ADVITOS
Bridging Life

ADVOS - ADVanced Organ Support

Das innovative Verfahren zur Multiorganunterstützung von Leber, Lunge, Niere und Säure-Basen-Haushalt

ADVITOS GmbH | Agnes-Pockels-Bogen 1 | 80992 München

Berliner DialyseSeminar

Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent weise ich darauf hin, dass es **persönliche Verbindungen** zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

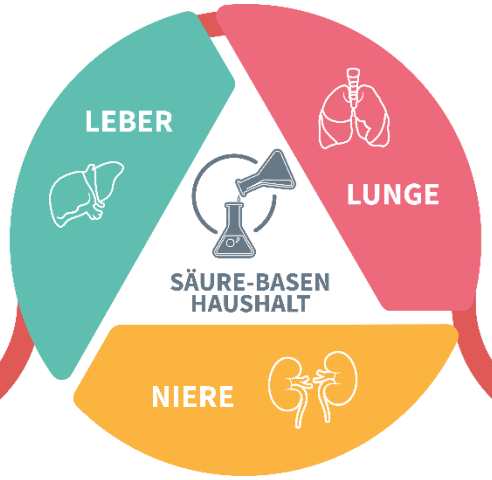
ADVITOS GmbH	**Mitarbeiter seit 2016**

Agenda

ADVITOS
Bridging Life

I.	Das Unternehmen
II.	Das innovative Verfahren
III.	Klinische Evidenz
IV.	Fazit

Das Unternehmen



Das Unternehmen

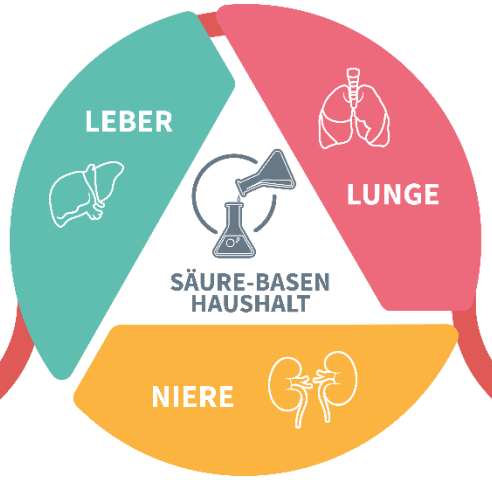
ADVITOS
Bridging Life

Geschäftsentwicklung

- Die Geschichte
  - 2005: Von PD Dr. med. Bernhard Kreymann gegründet
  - 2008: Umzug ins Münchner Technologiezentrum (MTZ)
  - 2012: Zertifizierung des QM-Systems nach ISO 13485
  - 2013: EU-Marktzulassung (CE-Kennzeichnung) nach MDD 93/42 EWG

- Heute: Aufstrebendes Medizintechnikunternehmen
  - Über 60 festangestellte Mitarbeiter in den Bereichen R&D, Regulatory Affairs, QM, Produktion, Marketing & Vertrieb
  - ADVOS-Verfahren und zugelassene Produkte zur Multiorganunterstützung von Leber, Lunge und Niere
  - Deutschlandweit bereits in über 20 Kliniken auf Intensivstationen vertreten
  - Erste ADVOS-Behandlung außerhalb Deutschlands im Jahr 2021

Das innovative Verfahren



ADVOS multi – Hämodialysegerät für Multi Organ Unterstützung

ADVITOS
Bridging Life

Eigenschaften

1. Volle Kontrolle über die Therapie über die Benutzeroberfläche
2. Steriles Einwegset
3. Wechsel-Container für flexibles Flüssigkeitsmanagement ohne Wasser- oder Abflussanschluss

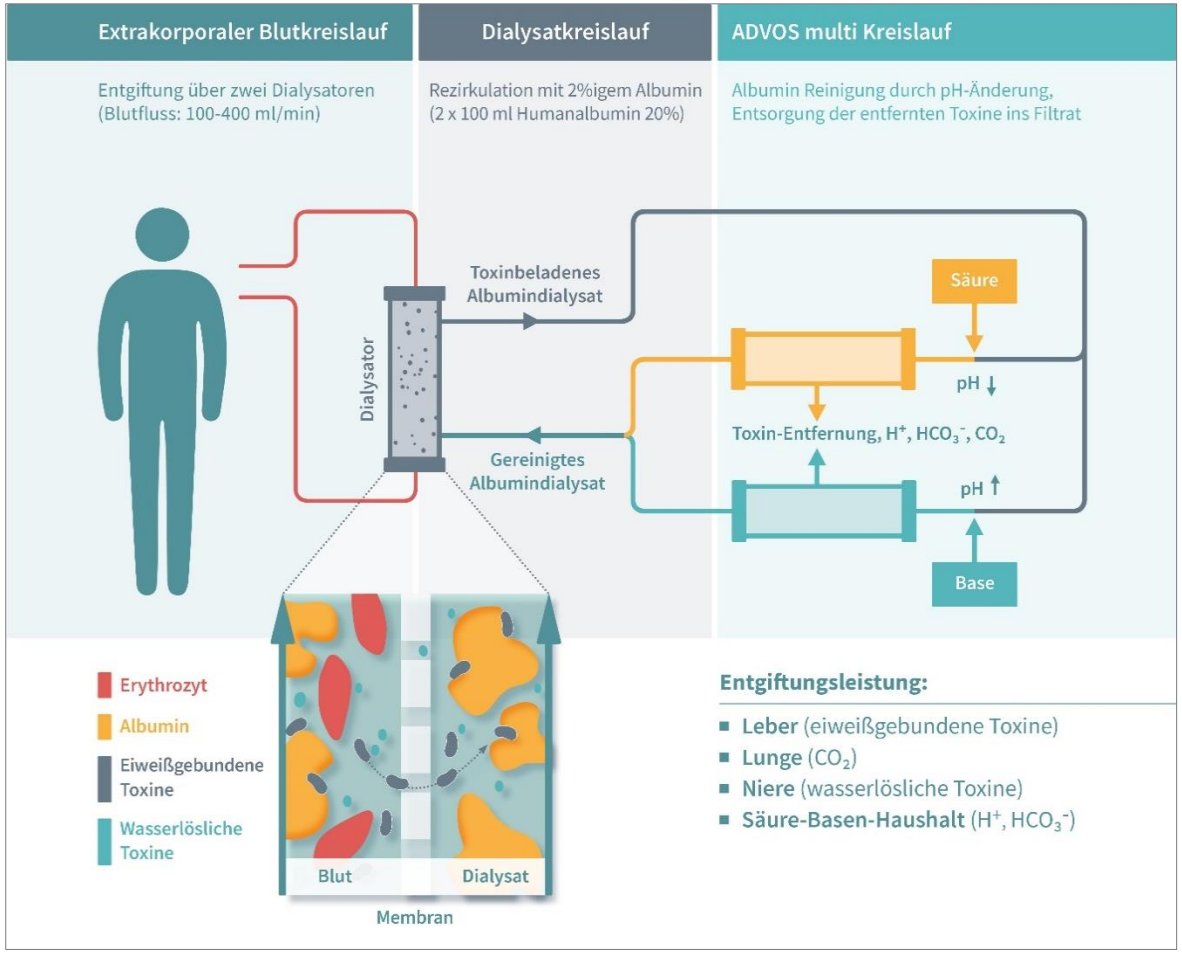
ADVOS multi

- Hemodialysis device intended to:
  - Entfernung von wasserlöslichen toxischen Substanzen
  - Entfernung von proteingebundenen toxischen Substanzen
  - Normalisierung und Verbesserung der Blutzusammensetzung bei Elektrolyt-Störungen oder Säure-Basen-Störungen
  - Entzug von Flüssigkeit bei Flüssigkeitsüberschuss
- Verbesserte Entfernung von proteingebundenen Toxinen durch:
  - Albumin ins Dialysat
  - Kontinuierliche Regeneration von Dialysat
- Verbessertes System für den Säure-Basen-Haushalt durch:
  - Einstellbarer Dialysat-pH-Wert
  - Direkte Säureentfernung (H^+)
  - Flüssigkeitsbasierte CO2-Entfernung ($H^+ + HCO_3^-$)

Die Technologie

ADVITOS
Bridging Life

Kombinierte Unterstützung der 3 Hauptentgiftungsorgane

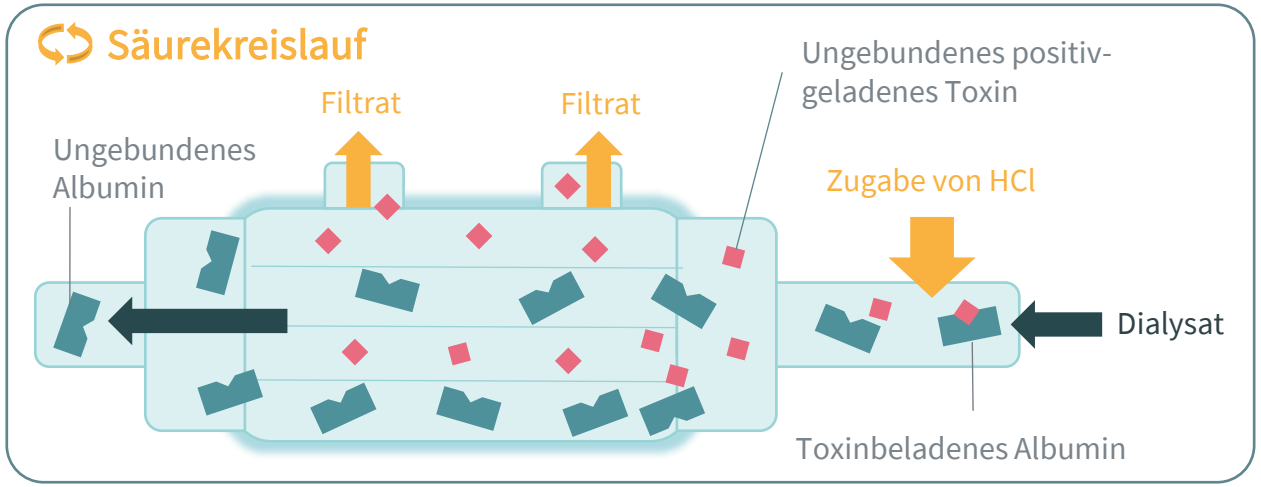


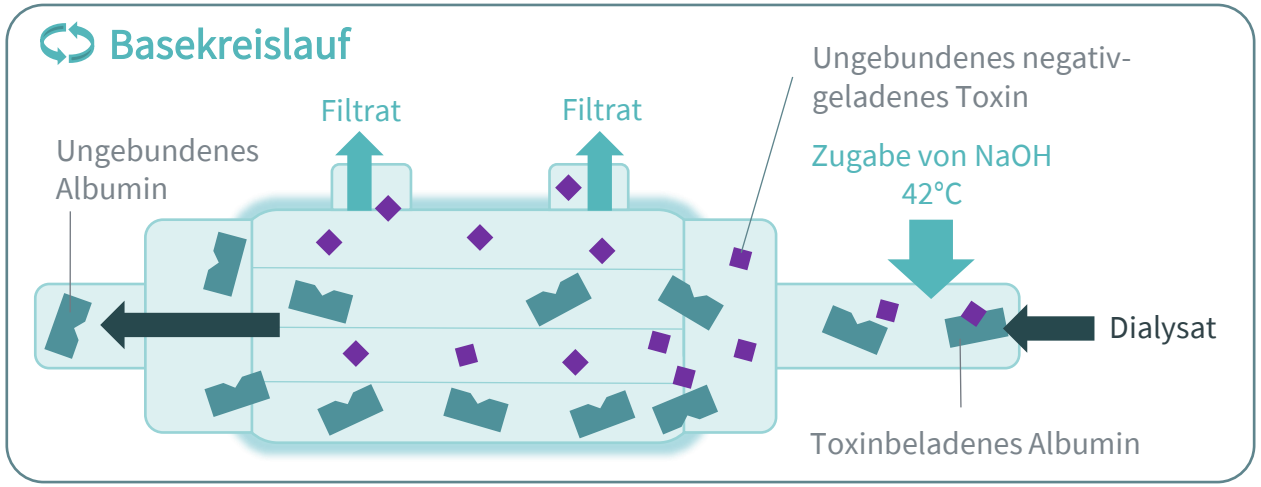
- Das ADVOS-Verfahren entfernt durch die Beimischung von Albumin im Dialysat
  - neben wasserlöslichen Toxinen
  - zusätzlich auch eiweißgebundene Hepato- und Nephrotoxine
  - sowie CO_2
- Das Protein Albumin transportiert dabei wasserunlösliche Stoffe wie
  - Fettsäuren, Bilirubin, Spurenelemente, bestimmte Vitamine, Hormone, Metalle

Die Innovation

ADVITOS
Bridging Life

Effektiv - Regulierung wichtiger physiologischer Parameter im ADVOS multi Kreislauf





- Die Reinigung des Dialysats ermöglicht die kontinuierliche Behandlung bis zu 24 Stunden zur
  - Entgiftung der Kompartimente
  - Regulierung von Flüssigkeitshaushalt und Säure-Basen-Haushalt
- Kontinuierliche Reinigung des Albumin-Dialysats durch
  - Zugabe von Säure (HCl) und Lauge (NaOH) zur Entfernung von Anionen und Kationen
  - Kontinuierliche Filtration der gelösten Toxine

Wirkmechanismus für Azidose-Ausgleich und CO_2-Entfernung

ADVITOS
Bridging Life

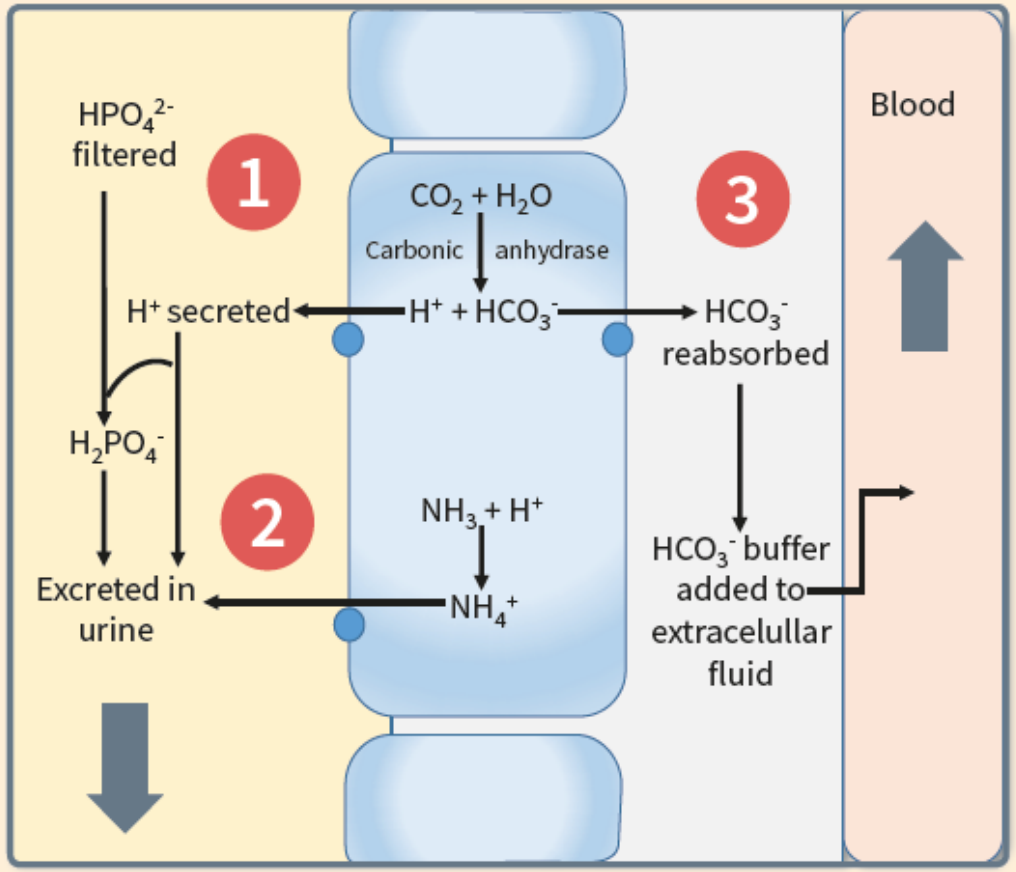
Renale Kompensation

THE KIDNEY

In the renal tubular cells H^+ generated from CO_2 are:

1. Excreted as titratable acid (H^+) with urine buffers (HPO_4^{2-}) or
2. Further bound to NH_3 and secreted into the urine as NH_4^+.
3. The remaining HCO_3^- is reabsorbed into the blood from the tubular cells.

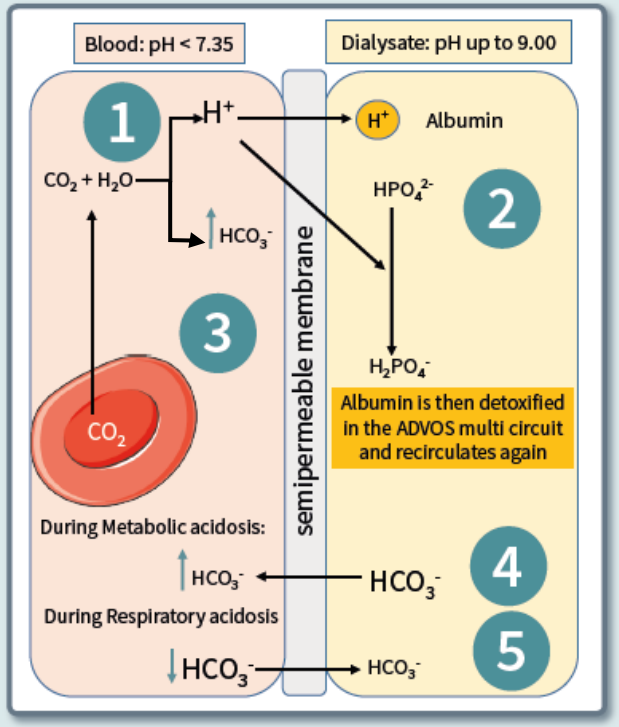
During additional acid loads and in certain pathologic conditions, the kidney increases the amount of acid excretion and HCO_3^- reabsorption.



Wirkmechanismus für Azidose-Ausgleich und CO_2-Entfernung

ADVITOS
Bridging Life

Renale Kompensation mit ADVOS



ADVOS

Blood:

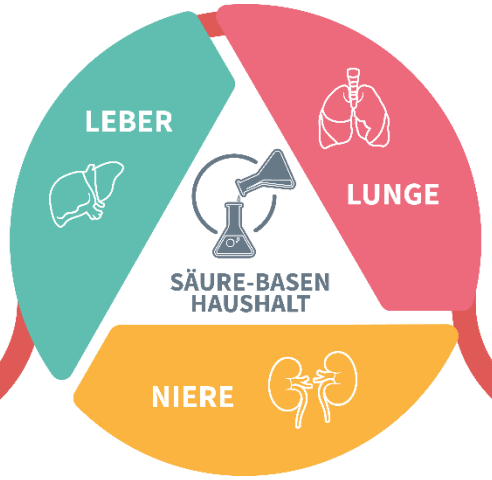
1. In the ADVOS system H^+ can directly diffuse from blood into the dialysate thanks to a concentration gradient due to a higher pH in dialysate.
2. H^+ binds to albumin and phosphate, increasing HCO_3^- and reducing CO_2 in blood.
3. Erythrocytes excrete CO_2 and a new equilibrium is reached, where CO_2 concentration is lower.

Dialysate:

4. If HCO_3^- Dialysate > Blood ➡ HCO_3^- increases in blood.
   - e.g. during metabolic acidosis treatment with ADVOS
5. If HCO3- Dialysate < Blood ➡ HCO_3^- decreases in blood
   - e.g. during respiratory acidosis treatment with ADVOS or
   - e.g. treatment with a dialysate without or with low bicarbonate

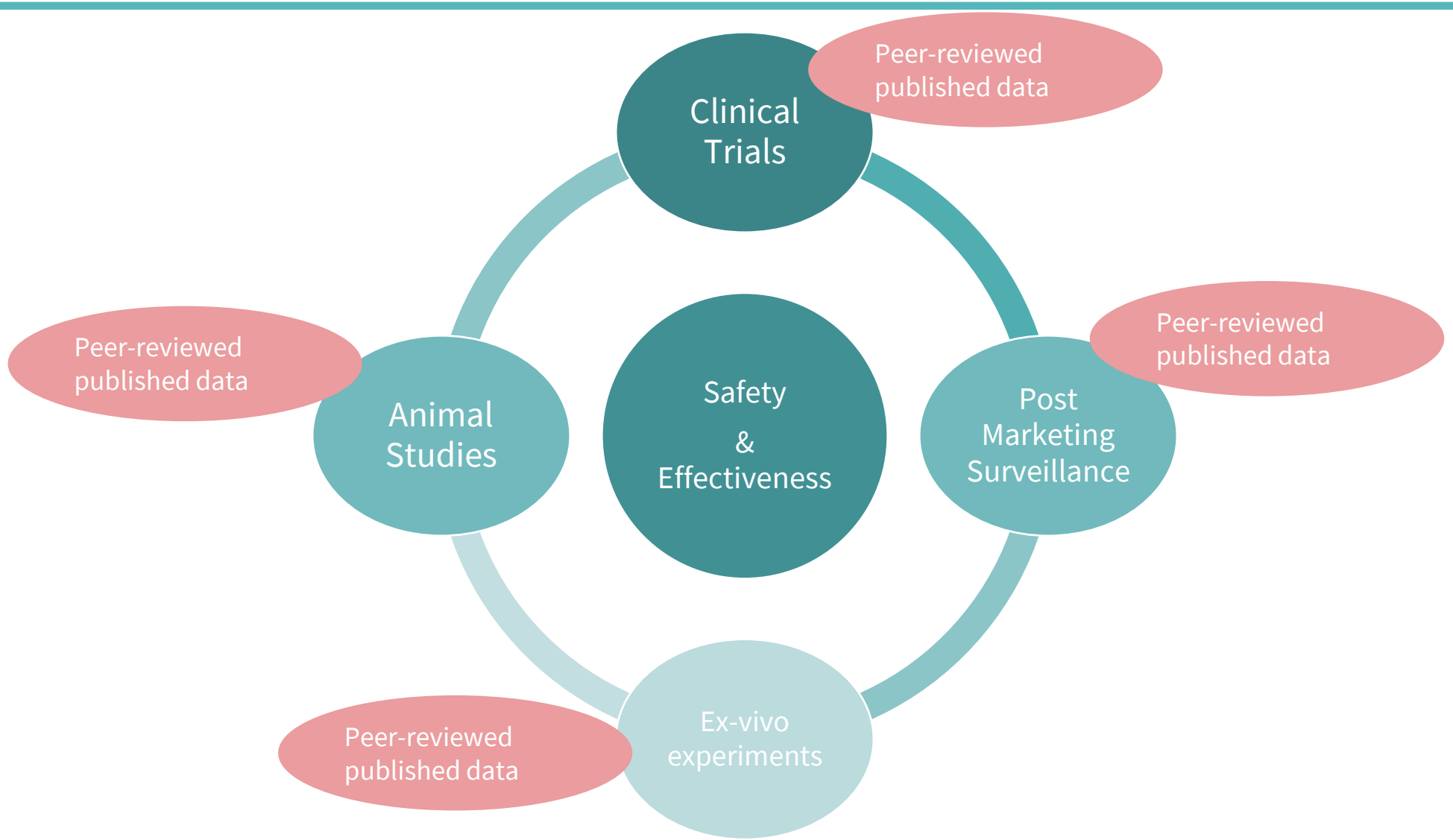
- Der Nierenkompensationsmechanismus bei einer respiratorischen Azidose versucht die Säureausscheidung in den Urin und die HCO_3^--Resorption in das Blut zu erhöhen.
- Bei Verwendung eines Bicarbonat-haltigen Dialysats mit hohem pH-Wert wird dieser Mechanismus von ADVOS nachgeahmt.
- OHNE ALBUMIN GEHT'S NICHT!!!

Klinische Evidenz



Klinische Daten zu allen Forschungsstufen

Ex-vivo, Tierstudien, Klinische Studien, PMS



UKE Hamburg – ADVOS experience

1. Fallserie

ADVITOS
Bridging Life

- 34 Patienten mit **Multiorganversagen** (Sofa Score 18: 80 % Mortalität tatschlich 50 %) zusätzlich zu **Nierenversagen**, die eine Dialyse benötigen
- 102 Sitzungen bestätigten die Ergebnisse von Pilotstudien
- Subgruppenanalyse für Patienten mit **Lungenversagen** und Patienten mit **schwerer metabolischer Azidose**.

Fuhrmann *et al. Ann. Intensive Care* (2020) 10:96
https://doi.org/10.1186/s13613-020-00714-3

Annals of Intensive Care

RESEARCH Open Access

Check for updates

Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure

Valentin Fuhrmann[1,2*], Theresa Weber[1], Kevin Roedl[1], Jasmin Motaabbed[2], Adel Tariparast[1], Dominik Jarczak[1], Aritz Perez Ruiz de Garibay[3], Johannes Kluwe[4], Olaf Boenisch[1], Harald Herkner[6], John A. Kellum[5] and Stefan Kluge[1]

UKE Hamburg – ADVOS experience

Entfernung wasserlöslicher Toxine

ADVITOS
Bridging Life

- Die Behandlung mit ADVOS führte zu einer **signifikanten Abnahme des Bilirubins, Serumkreatinins, BUN und Ammoniaks**, bezogen auf das Reduktionsverhältnis pro Behandlung.

		Before ADVOS (mg/dl)	After ADVOS (mg/dl)	Reduction rate for each ADVOS treatment (%)	Treatments were level reduction occurred (%)
Creatinine (mg/dl)	Only 1st ADVOS (n=34)	1.65 (1.15, 2.36)	1.13** (0.87, 1.82)	-24% (-49%, -5%)	69%
	Overall (n=102)	1.21 (0.94, 1.84)	1.10** (0.85, 1.46)	-7% (-27%, 7%)	61%
BUN (mg/dl)	Only 1st ADVOS (n=34)	28 (17, 44)	16** (11, 23)	-48% (-62%, -17%)	84%
	Overall (n=101)	18 (12, 30)	14 (9, 19)	-18%, (-44%, 0%)	71%
Ammonia (µmol/l)	Only 1st ADVOS (n=23)	65 (58, 87)	58** (45, 72)	-19% (-60%, -8%)	91%
	Overall (n=69)	57 (43, 73)	51** (37, 65)	-16% (-36%, 9%)	68%

- Entfernung wasserlöslicher Substanzen während den ADVOS-Behandlungen jedes Patienten. Median (IQ25, IQ75). Nicht-parametrischer gepaarter Wilcoxon-Test. ** p <0,01

UKE Hamburg – ADVOS experience

Entfernung Bilirubin

ADVITOS
Bridging Life

- Die Eliminationsrate von Bilirubin war konzentrationsabhängig.

Bilirubin before ADVOS (mg/dl)	Number of treatments	Reduction rate for each ADVOS treatment (%)	Treatments were level reduction occurred (%)
<6	42	0.0 (-20.0, 28.8)	38 %
6-12	21	-10.8 (-19.7, -4.7)	86 %
≥12	39	-23.0 (-30.5, -17.4)	97 %
Overall	102	-17.0 (-27.8, 0.0)	71%
Only 1st ADVOS	34	-19,8 (-34.3, -3.5)	76%

- Bilirubin elimination in each ADVOS session depending on bilirubin levels prior to treatment. Median (IQ25, IQ75).

UKE Hamburg – ADVOS experience

Patienten mit Lungenversagen

ADVITOS
Bridging Life

- Insgesamt konnte eine **signifikante Verbesserung des Blut pHs und $PaCO_2$** erzielt werden.

	Blood gas analysis	
	Before ADVOS	After ADVOS
Blood pH	**7.30 (7.22, 7.34)**	**7.40 (7.33, 7.48)****
HCO_3^- (mmol/l)	28.8, (25.3, 32.2)	32.2, (28.5, 39.6)**
$PaCO_2$ (mmHg)	**63.9 (58.6, 74.3)**	**54.3 (48.8, 61.5)****
PaO_2 (mmHg)	72.9 (65.4, 83.3)	77.0 (72.2, 92.4)
Base Excess (mmol/l)	3.5 (0.8, 8.8)	9.1 (4.7, 17.3)**
Lactate (mmol/l)	1.50 (0.75, 2.60)	1.65 (0.95, 2.98)

- Bei Patienten mit Ateminsuffizienz ermöglichten Verbesserungen des pH-Werts und des $PaCO_2$ während den ADVOS-Behandlungen eine **signifikante Verringerung des Driving Pressure und des maximalen Inspirationsdrucks**.

Driving pressure before ADVOS (mbar)	Relative driving pressure reduction during ADVOS (%)	Treatments with reduction of driving pressure (%)
<15	0.0 (-1.4, 8.33)	27.6%
15-20	-6.3 (-17.1, 0.0)	57.1%
≥20	-17.7 (-31.8, -6.8)	75.0%

UKE Hamburg – ADVOS experience

Patienten mit Lungenversagen

ADVITOS
Bridging Life

- Es gab nach ADVOS, trotz des Rückgangs der mechanischen Beatmung, einen Trend zu einem verringerten Atemvolumen und einer verringerten Minutenbeatmung.
- Die Hämodynamik verbesserte sich während der Behandlung. Noradrenalin (NA) konnte nach der ADVOS-Behandlung signifikant gesenkt werden und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) verbesserte sich.
- NA konnte in 73 % aller Behandlungen und bei allen Patienten reduziert werden.

26 treatment sessions	Before ADVOS	After ADVOS
RESPIRATORY SETTINGS		
FiO_2 (%)	60, (40, 70)	60, (39, 76)
PaO_2/FiO_2	141, (101, 185)	156, (104, 241)
PEEP (mbar)	10, (8, 15)	10, (8, 15)
Pinsp (mbar)	32, (22, 34)	26, (23, 31)**
Driving pressure (mbar)	18, (15, 20)	15, (13, 18)**
TV (ml/min/kg)	5.3, (4.1, 5.8)	4.8, (3.5, 6.0)
Respiratory rate (breath/min)	28, (25, 29)	28, (23, 29)
Minute ventilation (l/min)	10.7, (8.6, 12.0)	9.0, (7.7, 11.7)
HEMODYNAMICS		
MAP (mmHg)	67, (62, 73)	71, (65, 80)*
Heart rate (bpm)	92, (87, 96)	89, (78, 94)
Noradrenalin (µg/kg/min)	0.360, (0.204, 0.632)	0.179, (0.030, 0.333)**

UKE Hamburg – ADVOS experience

Patienten mit schwerer Azidose

ADVITOS
Bridging Life

- 11 Patienten mit schwerer metabolischen Azidämie.
  - 9 wurden **mechanisch beatmet**.
  - Alle benötigten **Vasopressoren**.
  - 6 erhielten einen **kontinuierlichen Nierenersatz und wechselten zur ADVOS-Therapie** wegen refraktärer Azidose und progressivem MOV.

	ADVOS settings
Median duration (h)	18.0 (7.8, 21.5)
Blood flow (ml/min)	100 (100, 155)
Concentrate flow (ml/min)	240 (160, 320)
Dialysate pH	8.50 (8.43, 8.75)
UF rate (ml/h)	0 (0, 160)
Dialysate temperature (°C)	28.0 (28.0, 28.3)

- **Der pH-Wert, der HCO_3^- und der Base Excess verbesserten sich.**
- $PaCO_2$ blieb konstant.
- **6 Stunden** (IQR 3-12) **bis zur Normalisierung des pHs.**

Blood gas analysis

	Before	After
Blood pH	7.19, (7.10, 7.19)	7.40, (7.35, 7.45)**
HCO_3^- (mmol/l)	14.9, (13.7, 16.5)	20.9, (18.2, 24.1)**
$PaCO_2$ (mmHg)	37.0, (31.1, 42.4)	36.9, (32.5, 39.7)
PaO_2 (mmHg)	89.6, (61.6, 102.8)	78.4, (68.2, 83.4)
Base Excess (mmol/l)	-13.1, (-15.0, -11.1)	-3.4, (-8.0, 0.8)**
Lactate (mmol/l)	10.40, (6.78, 12.25)	6.95, (4.18, 9.28)

EMOS Patienten-Register (DRKS-ID:DRKS00017068)

Datenerhebung zu realen Behandlungsbedingungen

ADVITOS
Bridging Life

- **EMOS Patienten-Register:**
  - Nicht-interventionelles, multizentrisches, nicht-randomisiertes Register
  - 282 Patienten, 1096 Sitzungen
  - ADVOS-Therapie unter Routinebedingungen durchgeführt, ohne studienspezifische Interventionen, diagnostische Verfahren oder Beurteilungen
  - Zwischen-Analyse (118 Patienten): **ADVOS ist sicher und effektiv**
    - Weniger als 6 % der Behandlungen wurden aufgrund von Gerätefehlern abgebrochen.
    - Nur 13 Gerinnungsfälle wurden als unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der ADVOS-Therapie dokumentiert.

Observational Study

Medicine®

OPEN

Registry on extracorporeal multiple organ support with the advanced organ support (ADVOS) system

2-year interim analysis

Valentin Fuhrmann, MD[a,b,c,*], Aritz Perez Ruiz de Garibay, PhD[d], Andreas Faltlhauser, MD[e], Bartosz Tyczynski, MD[f], Dominik Jarczak, MD[a], Jens Lutz, MD[g], Julia Weinmann-Menke, MD[h], Andreas Kribben, MD[f], Stefan Kluge, MD[a]

EMOS Patienten-Register (DRKS-ID:DRKS00017068)

Datenerhebung zu realen Behandlungsbedingungen

ADVITOS
Bridging Life

- Wirksamkeit (Zwischenanalyse 118 Pat., 429 Sitz.):
  - Verringerung der proteingebundenen Krankheitsmarker (z.B.: Bilirubin)
  - Entfernung von wasserlöslichen Substanzen (z.B.: Kreatinin oder BUN)
  - Korrektur der Säure-Basen Parameter (z.B.: pH-Wert und HCO_3^-)

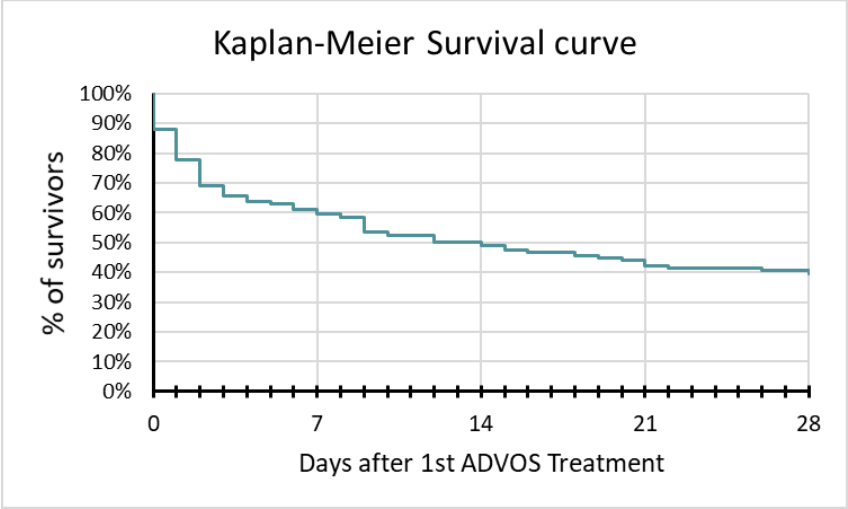
Parameter		Vor der 1. ADVOS multi-Behandlung	Nach der 1. ADVOS multi-Behandlung	p-Wert	Nach der letzten ADVOS multi- Behandlung	p-Wert
Bilirubin gesamt[mg/dl]	↓	6,9 (2,5; 18,3)	6,5 (2,4; 15,1)	< 0,001*	7,0 (2,0; 11,7)	0,172
Kreatinin [mg/dl]	↓	1,5 (0,9; 2,2)	1,2 (0,7; 1,9)	< 0,001*	1,1 (0,7; 1,6)	<0 ,001*
BUN [mg/dl]	↓	24 (15; 38)	17 (11; 26)	< 0,001*	17 (11; 26)	< 0,001*
PaO_2/FiO_2	=	184 (145; 261)	182 (138; 266)	0,417	190 (133; 264)	0,633
pH	↑	7,35 (7,26; 7,42)	7,42 (7,35; 7,46)	< 0,001*	7,41 (7,32; 7,48)	0,001*
HCO_3^- [mmol/l]	↑	22,1 (16,9; 25,8)	25,8 (21,8; 29,0)	< 0,001*	24,3 (20,3; 27,5)	< 0,001*
pCO_2 [mmHg]	=	38 (33; 46)	40 (33; 47)	0,193	40 (32; 49)	0,222
Base Excess [mmol/l]	↑	-3,5 (-9,2; 1,1)	1,7 (-3,1; 4,8)	< 0,001*	-0,4 (-5,5; 3,8)	< 0,001*

EMOS Patienten-Register (DRKS-ID:DRKS00017068)

Datenerhebung zu realen Behandlungsbedingungen

ADVITOS
Bridging Life

Eine Tendenz zu einer Verringerung der Sterblichkeitsrate wurde in jedem der teilnehmenden Standorte beobachtet.



- Erwartete Mortalität gemäß SOFA-Medianwert bei Studienbeginn: 80%
- 28-Tage Sterblichkeit: 60%

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 %
Gesamt	80,0 %	60,3 %

COVID-19, ARDS, AKI mit ADVOS

ADVITOS
Bridging Life

Study Design

- COVID-19-Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz.
- Mindestens zwei Behandlungen mit ADVOS multi.
- Patienten mit akutem Nierenversagen nach KDIGO-Leitlinie und mittelschwerem oder schwerem ARDS nach Berliner Definition, die länger als 72 Stunden invasiv beatmet wurden.

Artificial Organs

MAIN TEXT ARTICLE | Free Access

Extracorporeal carbon dioxide Removal ($ECCO_2R$) with the Advanced Organ Support (ADVOS) system in critically ill COVID-19 patients

Julia Allescher, Sebastian Rasch, Johannes R. Wiessner, Aritz Perez Ruiz de Garibay, Christina Huberle, Felix Hesse, Dominik Schulz, Roland M. Schmid, Wolfgang Huber, Tobias Lahmer

First published: 26 July 2021 | https://doi.org/10.1111/aor.14044

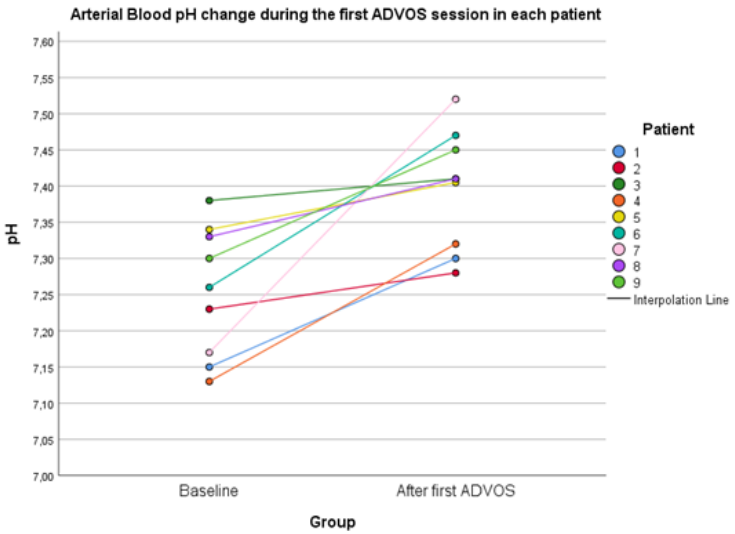
ADVOS Behandlungen

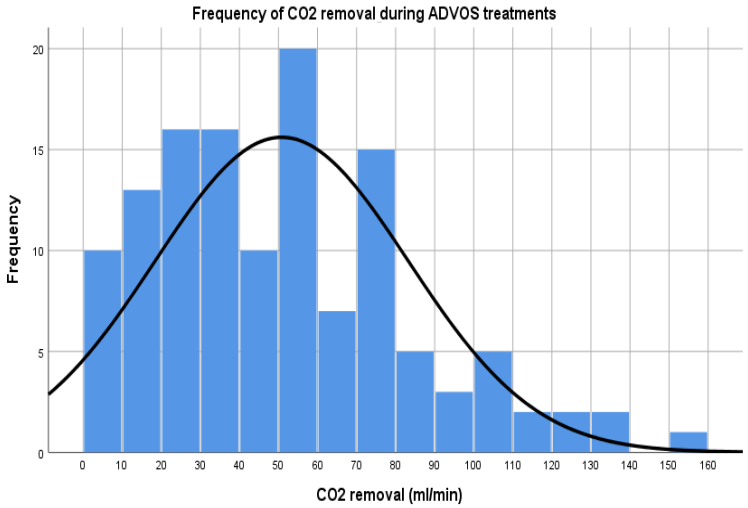
- 9 Patienten und 137 ADVOS-Behandlungssitzungen
  - Median von 10 Behandlungen (IQR: 8-20) und einer Dauer von 22 Stunden (IQR: 15-24 h).
- Medianer Blutfluss von 300 ml/min (IQR: 250-300 ml/min) und eine Dialysat-pH-Einstellung von 8,6 (IQR: 8,4-8,8)
- In allen Sitzungen wurde eine regionale Citrat-Antikoagulation angewendet, entweder allein (8 %) oder in Kombination mit UFH (92 %).

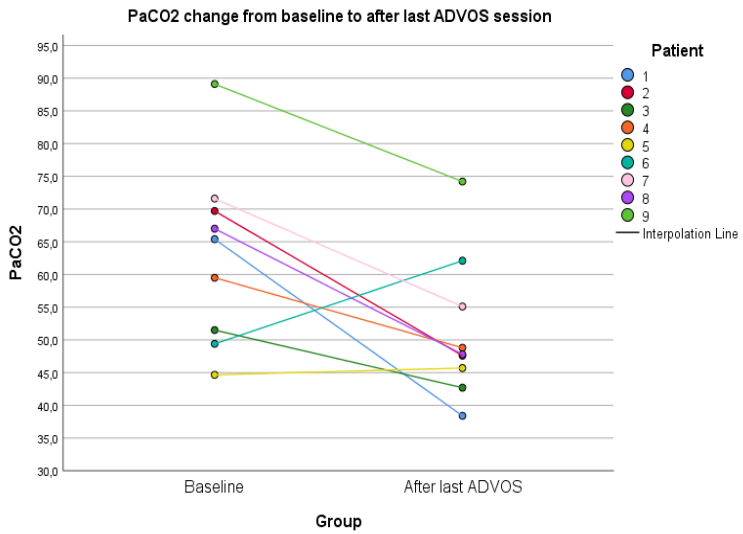
COVID-19, ARDS, AKI mit ADVOS

ADVITOS
Bridging Life

Schnelle Korrektur des Säure-Basen-Haushalts und kontinuierliche CO2-Entfernung







- Signifikante Verbesserung des Blut-pH nach dem ersten ADVOS-Behandlung.
- Mediane kontinuierliche CO2-Entfernung von 49,2 ml/min.
- Signifikanten Reduktion des PaCO2 (66,2 vs. 47,8 mmHg, p = 0,017) vom Ausgangswert bis zur letzten ADVOS-Behandlung.

ADVOS außerhalb der Intensivstation in Mainz

ADVOS als diskontinuierliche Behandlung

ADVITOS
Bridging Life

- ADVOS als diskontinuierliche Behandlung für 26 Patienten mit ACLF außerhalb der Intensivstation und Vergleich mit einer passenden historischen Kohorte.

PLOS ONE

OPEN ACCESS PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

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

L. Kaps, C. J. Ahlbrand, R. Gadban, M. Nagel, C. Labenz, P. Klimpke, S. Holtz, S. Boedecker, M. Michel, W. M. Kremer, M. Hilscher, P. R. Galle, D. Kraus, J. M. Schattenberg, J. Weinmann-Menke

Published: April 1, 2021 • https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249342

Patients, n	136
Male, n (%)	89 (65%)
Age (years), median (IQR)	60 (51; 67)
Type of liver failure, (%)	ACLF (100)
Etiology of cirrhosis, n (%)	
Excessive alcohol consumption	98 (72%)
Other or mixed etiology (HBV, NASH, alcohol)	38 (28%)
Precipitating events as ACLF trigger	
Infections, n (%)	37 (28%)
Variceal bleeding, n (%)	38 (28%)
Others, n (%)	61 (44%)
Liver function	
CLIF-C ACLF Score, median (IQR)	65 (54.75;73)
Renal failure	
HRS-AKI, n (%)	77 (57%)
HD treatment days, median (IQR)	5.5 (2; 9.75)

ADVOS außerhalb der Intensivstation in Mainz

Behandlungswirksamkeit von ADVOS

ADVITOS
Bridging Life

- Die Entgiftungsleistung von ADVOS wurde nach den ersten 2 Behandlungszyklen (2 x 8 h) beurteilt.
- Neben BUN waren Bilirubin (-14,5 %, IQR 8,3; 29,1) und Kreatinin (-11,8 %, IQR -25,4; 4,2) signifikant reduziert (p<0,05).

	Before ADVOS	After ADVOS	ΔDelta (mg/dl)	ΔDelta %	p-value
Serum bilirubin (mg/dL)	23.4 (15.5;30.75)	17.1 (11.75;24.5)	-3.4 (-6.7;1.95)*	-14.5 (8.3;29.1)*	0.034
Serum creatinine (mg/dL)	4.7 (3.9;5.3)	3.4 (-6.7;1.95)	-0.6 (-1.2;0.2)*	-11.8 (-25.4;4.2)*	0.04
BUN (mg/dL)	49 (44.3;74)	33.5 (29.3;42.3)	-16.5 (-37.8;-3.5)***	-33.7 (-7,1;77)***	0.00012

- In einer Subgruppenanalyse wurde gezeigt, dass die Elimination von Bilirubin konzentrationsabhängig war.

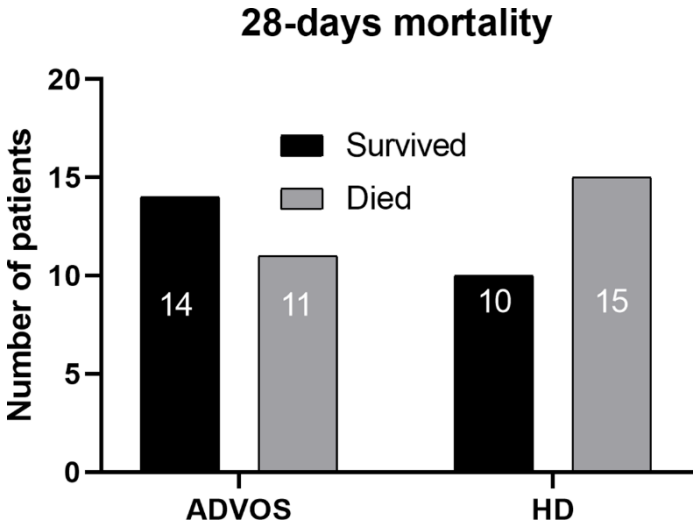
Bilirubin before ADVOS (mg/dl)	Elimination of toxins after 16 h	p-value
Bilirubin ≤ 20 mg/dl, median (IQR)	-2.32 (-9.6; -2.3)	
Bilirubin ≤ 30 mg/dl, median (IQR)	-9.1 (-8.1; 16.7)	0.08
Bilirubin ≤ 50 mg/dl, median (IQR)	-21.6 (-16.5; 18.3)	

ADVOS außerhalb der Intensivstation in Mainz

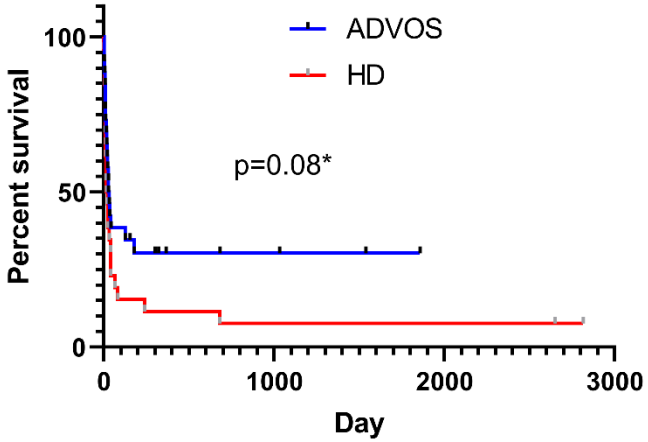
28-Tage-Mortalität ADVOS vs. Hämodialyse

ADVITOS
Bridging Life

- Obwohl beide Kohorten einen vergleichbaren Grad an Leberversagen (MELD- und CLIF-C-ACLF-Score) und Ausgangscharakteristika hatten, starben in der mit ADVOS behandelten Kohorte 11 von 25 (44 %) Patienten, während 15 von 25 (60 %) Patienten in der Hämodialyse-Kohorte nicht überlebten.



- Auch wenn kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben zwischen ADVOS- und HD-behandelten Patienten bestand (wohl aufgrund der geringen Patientenzahl), war ein Trend erkennbar.



Geringgradiges Nieren- und Leberversagen + Azidose führt zu 40% Sterblichkeit

ADVITOS
Bridging Life

Phenotype	Characteristics	Incidence in ICU patients with sepsis	28-day Mortality	Clinical features						
				Hepatic	Renal	Respiratory	Cardiovascular / hemodynamic	Coagulation	GCS	SOFA
α	The "mild" phenotype: - most common type - fewest abnormal laboratory test results - least organ dysfunction - lowest in-hospital death rate	33%	5%	Bilirubin: 0.8 mg/dl ALT: 32 U/l AST: 28 U/l	Creatinine: 1.1 mg/dl BUN: 16 mg/dl	PO_2: 100 mmHg Resp. Rate: 20	SBP: 118 mmHg Lactate: 1.3 mmol/l HCO3-: 27 mmol/l	Platelets: 179 x 10^9/l INR: 1.2	12.8	3.0
β	The "renal" phenotype: - older patients - most chronic illnesses - kidney dysfunction	27%	13%	Bilirubin: 0.6 mg/dl ALT: 25 U/l AST: 23 U/l	**Creatinine: 2.3 mg/dl** BUN: 38 mg/dl	PO_2: 111 mmHg Resp. Rate: 20	SBP: 120 mmHg Lactate: 1.2 mmol/l HCO3-: 25 mmol/l	Platelets: 200 x 10^9/l INR: 1.2	13.6	3.5
γ	The "pulmonary" phenotype: - elevated inflammation markers - low albumin level - higher temperature - pulmonary dysfunction	27%	24%	Bilirubin: 0.8 mg/dl ALT: 27 U/l AST: 30 U/l	Creatinine: 1.2 mg/dl BUN: 23 mg/dl	PO_2: 98 mmHg Resp. Rate: 25	SBP: 99 mmHg Lactate: 1.8 mmol/l HCO3-: 25 mmol/l	Platelets: 195 x 10^9/l INR: 1.3	13.4	4.0
δ	**The "hepatic" phenotype**: - least common - **most deadly type** - liver dysfunction and shock	13%	**40%**	**Bilirubin: 1.4 mg/dl** **ALT: 69 U/l** **AST: 118 U/l**	**Creatinine: 1.8 mg/dl** BUN: 32 mg/dl	PO_2: 152 mmHg Resp. Rate: 25	SBP: 91 mmHg **Lactate: 3.3 mmol/l** **HCO3-: 20 mmol/l**	Platelets: 164 x 10^9/l INR: 1.7	10.5	**6.6**

Angepasst von: Seymour et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. JAMA. 2019 May 28;321(20):2003-2017. doi: 10.1001/jama.2019.5791.

- Der „hepatische Phänotyp leidet „nur" an Leber- und Nierenfunktionsstörungen aber die Mortalität beträgt jedoch 40%.
- Das Vorhandensein von erhöhtem Laktat, metabolischer Azidose und Nierenfunktionsstörung bereits bei der Aufnahme scheint eine wichtige Rolle für die erhöhten Sterblichkeitsraten zu spielen.
- Dies bestärkt die Idee der Notwendigkeit eines **frühzeitigen Managements**, noch bevor die Prognosemarker allgemein akzeptierte Schwellenwerte erreichen.

Leberfunktionstörung ist mit Mortalität verbunden in ARDS Patienten

ADVITOS
Bridging Life

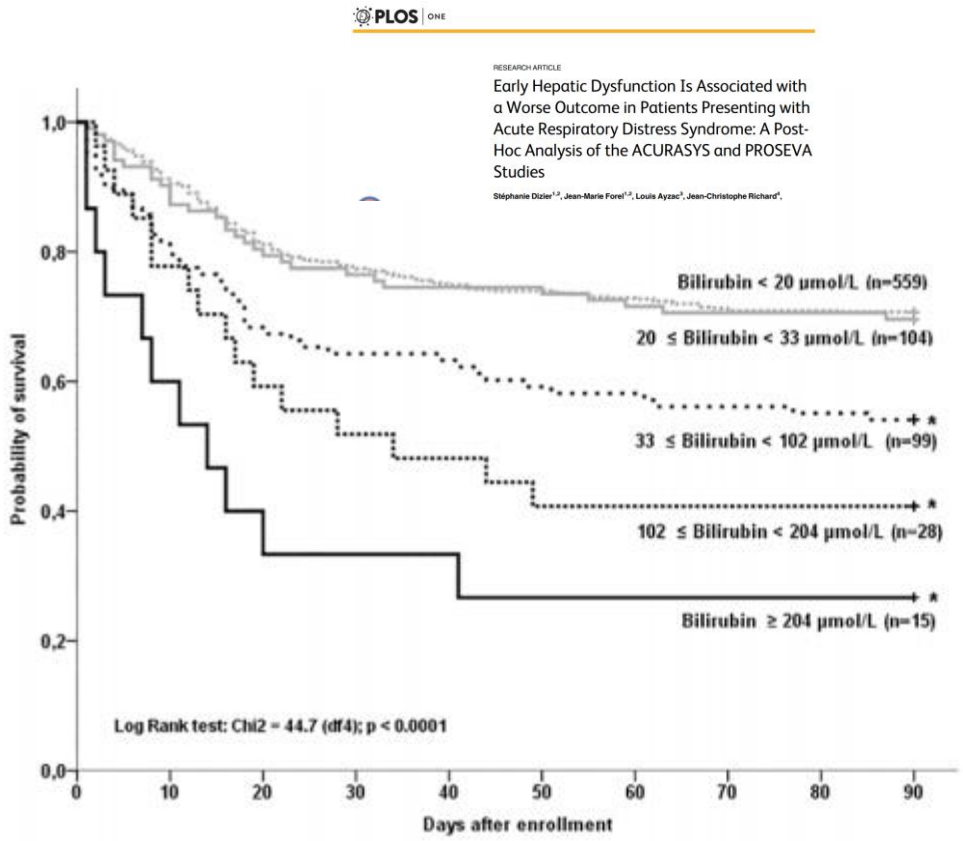
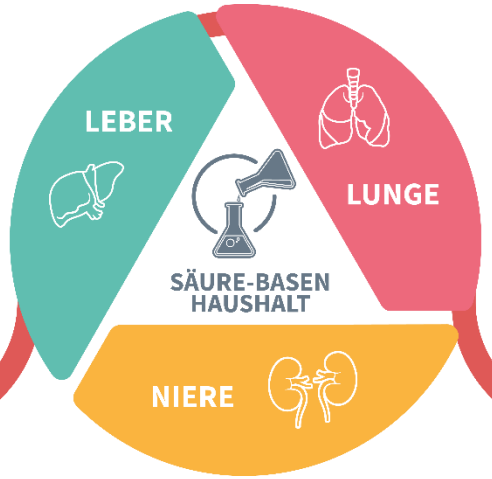


Fig 2. Probability of survival in ARDS patients according to the bilirubin level at inclusion. *: p <0.001 (comparisons between each strata of serum bilirubin level, bilirubin < 20 µmol/L was used as the reference curve).

- Bilirubin als Surrogatmarker für Leberfunktionsstörung ist mit der 90-Tage-Mortalitätsrate der ARDS Patienten verbunden.

FAZIT

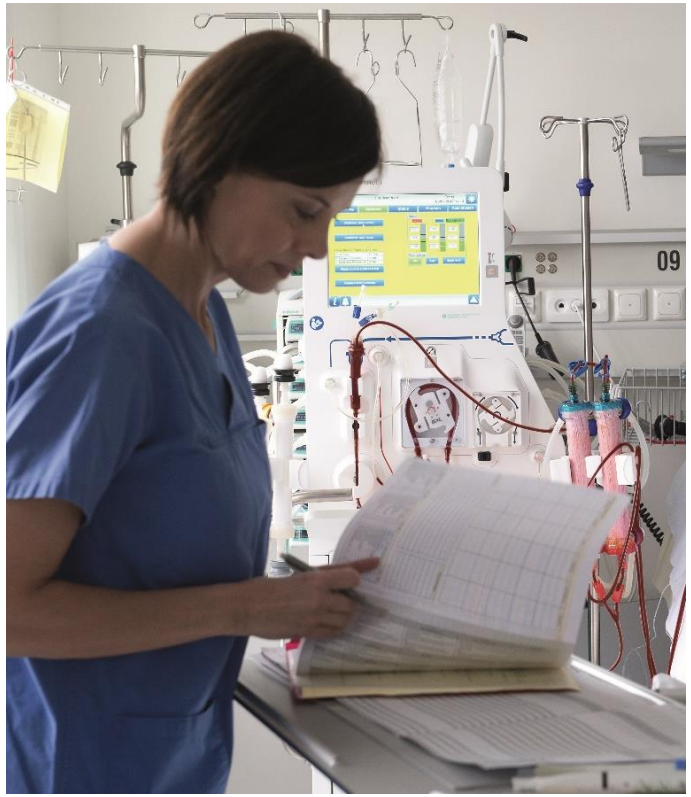


Die Vorteile der ADVOS multi

ADVITOS
Bridging Life

Messbare Behandlungsergebnisse

- Leberdialyse
- Behandlung des Nierenversagens durch Entfernung wasserlöslicher und zusätzlich eiweißgebundener Nephrotoxine und direkte H^+ Entfernung
- Lungenunterstützung durch u.a. fluidbasierte CO_2-Entfernung bei geringen Flussraten, mit herkömmlichen Dialyse-Zugängen



Zunehmend veröffentlichte klinische Evidenz

ADVITOS
Bridging Life

Perez Ruiz de Garibay *et al. Intensive Care Medicine Experimental* (2019) 7:56
https://doi.org/10.1186/s40635-019-0269-7
Intensive Care Medicine Experimental

RESEARCH — Open Access

Respiratory and metabolic acidosis correction with the ADVanced Organ Support system

Aritz Perez Ruiz de Garibay[1*], John A. Kellum[2], Johannes Honigschnabel[3] and Bernhard Kreymann[1]

Received: 13 April 2021 | Revised: 17 June 2021 | Accepted: 19 July 2021
DOI: 10.1111/aor.14044

MAIN TEXT — Artificial Organs — WILEY

Extracorporeal carbon dioxide removal with the Advanced Organ Support system in critically ill COVID-19 patients

Julia Allescher[1] | Sebastian Rasch[1] | Johannes R. Wiessner[1] | Aritz Perez Ruiz de Garibay[2] | Christina Huberle[1] | Felix Hesse[1] | Dominik Schulz[1] | Roland M. Schmid[1] | Wolfgang Huber[1] | Tobias Lahmer[1]

ORIGINAL ARTICLE — WILEY

Comparison of albumin dialysis devices molecular adsorbent recirculating system and ADVanced Organ Support system in critically ill patients with liver failure—A retrospective analysis

Christoph Falkensteiner | Andreas Kortgen | Julia Leonhardt | Michael Bauer | Christoph Sponholz

---

Short communication — IJAO The International Journal of Artificial Organs

Extracorporeal multiorgan support including CO_2-removal with the ADVanced Organ Support (ADVOS) system for COVID-19: A case report

The International Journal of Artificial Organs 1–7 © The Author(s) 2020 — SAGE

Wolfgang Huber[1*], Georg Lorenz[1,2*], Markus Heilmaier[1], Katrin Böttcher[1], Philipp Sahm[1], Moritz Middelhoff[1], Barbara Ritzer[1], Dominik Schulz[1], Elias Bekka[1], Felix Hesse[1], Alexander Poszler[1], Fabian Geisler[1], Christoph Spinner[1], Roland M Schmid[1] and Tobias Lahmer[1]

Received: 28 January 2019 | Revised: 20 April 2019 | Accepted: 23 April 2019
DOI: 10.1111/aor.13479

LETTER TO THE EDITOR — Artificial Organs — WILEY

Successful therapy of massive risperidone-induced rhabdomyolysis using different dialysis and adsorber devices: A case report

---

Al-Chalabi *et al. BMC Gastroenterology* 2013, 13:83
http://www.biomedcentral.com/1471-230X/13/83
BMC Gastroenterology

RESEARCH ARTICLE — Open Access

Evaluation of the Hepa Wash® treatment in pigs with acute liver failure

Ahmed Al-Chalabi[1*], Edouard Matevossian[2], Anne-K v. Thaden[3], Peter Luppa[4], Albrecht Neiss[5], Tibor Schuster[7], Zejian Yang[1], Catherine Schreiber[6], Patrick Schimmel[6], Ewald Nair[6], Aurel Perren[8,9], Peter Radermacher[10], Wolfgang Huber[1], Roland M Schmid[1] and Bernhard Kreymann[1,6]

PLOS ONE

OPEN ACCESS — PEER-REVIEWED
RESEARCH ARTICLE

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

L. Kaps, C. J. Ahlbrand, R. Gadban, M. Nagel, C. Labenz, P. Klimpke, S. Holtz, S. Boedecker, M. Michel, W. M. Kremer, M. Hilscher, P. R. Galle, D. Kraus, J. M. Schattenberg, J. Weinmann-Menke

Published: April 1, 2021 • https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249342

Al-Chalabi *et al. Intensive Care Medicine Experimental* (2017) 5:31
DOI 10.1186/s40635-017-0144-3
Intensive Care Medicine Experimental

RESEARCH — Open Access

Evaluation of an ADVanced Organ Support (ADVOS) system in a two-hit porcine model of liver failure plus endotoxemia

Ahmed Al-Chalabi[1], Edouard Matevossian[2], Anne von Thaden[3], Catherine Schreiber[4,5], Peter Radermacher[6], Wolfgang Huber[7], Aritz Perez Ruiz de Garibay[5] and Bernhard Kreymann[5,7*]

Fuhrmann *et al. Ann. Intensive Care* (2020) 10:96
https://doi.org/10.1186/s13613-020-00714-3
Annals of Intensive Care

RESEARCH — Open Access

Advanced organ support (ADVOS) in the critically ill: first clinical experience in patients with multiple organ failure

Valentin Fuhrmann[1,2*], Theresa Weber[1], Kevin Roedl[1], Jasmin Motaabbed[2], Adel Tariparast[1], Dominik Jarczak[1], Aritz Perez Ruiz de Garibay[3], Johannes Kluwe[4], Olaf Boenisch[1], Harald Herkner[5], John A. Kellum[5] and Stefan Kluge[1]

The impact of connection to the extracorporeal circuit on haemodynamics (transpulmonary thermodilution (TPTD) and pulse contour analysis (PCA)) in patients treated with the ADVOS/ HepaWash-device: the HAEMADVOS-I-study
W. Huber, M. Leinfelder, T. Lahmer, A. Herner, U. Mayr, G. Batres-Baires, I. Hartter, J. Wiesner, R. Schmid
Klinikum rechts der Isar; Technical University of Munich, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Munich, Germany
Correspondence: W. Huber
Intensive Care Medicine Experimental 2018, **6(Suppl 2):**1003

Short communication — IJAO The International Journal of Artificial Organs

Pharmacokinetics of meropenem during advanced organ support (ADVOS®) and continuous renal replacement therapy

The International Journal of Artificial Organs 1–4 © The Author(s) 2021 — SAGE

Christina König[1,2], Stefan Kluge[1], Valentin Fuhrmann[1,3] and Dominik Jarczak[1]

Huber *et al. BMC Gastroenterology* (2017) 17:32
DOI 10.1186/s12876-017-0569-x
BMC Gastroenterology

RESEARCH ARTICLE — Open Access

First clinical experience in 14 patients treated with ADVOS: a study on feasibility, safety and efficacy of a new type of albumin dialysis

Wolfgang Huber[1*†], Benedikt Henschel[2†], Roland Schmid[1] and Ahmed Al-Chalabi[3]

JOURNAL FÜR ANÄSTHESIE UND INTENSIVBEHANDLUNG

70 A case report about ADVanced Organ Support (ADVOS) in hypoxic hepatitis

---

scientific reports

OPEN **Successful elimination of bilirubin in critically ill patients with acute liver dysfunction using a cytokine adsorber and albumin dialysis: a pilot study**

Christina Scharf[1], Uwe Liebchen[1], Michael Paal[1], Andrea Becker-Pennrich[1], Michael Irlbeck[1], Michael Zoller[1] & Ines Schroeder[1]

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

ADVITOS
Bridging Life

ADVITOS GmbH
Agnes-Pockels-Bogen 1
80992 München

www.advitos.com