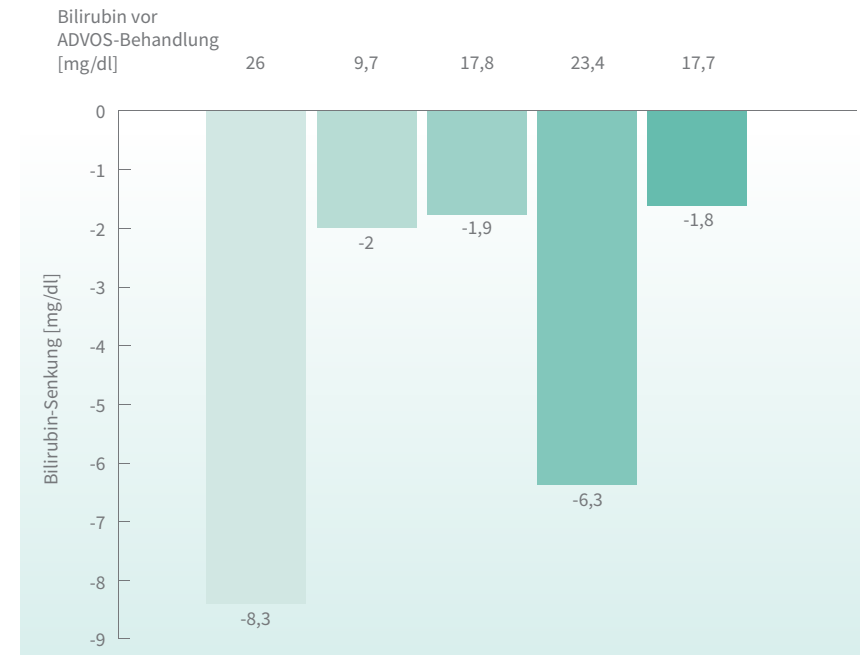
Leberunterstützung

Konzentrationsabhängiger Bilirubin-Abbau bei Patienten mit Leberversagen

Relative Senkung des Bilirubinwertes



Absolute Senkung des Bilirubinwertes



- Huber et al. 2017 - 14 Patienten⁴
- Fuhrmann et al. 2020 - 34 Patienten⁵
- Falkensteiner et al. 2020 - 18 Patienten⁶
- Kaps et al. 2021 - 26 Patienten⁷
- Scharf et al. 2021 - 6 Patienten⁹

Klinische Ergebnisse

Dosisabhängige Senkung von Driving Pressure, Norepinephrin (NE) und Bilirubin¹⁰



| Driving Pressure vor der ADVOS-Behandlung (mbar) | Relativer Driving Pressure für jede ADVOS-Behandlung (%) | Anzahl der ADVOS-Behandlungen | Behandlungen mit Senkung des Driving Pressure (%) |
|--|--|-------------------------------|---|
| <15 | 0,0 (-1,4; 8,33) | 29 | 27,6 % |
| 15-20 | -6,3 (-17,1; 0,0) | 35 | 57,1 % |
| ≥20 | -17,7 (-31,8; -6,8) | 8 | 75,0 % |



| NE-Dosis vor der ADVOS-Behandlung (µg/kg/min) | Relative NE-Dosisvariation für jede ADVOS-Behandlung (%) | Reduzierung der NE-Dosis während der ADVOS-Behandlung (%) | Kein NE-Bedarf nach ADVOS-Behandlung (%) |
|---|--|---|--|
| ≥ 0,001 - 0,100 | -95 (-100; -41) | 100 | 43 % |
| ≥ 0,100 - 0,500 | -25 (-48; 0,0) | 68 | 3 % |
| ≥ 0,500 | -20 (-53; 0,0) | 73 | 6 % |



| Bilirubin vor der ADVOS-Behandlung (mg/dl) | Relative Bilirubin-Elimination für jede ADVOS-Behandlung (%) | Behandlungen mit Reduzierung der Bilirubinwerte (%) |
|--|--|---|
| <6 | 0,0 (-20,0; 28,8) | 38 % |
| 6-12 | -10,8 (-19,7; -4,7) | 86 % |
| >12 | -23,0 (-30,5; -17,4) | 97 % |



Safety – Registry on Extracorporeal Multiple Organ Support with the Advanced Organ Support (ADVOS) System¹¹

Dokumentierte unerwünschte Ereignisse während 429 ADVOS-Behandlungen

| | Insgesamt | Gerätebezogen |
|---------------------------|-----------|---------------|
| Probleme mit dem Katheter | 4 | 0 |
| Blutungen | 14 | 0 |
| Allergische Reaktion | 0 | 0 |
| Blutgerinnung | 29 | 13 |
| Elektrolytstörungen | 23 | 0 |
| Infektion | 9 | 0 |

ADVOS multi und die Anwendervorteile

- Citrat- und Heparin-Antikoagulation möglich
- Blutflussraten von bis zu 500 ml/min zur Maximierung der Toxinentfernung – insbesondere für CO₂ und H⁺



Benutzerfreundliches, intuitives Informationspanel mit dialyse-ähnlicher Menüführung

Flexibles Flüssigkeitsmanagementsystem, das den Anschluss an eine Umkehrosmose am Behandlungsort überflüssig macht

- Container mit 85 l Füllkapazität macht einen häufigen Beutelwechsel überflüssig - Container kann während der Behandlung je nach Einstellungen nach bis zu 8 Stunden gewechselt werden
- Externe Pumpeneinheiten zum Befüllen und Entleeren des Containers – eliminiert die Notwendigkeit, die Permeat- und Filtratbeutel manuell zu füllen und entleeren

- Geringe Interaktion des Anwenders während der laufenden Behandlung erforderlich
- Schneller Aufbau und einfache Bedienung durch videogestützte Anleitungen
- Intermittierende oder kontinuierliche Behandlung bis zu 24 Stunden möglich
- Flexibles Flüssigkeitsmanagementsystem mit Hilfe eines integrierten Containers für Permeat und Filtrat
- 24/7 Hotline für Anwendungsunterstützung



LITERATUR UND QUELLENANGABEN

- 1 Vincent JL et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793-800.
- 2 Rajakumar A, Kaliamoorthy I, Rela M, Mandell MS. Small-for-Size Syndrome: Bridging the Gap Between Liver Transplantation and Graft Recovery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Sep;21(3):252-261. doi: 10.1177/1089253217699888. Epub 2017 Mar 23. PMID: 28758559.

Deutsch-österreichische S3 Leitlinie“Infarkt-bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie“ Stand 28.02.2019, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/019-013.html>

MacDonald AJ, Subramanian RM, Olson JC, Speiser JL, Durkalski-Mauldin VL, Abraldes JG, Bigam DL, Flynn MM, Rapaka B, Shropshire BM, Vora RS, Karvellas CJ; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Use of the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute Liver Failure: Results of a Multicenter Propensity Score-Matched Study. *Crit Care Med*. 2022 Feb 1;50(2):286-295. doi: 10.1097/CCM.0000000000005194. PMID: 34259656.

European Association for the Study of the Liver. Electronic address: HYPERLINK „mailto: easloffice@easloffice.eu“ easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: *J Hepatol*. 2018 Nov;69(5):1207. PMID: 29653741.

Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, Saliba F, Sauerbruch T, Klammt S, Ockenga J, Pares A, Wendon J, Brünner T, Kramer L, Mathurin P, de la Mata M, Gasbarrini A, Müllhaupt B, Wilmer A, Laleman W, Eefsen M, Sen S, Zipprich A, Tenorio T, Pavesi M, Schmidt HH, Mitzner S, Williams R, Arroyo V; RELIEF study group. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013 Mar;57(3):1153-62. doi: 10.1002/hep.26185. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23213075.

Brunkhorst FM, Weigand MA, Pletz M, Gastmeier P, Lemmen SW, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weyland A, Marx G, Bucher M, Gerlach H, Salzberger B, Grabein B, Welte T, Werdan K, Kluge S, Bone HG, Putensen C, Rossaint R, Quintel M, Spies C, Weiß B, John S, Oppert M, Jörres A, Brenner T, Elke G, Gründling M, Mayer K, Weimann A, Felbinger TW, Axer H; Deutsche Sepsis Gesellschaft e.V. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge : Langfassung [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020 May;115(Suppl 2):37-109. German. doi: 10.1007/s00063-020-00685-0. PMID: 32356041.

Fuhrmann V, Perez Ruiz de Garibay A, Faltlhauser A, Tyczynski B, Jarczak D, Lutz J, Weinmann-Menke J, Kribben A, Kluge S. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system: 2-year interim analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 19;100(7):e24653. doi: 10.1097/MD.00000000000024653. PMID: 33607801; PMCID: PMC7899840.

Fuhrmann V, Weber T, Roedl K, Motaabbed J, Tariparast A, Jarczak D, de Garibay APR, Kluwe J, Boenisch O, Herkner H, Kellum JA, Kluge S. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. *Ann Intensive Care*. 2020 Jul 16;10(1):96. doi: 10.1186/s13613-020-00714-3. PMID: 32676849; PMCID: PMC7364697.

Al-Chalabi A, Matevossian E, von Thaden A, Schreiber C, Radermacher P, Huber W, Perez Ruiz de Garibay A, Kreymann B. Evaluation of an ADVanced Organ Support (ADVOS) system in a two-hit porcine model of liver failure plus endotoxemia. *Intensive Care Med Exp*. 2017 Dec;5(1):31. doi: 10.1186/s40635-017-0144-3. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28677045; PMCID: PMC5496922.
- 3 Fuhrmann V, Perez Ruiz de Garibay A, Faltlhauser A, Tyczynski B, Jarczak D, Weinmann-Menke J, Sander M, Kribben A, Kluge S (2022) Advanced organ support (ADVOS) in patients with acidosis and multiple organ failure: subgroup analysis of the registry on extracorporeal multiple organ support. *Critical Care* 2022, 26(Suppl 1): P143
- 4 Huber W, Henschel B, Schmid R, Al-Chalabi A (2017) First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17: 32
- 5 Fuhrmann V, Weber T, Roedl K, Motaabbed J, Tariparast A, Jarczak D, Perez A, Kluwe J, Boenisch O, Herkner H, Kellum J, Kluge S (2020) Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. *Annals of Intensive Care* volume 10, Article number: 96 (2020)
- 6 Falkensteiner C, Kortgen A, Leonhardt J, Bauer M, Sponholz C (2020) Comparison of the albumin dialysis devices Molecular Adsorbent Recirculating System and ADVanced Organ Support in critically ill patients with liver failure - a retrospective analysis. *Ther Apher Dial*, 2020. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/1744-9987.13533
- 7 Kaps L, Ahlbrand C J, Gadban R, Nagel M, Labenz C, Klimpke P, Holtz S, Boedecker S, Michel M, Kremer W M, Hilscher M, Galle P R, Kraus D, Schattenberg J M, Weinmann-Menke J (2021) 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. *PLoS One*. 2021 Apr 1;16(4):e0249342. doi: 10.1371/journal.pone.0249342. eCollection 2021

- 8 Allescher J, Rasch S, Wiessner J R, Perez Ruiz de Garibay A, Huberle C, Hesse F, Schulz D, Schmid R M, Huber W, Lahmer T (2021) Extracorporeal carbon dioxide Removal (ECCO2R) with the Advanced Organ Support (ADVOS) system in critically ill COVID-19 patients. *Artif Organs*. 2021 Jul 26. doi: 10.1111/aor.14044 3
- 9 Scharf C, Liebchen U, Paal M, Becker-Pennrich A, Irlbeck M, Zoller M, Schroeder I (2021) Successful elimination of bilirubin in critically ill patients with acute liver dysfunction using a cytokine adsorber and albumin dialysis: a pilot study. *Sci Rep*. 2021 May 13;11(1):10190. doi: 10.1038/s41598-021-89712-4
- 10 Tabelle adaptiert von: Fuhrmann et al. 2020. Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure. *Ann. Intensive Care* 10:96
- 11 Tabelle adaptiert von: Fuhrmann V et al. Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system, *Medicine*: February 19, 2021 - Volume 100 - Issue 7 - p e24653



**Co-funded by
the European Union**

This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 961745.

ADVOS | MKT-DE | de | bro_000272 | 01/2023/5

Kontakt

ADVITOS GmbH
Agnes-Pockels-Bogen 1
80992 München
Deutschland

info@advitos.com
www.advitos.com

Telefon: +49 89 4111 842 00
Fax: +49 89 4111 842 09

