

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 1 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

Fragen und Antworten (Hepalbin®-Adsorber)

1 Allgemeine Fragen zum Einsatzzweck:	3
1.1 Wofür wird der Hepalbin®-Adsorber verwendet?.....	3
1.2 Weshalb befinden sich Stabilisatoren in kommerzieller Albuminlösung?.....	3
1.3 Welche Nebenwirkungen von Octanoat sind bekannt?.....	3
1.4 Welche Nebenwirkungen von Tryptophanat sind bekannt?.....	4
1.5 Gibt es ein optimales Aufwand-Nutzen-Verhältnis bei der Stabilisatorreduktion?.....	4
1.6 Welche Indikationen sprechen für die Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers bei einer Infusion von Albumin?.....	5
2 Fragen zur Anwendung: Infusion (volumetrische Infusionspumpe):	6
2.1 Besitzt die Verwendung einer Infusionspumpe Vorteile?.....	6
2.2 Welche Infusionspumpen können für die Hepalbin®-Adsorberanwendung verwendet werden?.....	6
2.3 Welche Schlauchsets können bei der Pumpeninfusion verwendet werden?.....	6
2.4 Welche Perfusionsraten sollen bei der Pumpeninfusion eingestellt werden?.....	6
3 Fragen zur Anwendung: Infusion (Schwerkraft):	7
3.1 Welche Vorteile bringt die Infusion mittels Schwerkraft?.....	7
3.2 Wie sieht der Aufbau mittels Schwerkraftinfusion für die Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers aus?.....	7
3.3 Welche Tropffrequenz entspricht einer optimalen Perfusion des Hepalbin®-Adsorbers?.....	8
4 Fragen zur Anwendung: Albumindialyse:	8
4.1 Welche Verfahren der Albumindialyse profitieren von der Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers?.....	8
4.2 Warum profitiert die Albumindialyse von der Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers?.....	8

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 2 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

5 Fragen zur Verwendung mehrerer Hepalbin®-Adsorber (Cluster) in einem Arbeitsgang:.....9

5.1 Warum kann es sinnvoll sein, mehrere Hepalbin®-Adsorber für einen Arbeitsgang zusammen zuschalten?.....9

5.2 Was ist bei der Zusammenschaltung (Clusterbildung) von Hepalbin®-Adsorbern zu beachten?.....9

6 Troubleshooting:.....10

6.1 Die Infusionspumpe unterbricht die Infusion bzw. Perfusion mit einer Druckalarmmeldung – woran kann das liegen?.....10

6.2 Wie können Luftpneumothorax im Partikelfilter vermieden werden?.....10

6.3 Wie können Luftpneumothorax im Partikelfilter entfernt werden?.....10

6.4 Wie können Luftpneumothorax im Hepalbin®-Adsorber minimiert werden?.....10

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 3 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

1 Allgemeine Fragen zum Einsatzzweck:

1.1 Wofür wird der Hepalbin®-Adsorber verwendet?

Der Hepalbin®-Adsorber entfernt die Stabilisatoren Octanoat und Acetyltryptophanat aus kommerzieller Albuminlösung. Die Entfernung der Stabilisatoren kann therapeutisch sinnvoll sein, wenn Patienten Albuminlösung als Infusion erhalten oder Albuminlösung im Dialysat zur Durchführung einer Albumindialyse benötigt wird. Die Stabilisatoren besitzen zahlreiche bekannte und unbekannte Nebenwirkungen.

1.2 Weshalb befinden sich Stabilisatoren in kommerzieller Albuminlösung?

Albumin wird aus Spenderplasma hergestellt. Um möglicherweise vorhandene Viren zu inaktivieren wird das Albumin über mehrere Stunden erhitzt. Ohne Zugabe der Stabilisatoren würde bei diesem Prozess auch das Protein Albumin denaturieren. Darüber hinaus ermöglichen die Stabilisatoren eine lange Haltbarkeit unter normalen Lagerbedingungen.

1.3 Welche Nebenwirkungen von Octanoat sind bekannt?

Octanoat hat u.a. einen schädigenden Effekt auf die Haemodynamik und verursacht eine Vasodilatation mit konsekutiver Kreislaufverschlechterung. Dieses geschieht über eine Hemmung der Catecholaminwirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, aber auch über eine Anregung des Prostaglandinstoffwechsels.

Octanoat unterhält im Leberversagen die Ausbildung des gefürchteten Leberkomas und des Hirnödems.

Eine Erklärung hierfür könnten die störenden Einflüsse auf den Energiestoffwechsel im Bereich der Formatio Retikularis, einer wichtigen Hirnstammstruktur, sein.

Folgende Wirkungen des Octanoats bei der Pathogenese des Leberkomas sind detailliert nachgewiesen:

- Hemmung des Harnstoffzyklus in der Leber durch Hemmung der Synthese von Carbamylphosphat, die zu einer Störung der Ammoniakentgiftung führt, wodurch synergistisch die Pathophysiologie der hepatischen Enzephalopathie unterhalten wird.
- Steigerung des Sauerstoffbedarfs perfundierter Organe und des ATP- Verbrauchs in den Mitochondrien im Sinne einer „Pseudoentkopplung“ der oxidativen Phosphorylierung.
- Hemmung der Volumenkontrollmechanismen und der Na-K-ATPase der Astrozyten.

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 4 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

- Steigerung des Abbaus verzweigtkettiger Aminosäuren im Skelettmuskel (nachgewiesen für Octansäurekonzentrationen ab 500 µmol/l), in der Folge Senkung der Konzentration verzweigtkettiger Aminosäuren im Plasma, gesteigerte Proteolyse in der Skelettmuskulatur und vermehrte Produktion von Ammoniak im Organismus.
- Zusätzliche Bildung von Glutamin im Gehirn durch Ansammlung und anschließenden Abbau von Octanoat.
- Wesentliche Beteiligung an der Ausbildung des Hirnödems in Form von Glutamin als Produkt des Octanoatabbaus.
- Zusätzliche Beschleunigung der Aufnahme von aromatischen Aminosäuren und Tryptophan in das Gehirn mit der Folge der Beförderung des Leberkomas.
- Hemmung der Choline- Acetyltransferase Aktivität im Nucleus Caudatus.

1.4 Welche Nebenwirkungen von Tryptophanat sind bekannt?

N-Acetyltryptophan wird in vivo rasch in Tryptophan umgewandelt. Tryptophan gilt bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen als eine pathogene Substanz bei der Entstehung des Leberkomas.

Ein Metabolit des Tryptophans, das Oxindol, wird bei Patienten im Ergebnis einer gestörten Leberfunktion in erhöhter Konzentration gemessen. Auch Oxindol besitzt neurodepressive Wirkungen und wirkt durch Interaktionen mit neuronalen spannungsabhängigen Natriumkanälen Koma-auslösend. Zusätzlich bewirkt auch Oxindol einen Blutdruckabfall.

Die Wirkung des Tryptophans wird beim Leberversagen auch dadurch verstärkt, dass spezifisch der ungebundene Anteil ansteigt; ein Effekt des gestörten Tryptophanabbaus in der Leber, der gesunkenen Albuminkonzentration im Blut und der Verdrängung des Tryptophans aus der Albuminbindung, z.B. durch Octanoat oder endogene Gifte (z.B. lipophile Gallensäuren), die in der Leber nicht ausreichend abgebaut werden. Es ist besonders der angestiegene freie Anteil, der ein verstärktes Eintreten des Tryptophans in das Gehirn über die Blut- Hirnschranke begünstigt. Hier sorgt es im Zusammenspiel mit den gleichfalls erhöhten aromatischen Aminosäuren für einen gestörten Haushalt der Catecholamine, Serotonin und ihrer Metabolite. Die Folge ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Neurotransmittern mit potentiellen Beeinträchtigungen des neuropsychiatrischen Zustands und zunehmender Somnolenz bis hin zum Koma.

1.5 Gibt es ein optimales Aufwand-Nutzen-Verhältnis bei der Stabilisatorreduktion?

In kommerzieller Albuminlösung ist das molare Verhältnis der Stabilisatoren zu Albumin >5. Die Bindungskapazität von Albumin im Blut eines gesunden Menschen entspricht einer Octanoatbeladung des Albumins < 0,3 mol/mol.

Die Stabilisatoren behindern die Transportfunktion des Albuminmoleküls. Es hat sich gezeigt, dass sich das Vermögen des Albumins, Stoffe zu binden, verbessert, wenn das molare Verhältnis von Octanoat zu Albumin unter 1 sinkt. Tryptophanat besitzt eine

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 5 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

geringere Bindungsaffinität zum Albumin und ist bei der Hepalbin®-Anwendung ab einem Octanoatgehalt von 1 mol/mol kaum noch nachweisbar.

Die Perfusion von 100 ml kommerzieller Albuminlösung (20%) durch den Hepalbin®-Adsorber kann den Octanoatgehalt unter 0,1 mol/mol senken. Diese Aussage trifft nur bei optimaler Perfusion (150 ml/h) durch den Hepalbin®-Adsorber zu. Schnellere Perfusionen sind möglich, ergeben jedoch eine geringere Octanoatabreicherung. Ein Octanoatgehalt unter 0,3 mol/mol sollte in jedem Fall angestrebt werden.

Letztendlich ist bei leberkranken Patienten jede Stabilisatorabreicherung hilfreich, da die Stabilisatoren dann die ohnehin belastete Transportfunktion des patienteneigenen Albumins nicht zusätzlich einschränken.

1.6 Welche Indikationen sprechen für die Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers bei einer Infusion von Albumin?

Humanes Serum Albumin (HSA) ist eine Fraktion des Blutplasmas und wird gegenwärtig bei Volumenmangelzuständen als Infusion eingesetzt. Durch Bindung bzw. Freisetzung von endogenen und exogenen Toxinen, therapeutischen Pharmaka, lebenswichtigen Stoffen wie Fettsäuren, Vitaminen, Hormonen u. a. übt Albumin eine Schutzfunktion für den Körper aus, indem es die freie aktive Konzentration kontrolliert und gleichzeitig ein Reservoir für den späteren Einsatz bereitstellt. Bei Lebererkrankungen wird es gleichermaßen als Infusion angewendet, zusätzlich wird es auch in der extrakorporalen Detoxikation benutzt, z. B. als Substitutionsmittel in der Plasmapherese oder als Dialysatzusatz in der Albumindialyse, bei der es die Entfernung albumingebundener Toxine des Leberversagens verstärkt.

Bei letzterer Anwendung hat sich herausgestellt, dass Zusatzstoffe, die dem Arzneimittel HSA während der Produktion vor der Pasteurisierung (Hitzevirusinaktivierung) zur Thermostabilitätssteigerung zugesetzt werden und anschließend im Präparat verbleiben, die Effektivität des Albumins zur Bindung von Toxinen (z. B. toxischen Gallensäuren) wesentlich einschränken. Diese Zusatzstoffe sind Octanoat und N-Acetyltryptophanat. Bei Lebererkrankungen sind beide Substanzen dafür bekannt, die Ausbildung eines Leberkomas zu befördern. Natives Albumin enthält ursprünglich kein Octanoat und kein N-Acetyltryptophanat.

Wird Albumin über den Hepalbin®-Adsorber infundiert, ergeben sich für den Patienten gegenüber der herkömmlichen Albumininfusion wichtige Vorteile. Octanoat und N-Acetyltryptophanat werden signifikant entfernt, was bei folgenden Indikationen besonders bedeutungsvoll ist:

1. primärer und sekundärer Albuminmangel
2. Ascitisparacentese
3. Spontan Bakterielle Peritonitis
4. Hepatorenales Syndrom

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 6 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

2 Fragen zur Anwendung: Infusion (volumetrische Infusionspumpe):

2.1 Besitzt die Verwendung einer Infusionspumpe Vorteile?

Bei Verwendung einer volumetrischen Infusionspumpe ist sichergestellt, dass der Hepalbin[®]-Adsorber kontinuierlich gleichbleibend perfundiert wird. Dies geschieht auch dann, wenn es infolge von Positionsänderungen zu Druckschwankungen und infolge von Konzentrationsänderungen in der Infusionslösung zu Viskositätsverschiebungen kommt. Darüber hinaus besitzt eine volumetrische Infusionspumpe Sicherheitsfunktionen wie Luftdetektion und Druckalarm.

Bei Zusammenschaltung mehrerer Hepalbin[®]-Adsorber kommt es ohne Unterstützung einer Pumpe nicht zu einer akzeptablen Durchflussrate.

2.2 Welche Infusionspumpen können für die Hepalbin[®]-Adsorberanwendung verwendet werden?

Im Prinzip können alle zugelassen Medizinprodukte zur intravenösen Infusion verwendet werden. Wichtig ist, dass die gewählte Kombination aus Infusionspumpe und Schlauchset kompatibel ist. Auskunft hierüber erhält man beim Hersteller der Infusionspumpe. Des Weiteren muss das Schlauchset zum Anschluss an den Hepalbin[®]-Adsorber über einen männlichen Luer-Lock-Verbinder verfügen (diese Verbindung stellt den Standard dar). Die Infusionspumpe sollte einen Förderbereich besitzen, der für die Perfusion des Hepalbin[®]-Adsorbersystems optimal ist. Ein einzelner Hepalbin[®]-Adsorber wird optimaler Weise mit 150 ml/h perfundiert. Bei gleichzeitiger Durchströmung mehrerer Hepalbin[®]-Adsorber sollte die Anzahl der Adsorber mit 150 ml/h multipliziert werden, unabhängig davon, ob sie in Reihe oder parallel geschaltet sind.

2.3 Welche Schlauchsets können bei der Pumpeninfusion verwendet werden?

Auskunft hierüber erhält man beim Pumpenhersteller. Das verwendete Schlauchsystem muss kompatibel zur gewählten Infusionspumpe sein!

2.4 Welche Perfusionsraten sollen bei der Pumpeninfusion eingestellt werden?

Bei Verwendung eines Hepalbin[®]-Adsorbers können sehr gute Ergebnisse von unter 0,1 mol/mol Octanoat zu Albumin mit einer Perfusionsrate von 150 ml/h erzielt werden. Bei

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 7 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

Zusammenschaltung mehrerer Hepalbin®-Adsorber werden vergleichbare Ergebnisse erzielt, wenn für sich die gewählte Perfusionsrate aus der Anzahl der Adsorber multipliziert mit 150 ml/h ergibt. Diese Aussage gilt für Reihenschaltung und für parallel geschaltete Adsorber zugleich. In Bezug zur Abreicherungsleistung ist es unerheblich, ob die Adsorber in Reihe oder parallel angeordnet sind.

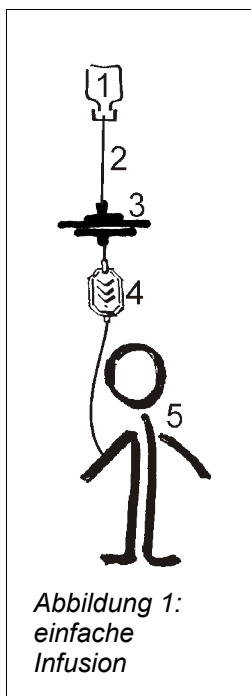
Zur Zeiteinsparung kann es notwendig sein, die Perfusion zu beschleunigen. Der Vorteil der Zeitersparnis wird jedoch durch eine verminderte Stabilisatorabreicherung erkauft. Es wird empfohlen, dass Octanoatgehalte unter 0,3 mol/mol (Octanoat/Albumin-Ratio) erreicht werden.

3 Fragen zur Anwendung: Infusion (Schwerkraft):

3.1 Welche Vorteile bringt die Infusion mittels Schwerkraft?

Der hauptsächliche Vorteil besteht in dem geringeren Geräteaufwand. Zur Durchströmung eines Hepalbin®-Adsorbers ist die Verwendung eines üblichen Tropfständers ausreichend, wenn ein Höhenunterschied von einem Meter (oder mehr) zwischen Ein- und Auslauf des Infusionssystems gegeben ist.

3.2 Wie sieht der Aufbau mittels Schwerkraftinfusion für die Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers aus?



- 1: HA-Infusionslösung 20% (bzw. Vor- und Nachspüllösung: isotonische NaCl-Infusionslösung 0,9%)
- 2: Infusionssystem ohne Infusionspumpe
- 3: Hepalbin-Adsorber
- 4: RoweFil 48 (Partikelfilter)
- 5: venöser Patientenzugang

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 8 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

3.3 Welche Tropffrequenz entspricht einer optimalen Perfusion des Hepalbin®-Adsorbers?

Ein Tropfen pro Sekunde in der Tropfkammer herkömmlicher Infusionsbestecke entspricht der optimalen Perfusion des Hepalbin®-Adsorbers von 150 bis 200 ml/h.

4 Fragen zur Anwendung: Albumindialyse:

4.1 Welche Verfahren der Albumindialyse profitieren von der Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers?

Bekanntere Verfahren der Albumindialyse, welchen Albumin im Dialysat zugesetzt wird, sind SPAD (Single Pass Albumin Dialysis) und MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System). Beiden Anwendungen ist gemein, dass die Transportfunktion des Albumins zur Toxinrentfernung genutzt wird. Die Überladung von Albuminmolekülen mit Stabilisatoren führt zu einer Minderung der Transportfähigkeit des albuminhaltigen Dialysats. Dies ist bei kommerziell erhältlichen Albuminpräparaten standardmäßig der Fall. Bei MARS® werden zudem die eingesetzten Adsorber schon vor Behandlungsbeginn mit den Stabilisatoren belastet. Es gelangen aber auch Stabilisatormoleküle über die Dialysatormembran in den leberkranken Patienten. Dies trifft für SPAD und MARS® gleichermaßen zu.

Wird bei der Albumindialyse dem Dialysat stabilisatorfreies Albumin zugeführt, bleiben die vorgenannten negativen Folgen aus. Der Hepalbin®-Adsorber ermöglicht die Verwendung von stabilisatorfreiem Albumin zur Albumindialyse.

4.2 Warum profitiert die Albumindialyse von der Anwendung des Hepalbin®-Adsorbers?

Die Überladung der Albuminmoleküle durch Stabilisatoren führt zu einer Minderung der Transportfähigkeit von Albumin im Dialysat und zur Vorbelastung eingesetzter Adsorber (z.B. bei MARS®). Darüber hinaus gelangen die Stabilisatormoleküle über die Dialysatormembran in den leberkranken Patienten. Die hohe Affinität der Stabilisatoren zum Albumin und die mehrfache Absättigung kommerzieller Albuminlösung mit Stabilisatoren führt dann zu Störungen der Transportfunktion des patienteneigenen Albumins. Leberkranke Patienten sind nur sehr eingeschränkt in der Lage, Octanoat und Tryptophanat abzubauen. Die Medikamentendosierung wird erschwert, weil freie Wirkstoffkonzentrationen durch die geminderte Albuminbindung steigen.

Wird dem Dialysat stabilisatorfreies Albumin zugeführt, bleiben die vorgenannten negativen Folgen aus.

Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 9 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

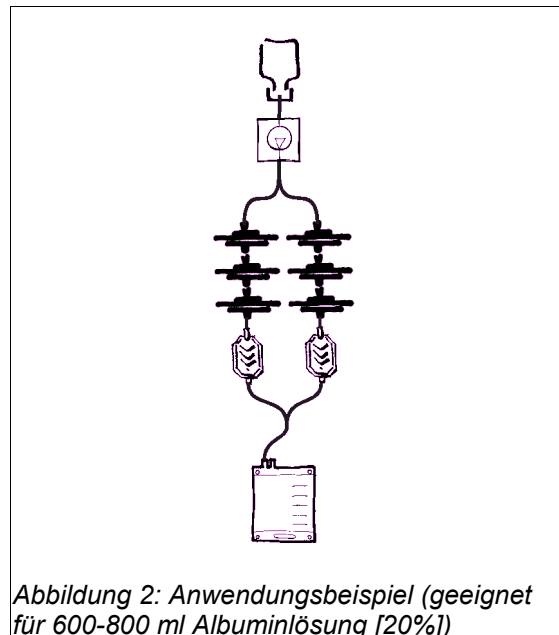
5 Fragen zur Verwendung mehrerer Hepalbin[®]-Adsorber (Cluster) in einem Arbeitsgang:

5.1 Warum kann es sinnvoll sein, mehrere Hepalbin[®]-Adsorber für einen Arbeitsgang zusammen zuschalten?

Insbesondere die Vorbehandlung von Albumin für die Albumindialyse erfordert die Stabilisatorentfernung von mehr als 100 ml Albuminlösung (20%). Hier ist die Stabilisatorentfernung in einem Arbeitsgang sinnvoll, da Zeit und Schlauchmaterialien gespart werden können.

5.2 Was ist bei der Zusammenschaltung (Clusterbildung) von Hepalbin[®]-Adsorbern zu beachten?

- Die Schaltung mehrerer Adsorber in Reihe vergrößert den resultierenden Durchflußwiderstand. Der Druck vor den Adsorbern im Schlauchsystem steigt an.
- Bei Parallelschaltung von 2 Hepalbin[®]-Adsorbern halbiert sich der Durchflusswiderstand und somit der resultierende Gegendruck.
- Hinter jeder Adsorberreihe ist ein Partikelfilter zu schalten!
- Unter Berücksichtigung der Faustregel "Anzahl der Adsorber \times 150 ml/h" (zur Erzielung optimaler Ergebnisse) ist die Parallelschaltung bei einer erforderlichen Adsorberzahl > 4 empfehlenswert. Um zwei identische Durchflusswiderstände zu erhalten, muss die Anzahl der parallel geschalteten Adsorberreihen identisch sein. Entsprechend dieser Logik sollte eine Anwendung von 5 Adsorbern in einem Cluster vermieden werden. Nach 4 Adsorbern in Reihe käme ein Cluster bestehend aus zwei parallel geschalteten 3er-Reihen (siehe Abbildung) – also insgesamt 6 Adsorbern in Frage.



Albutec GmbH	Standard Operation Procedure Form SOPF 6-5	Seite: 10 von 10
		Stand: 11/2008
	FAQ Hepalbin-Adsorber	Revision: 00

6 Troubleshooting:

6.1 Die Infusionspumpe unterbricht die Infusion bzw. Perfusion mit einer Druckalarmmeldung – woran kann das liegen?

- Es befindet sich Luft im Partikelfilter, welche die effektive Filteroberfläche mindert.
- Das Schlauchsystem ist geknickt oder eingeklemmt.
- Eine Klemme am Schlauchsystem ist geschlossen.
- Die Ableitung (z.B. der Patientenzugang) des Schlauchsystems ist verschlossen.

6.2 Wie können Lufteinschlüsse im Partikelfilter vermieden werden?

Der Partikelfilter besitzt vor der eigentlichen Filtermembran eine Öffnung zur Entlüftung. Bei Unterdruck kann es passieren, dass über die Entlüftung Luft in den Partikelfilter gelangt. Unterdruck kann vermieden werden, indem eine Klemme während eines Stopps (z.B. beim Flaschenwechsel) hinter dem Partikelfilter gesetzt wird. Überdies ist beim Befüllen des Leitungssystems darauf zu achten, dass die Entlüftungsöffnung oben ist. Hier verdrängt die einströmende Lösung die Luft aus dem Partikelfilter.

6.3 Wie können Lufteinschlüsse im Partikelfilter entfernt werden?

Der Partikelfilter besitzt vor der eigentlichen Filtermembran eine Öffnung zur Entlüftung. Durch den Perfusions- bzw. Infusionsvorgang bildet sich vor der Filtermembran ein Überdruck aus. Sobald Lufteinschlüsse bzw. Luftblasen Zugang zur Entlüftungsöffnung haben, können sie über diese entweichen. Der Partikelfilter ist dabei derart auszurichten, dass die Entlüftungsöffnung oben ist.

6.4 Wie können Lufteinschlüsse im Hepalbin®-Adsorber minimiert werden?

Es hat sich gezeigt, dass sich ein einzelner Hepalbin®-Adsorber besonders blasenfrei füllen lässt, indem er beim Füllvorgang waagrecht gehalten wird. Nachdem der Leerraum im Einlassbereich des Adsorbers mit Spüllösung gefüllt ist, sollte er senkrecht "upside down" von unten nach oben weiter befüllt werden.

Beim Füllen von Adsorbercluster ist diese Vorgehensweise nicht möglich. Hier ist von Anfang an senkrecht "upside down" von unten nach oben zu füllen, wobei eine leichte Schiefelage von bis zu 5° hilfreich ist.