

Hepalbin-Adsorber

und Albumin funktioniert



Senkung der Gefahr der Akkumulation von Octanoat und Tryptophan bei Patienten mit Leberschäden



Bessere Therapie durch erhebliche Steigerung der Albuminbindungskapazität



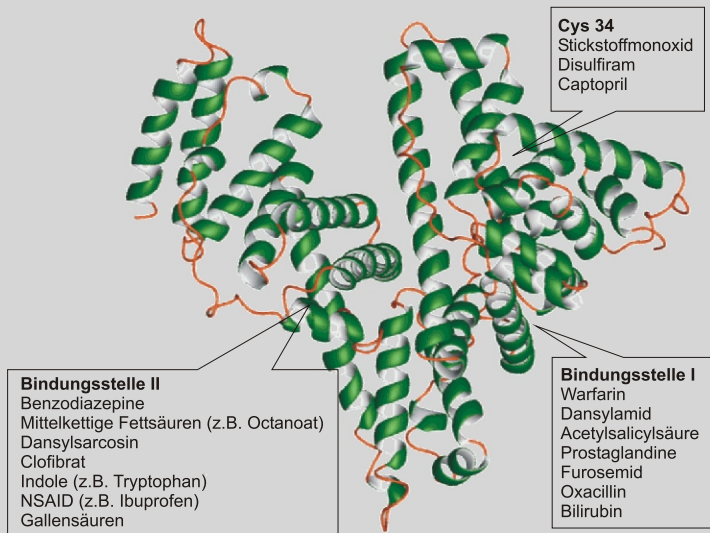
Weltweit erste Technologie zur bettseitigen Entfernung von Konservierungsstoffen aus Humanem Serum Albumin

Humanalbumin – Eine Säule bei der Behandlung schwerer Lebererkrankungen

Humanes Serum Albumin wird in den Leberzellen gebildet und stellt das bedeutendste Transportmolekül im menschlichen Organismus dar. Schwere Lebererkrankungen gehen oft mit einem erheblichen Albuminmangel im Blut einher, der zusammen mit einer gleichfalls beobachteten Vasodilatation besonders im Splanchnikusgebiet zu den bei Leberversagen auftretenden Kreislaufstörungen beiträgt.

Humanalbumin wird bei schweren Lebererkrankungen (verbunden mit Blutdruckabfall und sekundären Nierenfunktionsstörungen) eingesetzt um die Durchblutung der Nieren und anderer lebenswichtiger Organe aufrechtzuerhalten.

Aktuelle Forschungsergebnisse belegen, dass neben der Verbesserung des intravasalen Volumens durch Albumin auch die Vasodilatation direkt behandelt werden kann, wenn es gelingt, die Bindungs- und Transporteigenschaften des Albumins im Patienten zu verbessern. Diese lassen sich durch die Bestimmung der so genannten Albuminbindungskapazität (ABiC) quantitativ beschreiben.



Die Grenzen verfügbarer Humanalbuminpräparate

Das von Blutspendern gewonnene Albumin muss im Produktionsprozess mit Konservierungstoffen (Stabilisatoren) versetzt werden, damit es während der Virusinaktivierung und der Lagerung stabil bleibt. Dabei kommt die mittelkettige Fettsäure Octanoat, meistens in Kombination mit N-Acetyltryptophan, einem Vorläufer des Tryptophans, zur Anwendung.

Der Mechanismus der Konservierung beruht darauf, dass diese Stoffe die Benzodiazepinbindungsstelle des Albumins besetzen und damit zu einer Konformationsänderung des Albuminmoleküls mit z.B. verbesserter Wärmebeständigkeit führen.

Beide Stabilisatoren werden bei normaler Leberfunktion problemlos abgebaut. Bei schweren Einschränkungen der Entgiftungsleistung der Leber kommt es allerdings zur Ansammlung im Blut und da Octanoat wie auch N-Acetyltryptophan selbst zu den Komplikationen des Leberversagens beitragen können, werden damit die Ausbildung bzw. Vertiefung einer hepatischen Enzephalopathie bis hin zum Leberkoma sowie die Verstärkung der Vasodilatation begünstigt.

Octanoat

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. (1)

Octanoat unterhält im Leberversagen die Ausbildung des gefürchteten Leberkomas und des Hirnödems. (2), (3), (4)

Eine Erklärung hierfür könnten die störenden Einflüsse auf den Energiestoffwechsel im Bereich der Formatio Retikularis, einer wichtigen Hirnstammstruktur, sein. (5)

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. (6), (7)
- Steigerung des Sauerstoffbedarfs perfundierter Organe und des ATP-Verbrauchs in den Mitochondrien im Sinne einer „Pseudoentkopplung“ der oxidativen Phosphorylierung. (8), (9)
- Hemmung der Volumenkontrollmechanismen und der Na-K-ATPase der Astrozyten. (10)
- Steigerung des Abbaus verzweigtkettiger Aminosäuren im Skelettmuskel (nachgewiesen für Octansäurekonzentrationen ab 500 $\mu\text{mol/l}$), in der Folge Senkung der Konzentration verzweigtkettiger Aminosäuren im Plasma, gesteigerte Proteolyse in der Skelettmuskulatur und vermehrte Produktion von Ammoniak im Organismus. (11), (12), (13), (14)
- Zusätzliche Bildung von Glutamin im Gehirn durch Ansammlung und anschließenden Abbau von Octanoat. (15), (16)
- Wesentliche Beteiligung an der Ausbildung des Hirnödems in Form von Glutamin als Produkt des Octanoatabbaus. (17), (18), (19)
- Zusätzliche Beschleunigung der Aufnahme von aromatischen Aminosäuren und Tryptophan in das Gehirn mit der Folge der Beförderung des Leberkomas. (20), (21)
- Hemmung der Choline-Acetyltransferase Aktivität im Nucleus Caudatus. (22)

N-Acetyltryptophan

N-Acetyltryptophan wird in vivo rasch in Tryptophan umgewandelt. (23), (24), (25), (26)

Tryptophan gilt bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen als eine pathogene Substanz bei der Entstehung des Leberkomas. (27), (28)

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. (29), (30), (31)

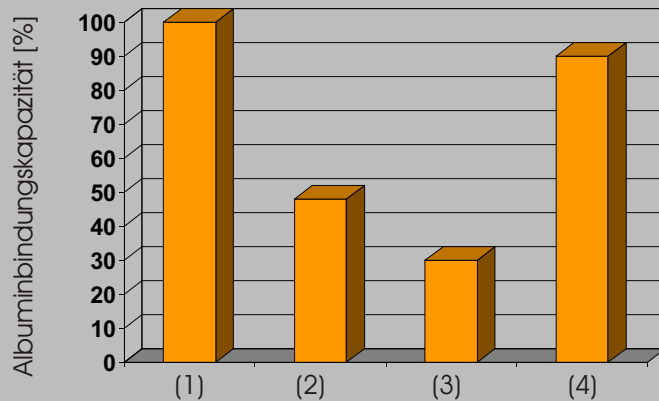
Zusätzlich bewirkt auch Oxindol einen Blutdruckabfall.

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. (32), (33)

Es ist besonders der angestiegene freie Anteil, der ein verstärktes Eintreten des Tryptophans in das Gehirn über die Blut-Hirnschranke begünstigt. (34) Hier sorgt es im Zusammenspiel mit den gleichfalls erhöhten aromatischen Aminosäuren für einen gestörten Haushalt der Catecholamine, Serotonin und ihrer Metabolite. (35), (36)

Die Folge ist ein gestörtes Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Neurotransmittern mit potentiellen Beeinträchtigungen des neuropsychiatrischen Zustands und zunehmender Somnolenz bis hin zum Koma. (37), (38), (39), (40), (41)

Natives Albumin enthält ursprünglich kein Octanoat und auch kein N-Acetyltryptophan. Der Überschuss, in dem diese Moleküle dem Humanalbumin zugeführt werden müssen, führt u. a. zu einer Paralyse der Benzodiazepinbindungsstelle (Sudlow II). Untersuchungen ergaben, dass die Albuminbindungskapazität (ABIC) der kommerziell erhältlichen Humanalbumin-Lösungen durch die Zugabe von Stabilisatoren auf 30-40% reduziert ist. Eine Verbesserung der Bindungseigenschaften des Patientenalbumins ist damit für diese Bindungsstelle durch käufliche Präparate noch nicht möglich, es besteht sogar die Gefahr der Verdrängung toxischer Metabolite, z. B. Gallensäuren, aus der Albuminbindung. (42), (43)
Der freie Anteil von Toxinen und damit deren toxische Wirkung wird durch eine Verdrängung aus der Albuminbindung erhöht. (44)



Bindungseigenschaften verschiedener Albuminproben

- (1) physiologisch
- (2) bei Leberversagen
- (3) kommerzielles Albuminpräparat
- (4) nach Hepalbin-Anwendung

Lösung/Ergebnisse

Die Albutec GmbH ermöglicht mit einem neuen CE-zertifizierten Medizinprodukt, dem Hepalbin-Adsorber, die „bettseitige“ Entfernung der Stabilisatoren und stellt somit ein Produkt zur Verfügung, welches den Konflikt zwischen Stabilisationsnotwendigkeit und eingeschränkter Bindungseigenschaft auflöst. Nach dem bisherigen Stand der Technik war eine unkomplizierte „Deligandisierung“ zur Anwendung am Patienten nicht möglich, da insbesondere der Ligand Octanoat eine sehr starke Bindung mit dem Albumin eingeht.

Durch Messungen der Konzentration von Octanoat und N-Acetyltryptophan in herkömmlichen pharmazeutischen Albuminlösungen vor und nach der Passage des Hepalbin-Adsorbers wurde die signifikante Abreicherung nachgewiesen. Dabei wurde einerseits die Menge der entfernten Stabilisatoren sowie andererseits die Reduktion des molaren Verhältnisses von Octanoat und N-Acetyltryptophan zum Albumin bestimmt. Die initiale Menge von ca. 1600 μmol Octanoat in 100 ml 20%iger Humanalbumin-Lösung wurde auf durchschnittlich 8,7 μmol (Abreicherung auf 6 Tausendstel) und das Verhältnis Octanoat/Albumin (mol/mol) von 5,3 auf 0,029 reduziert. Ausgehend von der gleichen initialen Menge wurde N-Acetyltryptophan auf < 10 μmol (unter der Nachweisgrenze) und das Verhältnis N-Acetyltryptophan/Albumin (mol/mol) von 5,3 auf < 0,033 reduziert. Messungen der Bindungseigenschaften ergaben, dass die durch Zugabe von Stabilisatoren deutlich eingeschränkte Albuminbindungskapazität (30-40%) in den kommerziell erhältlichen Humanalbumin-Lösungen nach Passage des Hepalbin-Adsorbers auf nahezu physiologische Werte (>95%) gesteigert werden konnte. Demzufolge hat eine Infusion mit 1g deligandisiertem Albumin eine vergleichbare Bindungsfähigkeit wie eine Infusion mit 3g einer herkömmlichen Albuminpräparation.

In Anbetracht der erheblichen, in der Literatur belegten Nebenwirkungen von Octanoat und N-Acetyltryptophan für Patienten mit Lebererkrankungen und der ebenfalls belegten Bioverträglichkeit des Produkts stellt nach medizinischer Risiko/Nutzen Analyse das Medizinprodukt Hepalbin-Adsorber einen erheblichen Vorteil in der Behandlung von Patienten mit Lebererkrankungen dar.



- (1) Kristev, A. Mitkov, D., Lukanov, J. "Effects of the medium chain octanoic fatty acid on the contractile activity of vascular smooth muscle tissues". *Folia Medica (Plovdiv)* 1 (1992): 12-18.
- (2) Zieve, L. "Pathogenesis of hepatic coma". *Arch. Intern. Med.* 118 (1966): 211-223.
- (3) Zieve, L. "Role of synergism in the pathogenesis of hepatic encephalopathy". *Hepatic encephalopathy in chronic liver failure*. New York: Plenum Publishing Corp., 1984: 15-23.
- (4) Zieve, F.J., Zieve L., Doizaki, W.M., Gilsdorf, R.B. "Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma: Implications for hepatic coma". *J. Pharm. Exp. Ther.* 191 (1974): 10-16.
- (5) McCandless D.W. "Octanoic acid-induced coma and reticular formation energy metabolism". *Brain Res.* 335 (1985): 131-137.
- (6) Mitkov, D. "Influence of fatty acids on the detoxication of ammonium in the liver: implications for hepatic encephalopathy". *Advances in Ammonia Metabolism and Hepatic Encephalopathy*. Hg. P.B. Soeters. Amsterdam: Elsevier, 1988. 103- 110.
- (7) Zieve, L., Derr, R.F. "Methanilol and fatty acids depress urea synthesis by the isolated perfused rat liver". *Gastroenterology* 80 (1981): 1355.
- (8) Parker, W.D., Jr., Haas, R., Stumpf, D.A., Eguren, L.A. "Effects of octanoate on rat brain and liver mitochondria". *Neurology* 33 (1983): 1374-1377.
- (9) Wojtczak, L., Schoenfeld, P. "Effect of fatty acids on energy coupling processes in mitochondria". *Biochim. Biophys. Acta* 1183 (1993): 41-57.
- (10) Olson, J.E., Holtzman, D., Sankar, R., Lawson, C., Rosenberg, R. "gOctanoic acid inhibits astrocyte volume control: implications for cerebral edema in Reye's syndrome". *J. Neurochem.* 52 (1989): 1197-1202.
- (11) Mitkov, D. "The role of the octanoic fatty acid in the pathogenesis of the metabolic alkalosis in experimental liver failure". *Folia Medica (Plovdiv)* 35 (1993): 23-27.
- (12) Paul, H.S., Adibi, S.A. "Mechanism of increased conversion of branched chain keto acid dehydrogenase from inactive to active form by a medium chain fatty acid (octanoate) in skeletal muscle". *J. Biol. Chem.* 267 (1992): 11208-11214.
- (13) Paul, H.S., Adibi, S.A. "Leucin degradation and protein turnover in clofibrate-induced muscle protein degradation in rats". *J. Clin. Invest.* 65 (1980): 1285-1293.
- (14) Vazquez, J.A., Paul, H.S., Adibi, S.A. "Regulation of leucine catabolism by caloric sources. Role of glucose and lipid in nitrogen sparing during nitrogen deprivation". *J. Clin. Invest.* 82 (1988): 1606-1613.
- (15) Kuge, Y., Yojima, K., Kawashima, H., Yamazaki, H., Hashimoto, N., Miyake, Y. "Brain uptake and metabolism of [1-14C]octanoate in rats: Pharmacokinetic basis for its application as a radiopharmaceutical for studying brain fatty acid metabolism". *Ann. Nucl. Med.* 9 (1995): 137-142.
- (16) Rowley, H., Collins, R.C., [1-14C]Octanoate: a fast functional marker of brain activity". *Brain Res.* 335 (1985): 326-329.
- (17) Blei, A.T. "Fulminant hepatic failure". *Liver Disease: Diagnosis and management*. Hg.: B.R. Bacon und A.M. DiBisceglie. New York: Churchill Livingstone, 2000: 282-293.
- (18) Blei, A.T., Olafsson, S., Therrien, G., Butterworth, R.F. "Ammonia-induced brain edema and intracranial hypertension in rats after portocaval anastomosis". *Hepatology* 19 (1994): 1437-1444.
- (19) Norenberg, M.D., Bender, A.S. "Astrocyte swelling in liver failure: role of glutamine and benzodiazepines". *Acta Neurochir. Suppl.* 60 (1994): 24-27.
- (20) James, J.H., Ziparo, V., Jeppsson, B., Fischer, J.E. "Hyperammonaemia, plasma amino acid imbalance, and blood-brain amino acid transport: a unified theory of portal systemic encephalopathy". *Lancet* 2 (1979): 772-775.
- (21) Strom, R., Cardelli-Cangiano, P., Fiori, A., Ceci, F., Rossi Fanelli, F., Cangiano, C. "Ammonia, methylmercaptan, and blood-brain transport of amino acids". *Advances in hepatic encephalopathy and urea cycle diseases*. Basel: Karger, 1984: 273-289.
- (22) Yaeko Ninomiya and Yukihiko Kayam: Inhibition of Choline Acetyltransferase Activity by Serum Albumin Modified with Octanoic Acid and Other Fatty Acids: *Neurochemical Research* 23; 10; (1998): 1303- 1311.
- (23) Endo, Y. "In vivo deacetylation of N-acetyl amino acids by kidney acylases in mice and rats". *Biochim. Biophys. Acta* 628 (1980): 13-18.
- (24) Fujita, Y., Anzai, M., Inui, M., Nishimoto, T., Inoue, G. "Utilization of N-acetyl-Ltryptophan given intravenously to unrestrained adult rats". *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 26 (1980): 381-388.
- (25) Rose, W.C., Coon, M.J., Lambert, G.F. "The amino acid requirements of man. VIII. The metabolic availability of the optical isomers of acetyltryptophan". *J. Biol. Chem.* 212 (1955): 201-205.
- (26) Wegmann, H., Curtius, H.C., Gitzelmann, R., Offen, A. "Nutritive value of Nacetyl-L-tryptophan in man". *Helv. Paediat. Acta* 34 (1979): 497-508.
- (27) Ono, J., Hutson, D.G., Dombro, R.S., Levi, J.U., Livingstone, A., Zeppa, R. "Tryptophan and hepatic coma". *Gastroenterology* 74 (1978): 196-200.
- (28) Knell, A.J., Davidson, A.R., Williams, R., Kantamaneni, B.D., Curzon, G. "Dopamine and serotonin metabolism in hepatic encephalopathy". *Brit. Med. J.* 1 (1974): 549-551.
- (29) Carpenedo, R., Mannaioni, G., Moroni, F. "Oxindole, a sedative tryptophan metabolite, accumulates in blood and brain of rats with acute hepatic failure". *J. Neurochem.* 70 (1998): 1998-2003.
- (30) Mannaioni, G., Carpenedo, R., Corradetti, R., Carla, V., Venturini, I., Baraldi, M., Zeneroli, M.L., Moroni, F. "Tryptophan metabolism and hepatic encephalopathy. Studies on the sedative properties of oxindole". *Adv. Exp. Med. Biol.* 467 (1999): 155-167.
- (31) Moroni, F., Carpenedo, R., Venturini, I., Baraldi, M., Zeneroli, M.L. "Oxindole in the pathogenesis of hepatic encephalopathy". *Lancet* 351 (1998): 1861.
- (32) Kragh-Hansen, U. "Octanoate binding to the indole- and benzodiazepine-binding region of human serum albumin". *Biochem. J.* 273 (1991): 641-644.
- (33) Tavares-Almeida, I., Gulyassy, P.F., Depner, T.A., Jarrard, E.A. "Aromatic amino acid metabolites as potential protein binding inhibitors in human uremic plasma". *Biochem. Pharmacol.* 34 (1985): 2431-2438.
- (34) Takada, A., Grisa, M., Diksic, M., Gjedde, A., Yamamoto, Y.L. "Rapid steadystate analysis of blood-brain transfer of L-Trp in rat, with special reference to the plasma protein binding". *Neurochem. Int.* 23 (1993): 351-359.
- (35) Al Mardini, H., Harrison, E.J., Ince, P.G., Bartlett, K., Record, C.O. "Brain indoles in human hepatic encephalopathy". *Hepatology* 17 (1993): 1033-1040.
- (36) Borg, J., Warter, J.M., Schlienger, J.L., Imler, M., Marescaux, C., Mack, G. "Neurotransmitter modifications in human cerebrospinal fluid and serum during hepatic encephalopathy". *J. Neurol. Sci.* 57 (1982): 343-356.
- (37) Bergeron, M., Reader, T.A., Butterworth, R.F. "Early changes of serotonin turnover in brain following portocaval anastomosis: relation to altered sleep patterns and diurnal rhythms?" *Progress in Hepatic Encephalopathy and Metabolic Nitrogen Exchange*. Hg.: F. Bengtsson. Boca Raton: CRC Press, 1991: 219-232.
- (38) Fernstrom, J.D., Wurtman, R.J. "Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids". *Science* 178 (1972): 414-416.
- (39) Hamon, M., Bourgoin, S., Morot-Gaudry, Y., Hery, F., Glowinski, J. "Role of active transport of tryptophan in the control of 5-hydroxytryptamine biosynthesis". *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 11 (1974): 153-162.
- (40) Hartmann, E., Spinweber, C.L. "Sleep induced by L-tryptophan". *J. Nerv. Ment. Dis.* 167 (1979): 497-499.
- (41) Hoernagl, H., Lochs, H., Kleinberger, G., Hackl, J.M., Hammerle, A.F., Binder, H., Wewalka, F. "Plasma catecholamines in hepatic coma and liver cirrhosis: Role of octopamine". *Klin. Wschr.* 59 (1981): 1159-1164.
- (42) Noctor, T.A.G., Wainer, I. W., Hage, D.S. "Allosteric and competitive displacement of drugs from human serum albumin by octanoic acid, as revealed by high-performance liquid affinity chromatography, on a human serum albuminbased stationary phase". *J. Chromatogr.* 577 (1992): 305-315.
- (43) Takikawa, H., Sugiyama, Y., Hanano, M., Kurita, M., Yoshida, H., Sugimoto, T. "A novel binding site for bile acids on human serum albumin". *Biochim. Biophys. Acta* 926 (1987): 145-153.
- (44) Takada, A., Grisa, M., Diksic, M., Gjedde, A., Yamamoto, Y.L. "Rapid steadystate analysis of blood-brain transfer of L-Trp in rat, with special reference to the plasma protein binding". *Neurochem. Int.* 23 (1993): 351-359.



LBUTE GmbH

Albutec GmbH
Schillingallee 68
18057 Rostock
Germany

www.albutec.de
info@albutec.de

Fon: +49-381-12165871
Fax: +49-381-12165877

