

**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:

**REGISTRY ON EXTRACORPOREAL MULTIPLE ORGAN SUPPORT WITH THE ADVANCED ORGAN SUPPORT (ADVOS) SYSTEM: 2-YEAR INTERIM ANALYSIS.**

*Fuhrmann et al.*

**Hauptaussage**

- Vier Krankenhäuser in Deutschland nahmen am EMOS-Register teil und rekrutierten 118 Patienten, die 429 ADVOS-Sitzungen mit insgesamt mehr als 6.800 Therapiestunden erhielten. Dies ist die bisher größte publizierte Kohorte.
- Die Analyse bestätigte die Ergebnisse früherer Publikationen. Diese zeigen, dass die ADVOS-Therapie eine durchführbare und sichere Therapie bei Patienten mit multiplen Organversagen ist.
- Das ADVOS-Verfahren war in der Lage, wasserlösliche und proteingebundene toxische Substanzen zu entfernen und die Blutzusammensetzung bei Elektrolyt- oder Säure-Basen-Störungen zu normalisieren und zu verbessern.
- Es wurde ein Trend zur Verringerung der Sterblichkeit bei mit dem ADVOS-Gerät behandelten Patienten beobachtet. In dieser Analyse wurde die erwartete Sterblichkeit gemäß dem SOFA-Score von 80 % auf 60 % reduziert.

**Hintergrund**

Trotz der Verbesserung des Managements von kritisch kranken Patienten ist die Sterblichkeitsrate von Patienten mit multiplen Organversagen (MOV) hoch. Eine akute Nierenschädigung, eine Leberschädigung und ein Atemversagen können bei mehr als 50 % der Patienten auf der Intensivstation (ICU) vorhanden sein. Sie treten entweder allein oder in verschiedenen Kombinationen auf. Tatsächlich kann ein gleichzeitiges MOV bei Patienten mit einem SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)-Score von 14 (d. h.  $\geq 4$  Organversagen) oder höher zu Mortalitätsraten von über 80 % führen.

Das Extracorporeal Multi Organ Support (EMOS)-Register wurde durchgeführt, um Daten über die realen Behandlungsbedingungen von Patienten zu sammeln, bei denen eine Multiorgan-Behandlung mit ADVOS (ADVanced Organ Support) Albumin-Dialyse indiziert war. Das Ziel des EMOS-Registers ist es, Empfehlungen für ADVOS multi-Behandlungen zu erstellen sowie geeignete unterstützende und diagnostische Maßnahmen zu identifizieren.

Dieser erste Bericht fasst die Daten der eingeschlossenen Patienten aus den ersten zwei Jahren nach Beginn des Registers zusammen.

## Methode

Es handelte sich um ein nicht-interventionelles, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register in der Post-Marketing-Surveillance. Das ADVOS multi System wurde für die extrakorporale Multiorganunterstützung gemäß seiner bestimmungsgemäßen Verwendung eingesetzt. In das Register wurden erwachsene Patienten (d.h.  $\geq 18$  Jahre) aufgenommen, die eine ADVOS-Behandlung entsprechend der Verschreibung des behandelnden Arztes benötigten. Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert.

Es wurden Daten von Patienten gesammelt, die die ADVOS-Behandlung unter Routinebedingungen ohne studienspezifische Interventionen, diagnostische Verfahren oder Beurteilungen erhielten. Des Weiteren wurden Daten zu klinischen Labortests, Gesundheitszustand, Leberfunktion, Vitalzeichen und Untersuchungen erhoben. Die Mortalitätsraten 28 und 90 Tage nach der ersten ADVOS-Behandlung, unerwünschte Ereignisse, Behandlungsparameter und Abbrüche wurden dokumentiert.

## Ergebnisse

### Patienten

Vier klinische Zentren in Deutschland nahmen am EMOS-Register teil und rekrutierten 118 Patienten mit einem medianen Alter von 60 (IQR: 45; 69), von denen 70 männlich waren (59,3 %). Die Patienten hatten einen medianen SOFA-Score von 14 (IQR: 11; 16) und eine prognostizierte Sterblichkeit von 80 %. Die mediane Anzahl der versagenden Organe betrug 3 (IQR: 2; 4).

Die wichtigsten Ausgangscharakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Baseline-Charakteristika	% der betroffenen Patienten
Leberfunktionsstörung / -versagen [%]	35 % / 47 %
Nierenfunktionsstörung / -versagen [%]	14 % / 65 %
Vasopressoren [%]	78,8 %
Mechanische Beatmung [%]	65,3 %
Azidämie (pH < 7,35) [%]	52,5 %
Metabolische Azidose ( $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/l}$ ) [%]	55,1 %
Hyperkapnie ( $\text{pCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) [%]	25,4 %

## ADVOS-Behandlungen

Wie in der Tabelle unten dargestellt, wurden insgesamt 429 ADVOS-Behandlungen mit einem Median von 3 (IQR: 1; 4) Sitzungen pro Patienten und einer medianen Dauer von 17 (IQR: 6; 23) Stunden durchgeführt:

<b>Gesamtzahl der Sitzungen</b>	429
<b>Dauer 1. ADVOS-Behandlung [h]</b>	17 (6; 23)
<b>Anzahl der Sitzungen/Patient</b>	3 (1; 4)
<b>Dauer der Sitzung [h]</b>	16 (10; 20)
<b>Blutfluss [ml/min]</b>	120 (100; 150)
<b>Konzentratfluss [ml/min]</b>	160 (160; 288)
<b>Dialysat pH</b>	7,89 (7,40; 8,50)
<b>UF-Rate [ml/h]*</b>	212 (70; 266)
<b>UF-Volumen [ml]**</b>	3.140 (1.035; 4.950)

\* Die UF-Rate beinhaltet das Volumen entsprechend einer möglichen Glukose-, Citrat- oder Kalziumverabreichung, die etwa 70-120 ml/h betragen kann.

\*\* Es wurden nur die Daten von 72 Patienten dokumentiert.

## Leistung der ADVOS-Behandlung

Während der ADVOS-Behandlungen wurden drei Hauptvorteile beobachtet, die mit den Erfahrungen aus bereits publizierten [präklinischen](#) und [klinischen](#) Studien übereinstimmen:

1. Verringerung der proteingebundenen Krankheitsmarker (z.B. Bilirubin)
2. Entfernung von wasserlöslichen Substanzen (z.B. Kreatinin oder BUN)
3. Korrektur der Säure-Basen Parameter (z.B. pH-Wert und  $\text{HCO}_3^-$ )

Dies spiegelt die Möglichkeit wider, 3 Organe (d.h. Leber, Lunge und Niere) gleichzeitig mit dem ADVOS-System zu unterstützen. Die wichtigsten Krankheitsmarker, die sich durch die ADVOS-Therapie signifikant verbessert haben, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Parameter	Vor der 1. ADVOS multi-Behandlung	Nach der 1. ADVOS multi-Behandlung	p-Wert
<b>Bilirubin gesamt [mg/dl]</b>	6,9 (2,5; 18,3)	6,5 (2,4; 15,1)	< ,001*
<b>BUN [mg/dl]</b>	24 (15; 38)	17 (11; 26)	< ,001*
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	1,5 (0,9; 2,2)	1,2 (0,7; 1,9)	< ,001*
<b>pH</b>	7,35 (7,26; 7,42)	7,42 (7,35; 7,46)	< ,001*
<b><math>\text{HCO}_3^-</math> [mmol/l]</b>	22,1 (16,9; 25,8)	25,8 (21,8; 29,0)	< ,001*
<b>Base Excess [mmol/l]</b>	-3,5 (-9,2; 1,1)	1,7 (-3,1; 4,8)	< ,001*

\*Statistisch signifikanter Unterschied

## Sicherheit

Weniger als 6 % der Behandlungen wurden aufgrund von Gerätefehlern abgebrochen, und nur 13 Gerinnungsfälle wurden als unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der ADVOS-Therapie beschrieben, von denen keiner schwerwiegend war. Es wurde eine signifikante Verringerung der Thrombozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits beobachtet, was jedoch die Durchführbarkeit und Sicherheit der Therapie nicht beeinträchtigte und Erfahrungen aus der Nierenersatztherapie entspricht.

## Outcome

Im EMOS-Register wurde eine Sterblichkeit von 60,3 % und 64,6 % nach 28 bzw. 90 Tagen nach der ersten ADVOS-Behandlungssitzung dokumentiert. Die folgende Tabelle zeigt die beobachtete Sterblichkeitsrate an jedem teilnehmenden Zentrum im Vergleich zur erwarteten Sterblichkeitsrate entsprechend dem medianen SOFA-Score unmittelbar vor der ersten ADVOS-Behandlung bei jedem Patienten. Bei den Überlebenden wurden niedrigere SOFA-Scores im Vergleich zu den Nicht-Überlebenden beobachtet (11 vs. 16), was auf ein besseres Ergebnis hinweist, wenn die ADVOS-Behandlung nicht als Last-Line-Therapie eingesetzt wird.

Klinik	Vorhergesagte Sterblichkeit	Dokumentierte Sterblichkeit
Hamburg	89,7 %	67,2 %
Mainz	45,8 %	42,9 %
Essen	45,8 %	18,2 %
Weiden	89,7 %	63,2 %
<b>Gesamt</b>	<b>80,0 %</b>	<b>60,3 %</b>

## Die Autoren schlussfolgern:

- Die in diesem Bericht zusammengefassten Daten liefern Real-World-Evidence (RWE) zu einem neuen Albumin-Dialysegerät zur Unterstützung mehrerer Organe.
- Aufgrund fehlender Konsensrichtlinien für den Einsatz der ADVOS-Therapie wurden die Patienten wahrscheinlich zu spät behandelt.
- Die Daten zur Entfernung von wasserlöslichen und proteingebundenen Substanzen sowie zur Säure-Basen-Korrektur korrelieren gut mit früheren Ergebnissen.
- Die geringe Anzahl gerätebezogener unerwünschter Ereignisse unterstreicht die Sicherheit der Therapie.
- Ein Trend zur Verringerung der Sterblichkeit wurde an allen teilnehmenden Standorten beobachtet.
- Alle Daten in diesem Bericht sollten aufgrund der Charakteristik von Patientenregistern vorsichtig interpretiert werden.

## Unser Kommentar

In diese erste Zwischenanalyse wurden die Daten von 118 Patienten aus vier verschiedenen Krankenhäusern einbezogen. Die Patienten erhielten 429 ADVOS-Behandlungen, was mehr als 6.800 Therapiestunden bedeutet. Es lässt sich ein Trend beobachten, der eine Verbesserung des Überlebens unter der ADVOS-Therapie anzeigt. In dieser Analyse konnte gezeigt werden, dass die erwartete Sterblichkeit nach dem SOFA-Score von 80 % auf 60 % gesenkt wurde. Es bestätigte sich, dass die Therapie sicher ist und die Ergebnisse gut mit zuvor veröffentlichten Daten korrelieren. Allerdings ist die Sterblichkeit von 60 % weiterhin hoch. Dies hängt natürlich damit zusammen, dass schwerstkranke Patienten behandelt wurden. Tatsächlich starben mindestens 15 Patienten, bevor die erste Sitzung beendet war. Die Beurteilung, welcher Patient nicht von der Behandlung profitieren kann, ist nicht nur bei der ADVOS-Therapie sondern auch bei der ECMO- oder der Nierenersatztherapie eine große Herausforderung. Obwohl das ADVOS-Verfahren in späteren Stadien helfen kann (z. B. überlebte ein Patient mit einem SOFA-Score von 20), könnte ein früherer Beginn ein interessanterer Ansatz sein.

Wie erwartet, sind die eingeschlossenen Patienten sehr heterogen. Daher sollte eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, um verschiedene Sub-Kohorten zu identifizieren. Besonders interessant könnte der Fall der Patienten mit Säure-Basen-Störungen sein. In diesem Bericht hatten 52,5 % der Patienten eine Azidämie, 25 % erhöhte pCO<sub>2</sub>-Werte und 55 % Serum-Bikarbonat-Werte unterhalb der allgemein akzeptierten physiologischen Bereiche. Daten von 282 Patienten in 5 Krankenhäusern liegen bereits vor, bei denen mehr als 1.000 ADVOS-Sitzungen aufgezeichnet wurden. Daher sollte eine neue Analyse eine höhere statistische Relevanz liefern.

Der Ansatz der ADVOS-Therapie bietet Leber-, Lungen- und Nierenunterstützung zusammen mit der Korrektur des Säure-Basen-Haushalts und der CO<sub>2</sub>-Elimination in einem einzigen Gerät. Durch die Analyse ist dieser Ansatz bestätigt worden.

Weitere Details zum Studienprotokoll und den aktuellen Stand des Registers finden Sie im Deutschen Register für Klinische Studien unter der folgenden Identifikationsnummer: [DRKS00017068](https://www.drks.de/DRKS00017068).

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