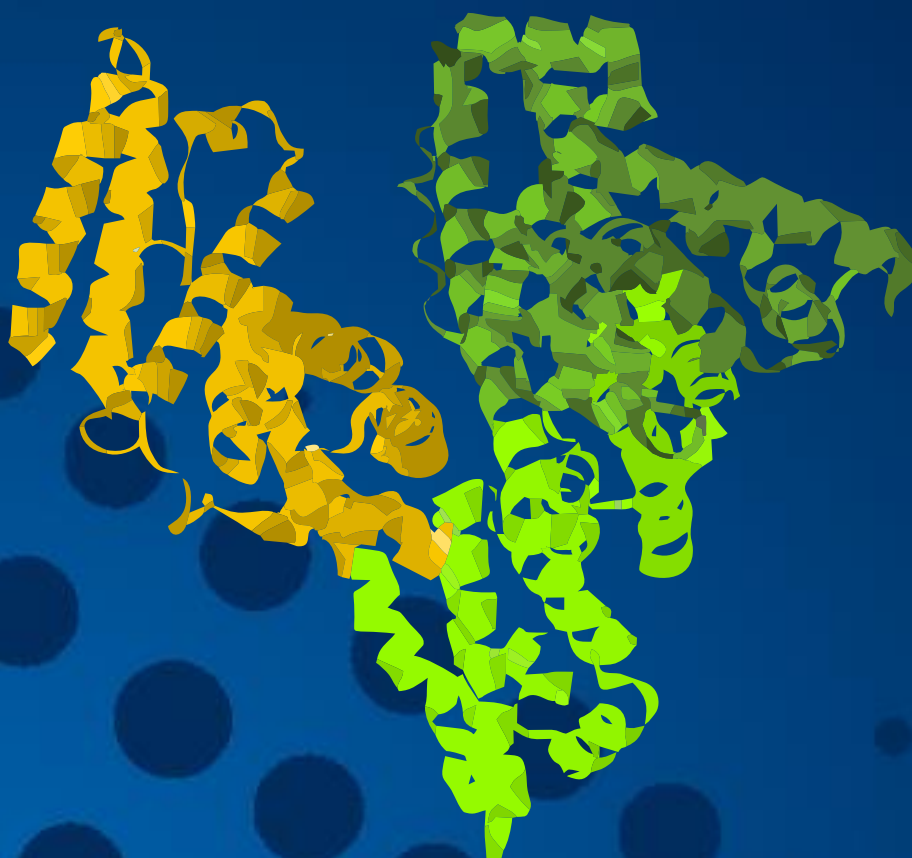




MedInnovation
Advanced Albumin Research



**Analyse der funktionalen Charakteristika
des Serumalbumins**

Prinzip - Albumin

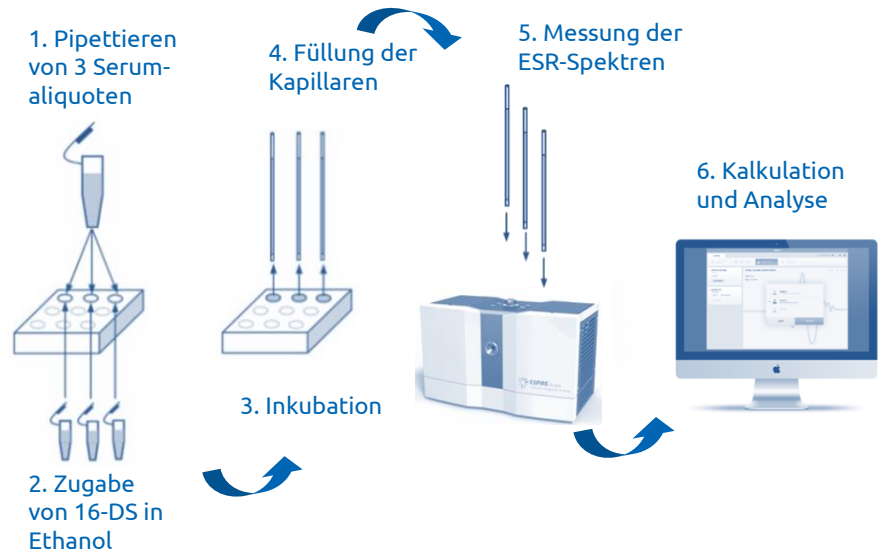
Albumin ist das häufigste Protein im humanen Serum. Es wird in der Leber synthetisiert und hat eine Halbwertszeit im Serum von ca. 19 Tagen.

Seine Hauptaufgabe ist der Transport einer Vielzahl hydrophober Substanzen wie Fettsäuren, Stoffwechselprodukte oder Medikamente [1].

Außerdem ist es für die Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes im Blut verantwortlich und trägt zur Pufferkapazität des Blutes bei.

Es sind sieben Bindungsstellen für langkettige Fettsäuren bekannt [2], drei mit hoher und vier mit niedrigerer Bindungsaffinität [3]. Die Bindungsstellen mit hoher Affinität werden als lange und schmale Taschen beschrieben, wogegen die niedrigaffinen kürzer und weiter sind [2].

In den letzten Jahren wurden Biomarker mit niedrigem Molekulargewicht, gebunden an Transportproteine des Serums wie Albumin, intensiv untersucht, um ihren Nutzen zur frühen Diagnose von Erkrankungen zu prüfen [4, 5, 6].

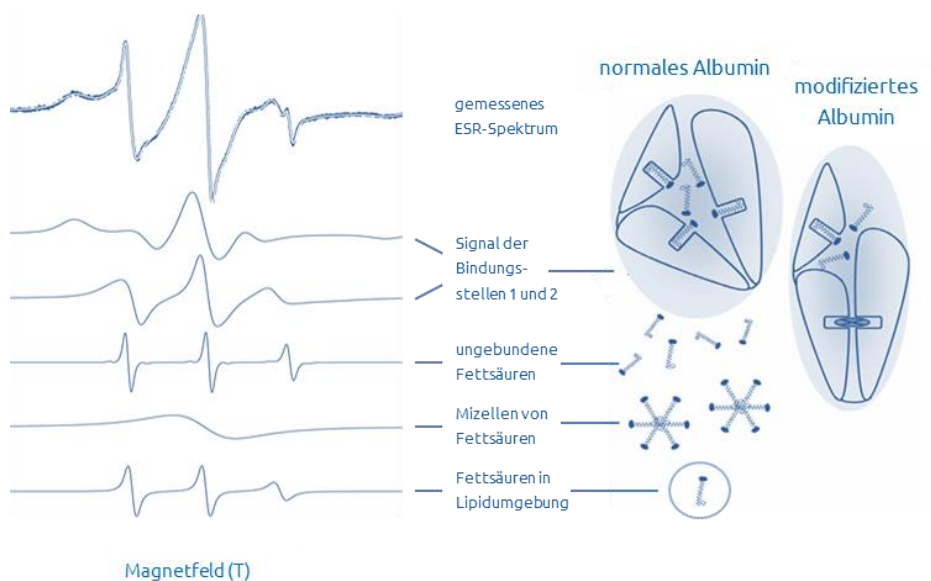


ESR Technologie

Der Albumin-Funktionstest untersucht die Konformationsmobilität des Albuminmoleküls mit Hilfe der Elektronenspinresonanz. Diese Plattform-Technologie beinhaltet Module für verschiedene Krankheitsbilder.

Dabei werden drei unterschiedliche Serumalbuminlösungen mit steigenden Konzentrationen an Ethanol und spinmarkierter Fettsäure (16-DS) untersucht. Diese simulieren die Ladungs-, Transport- und Entladungsbedingungen in vitro [7, 8]. Durch Zugabe einer spinmarkierten Fettsäure können Bindungsstellen des Albuminmoleküls untersucht werden.

Die Simulation der ESR-Spektren erlaubt die Berechnung von Bindungskonstanten, Bindungskapazitäten und biophysikalischen Parametern der beiden Bindungsgruppen für die drei verschiedenen Serumalbuminlösungen. Mit Hilfe dieser Parameter können die Transportparameter (BE = Bindungseffizienz, RTQ = reale Transportqualität, DTE = Detoxifikationseffizienz) berechnet werden.





- anwendbar im Routinelabor – einfach im Gebrauch
- automatisiertes Gerät – automatisierte Kontrollalgorithmen, automatisierte Messprozedur, Signalaufnahme und Vorverarbeitung der Spektren als integraler Prozess
- bietet eine hohe Genauigkeit, Stabilität und Sensitivität – bei hoher Durchsatzrate
- garantiert vergleichbare Analyseergebnisse von mehreren Ansätzen einer Probe
- speziell entworfen für die Probenanalyse von biologischem Material bei dem molekulare Konformationsänderungen durch Temperatur, pH-Wert und andere Faktoren ausgelöst werden
- sämtliche Algorithmen sind programmierbar und bieten sowohl eine große Bandbreite an Routine, als auch bei wissenschaftlichen Anwendungen



- Präzises kontakt- und berührungsloses Probenvorbereitungssystem für den Umgang mit chemischen oder biologischen Lösungen oder Suspensionen
- Vermeidet menschliche Pipettierfehler, zeigt hoch reproduzierbare Ergebnisse und erhöht die Produktivität
- Hochauflösendes Touchpanel-Display mit intuitiver, benutzerfreundlicher Oberfläche
- Hohe Pipettiergenauigkeit mit weniger als 2% (10-14µl)



Das Diagnostik-Kit

- Set von 16-doxyl-Stearinsäurelösungen in Ethanol (drei verschiedene Konzentrationen mit unterschiedlicher Deckelfarbe)
- 96-well Mikrotiterplatten zur Probeninkubation
- Deckel für Mikrotiterplatten
- Glaskapillaren
- Versiegelungswachsplatten
- Laborfilm zum zusätzlichen Verschließen der Mikrotiterplatten während der Inkubation
- Verpackung



Anwendungsgebiete

- Krebsdiagnostik und Monitoring
- Bestimmung der Transport- und Detoxifikationsparameter des Albumins von Patienten mit Lebererkrankungen bzw. Sepsis
- Qualitätskontrolle von kommerziellen Albuminlösungen

Ausschlusskriterien

Akute Schübe von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder rheumatoide Arthritis verfälschen das Testergebnis.

Es sollte ein Abstand von 4 Wochen eingehalten werden, damit der Körper das Serumalbumin zuvor regenerieren kann.

Nach operativen Eingriffen sowie nach einer Chemotherapie bzw. Bestrahlung, sollte ebenfalls ein Abstand von 4 Wochen eingehalten werden. Dies gilt auch für Erkrankungen mit entzündlichem Geschehen.

Da der Albumin-Funktionstest derzeit noch keine Aussage zur Lokalisation der Krebserkrankung treffen kann, ist es nicht ratsam ihn als eine allgemeine Screening-Untersuchung anzuwenden.

Für eine einwandfreie Analyse benötigen wir:

- Mindestens 2 ml Vollblut bei ca. 8°C gelagert. Dieses sollte binnen 24h nach der Abnahme zur Analyse bei der MedInnovation GmbH eingetroffen sein.
- "Reines" (zentrifugiertes) Blutserum sollte innerhalb von max. 4 Tagen bei uns eintreffen. Die Zentrifugation der Blutprobe sollte bei 1000 – 1500 x g bei Raumtemperatur erfolgen. Das Serum bzw. EDTA-Plasma ist in ein separates und beschriftetes Röhrchen zu überführen.



- Bei der Abnahme ist zu beachten, dass kein Blutabnahmesystem mit Antikoagulantien (mit Ausnahme von EDTA) oder Trenn-Gel verwendet wird.
- Die Probenlagerung für mehr als vier Tage muss bei unter -25°C erfolgen, wiederholtes Einfrieren und Auftauen des Serums / Plasmas ist nicht gestattet.
- Die Lagerung von Studienproben länger als drei Monate muss bei Temperaturen unter -35°C, besser bei -80°C erfolgen.
- Ein leichtes Frühstück vor der Blutentnahme ist zulässig.
- Die Blutentnahme sollte vormittags erfolgen.

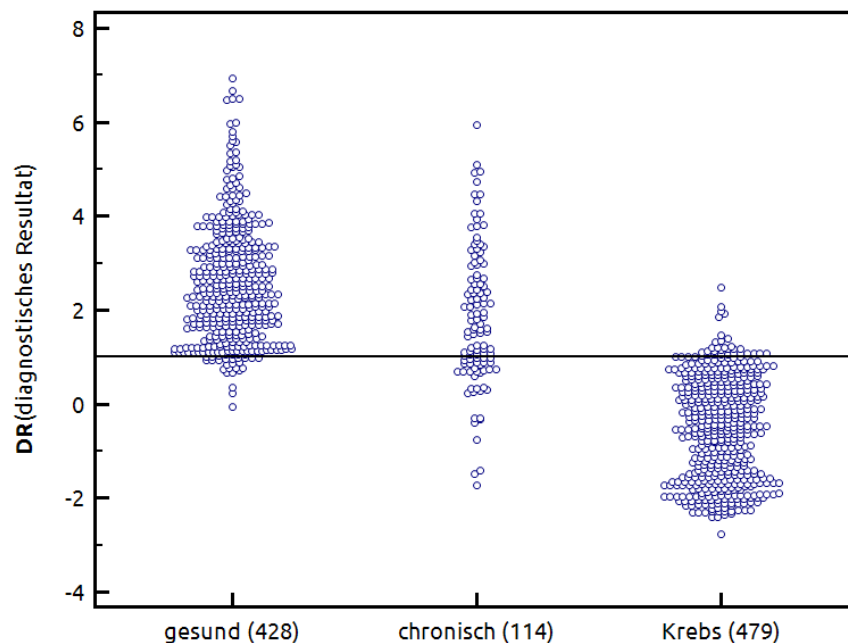
Die veränderte Fettsäurebindung kann mit Hilfe der Elektronenspinresonanz (ESR) gemessen werden.

Die aus den ESR-Spektren gewonnenen Parameter ermöglichen die Berechnung einer integralen Diskriminierungs-Funktion (**DR** – diagnostisches **R**esultat).

Im Falle eines DR-Wertes kleiner als 1,0 ist der Konformationsstatus des Albumins verändert, das bedeutet, es besteht bzw. entwickelt sich mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine maligne Erkrankung.

Bei Messung eines DR-Wertes größer als 1,2 kann kein aktives Tumorgeschehen nachgewiesen werden. Der Grenzbereich umfasst Werte von 0,8 bis 1,2. In diesem Grenzbereich besteht ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein von aktivem Tumorgeschehen.

Der Albumin-Funktionstest zeigte in klinischen Studien -in Abhängigkeit der Lokalisation- eine hohe Spezifität (ca. 90%) und Sensitivität (ca. 90%) [10 - 14].



Anwendungsgebiete

- Therapiemonitoring und Rezidivkontrolle
- Früherkennung von Krebs bei Risikogruppen (Kontakt zu potentiell krebsauslösenden Stoffen, gehäuftes Auftreten von Krebs in der Familie)

Albumin-Funktionstest

Der Albumin-Funktionstest bietet die Möglichkeit, auf schnelle und einfache Weise zu überprüfen, ob im Körper ein aktives Tumorgeschehen vorliegt.

Dass Albumin eine Vielzahl unterschiedlicher Moleküle transportieren kann, basiert auf seiner hohen Konformationsflexibilität.

Die von Tumorzellen ins Blut abgegebenen Peptidfragmente oder Lipide können an das Albumin binden [5, 9] und beeinflussen die Albumin-funktion durch Veränderungen in seiner Konformation.

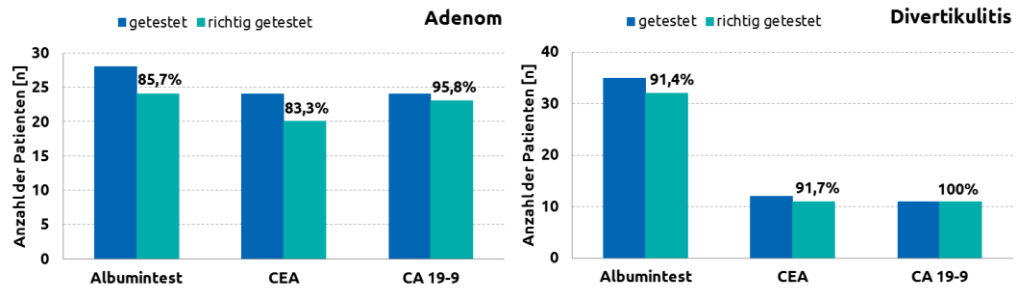
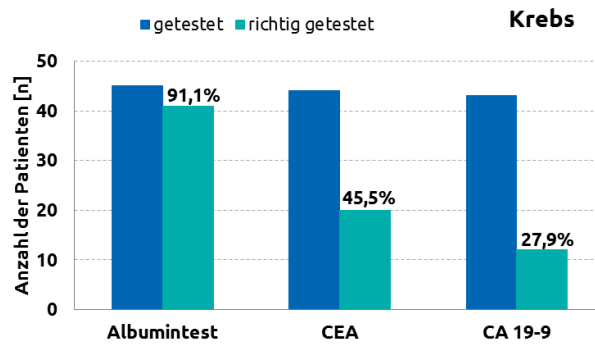
Unter pathologisch veränderten Bedingungen kommt es zu verschiedenen Modifikationen der Konformationsmobilität des Albumins, welche zu veränderten Transport- und Detoxifikationscharakteristika führen.

Im Fall einer malignen Erkrankung unterscheiden sich die Bindungskapazitäten des Albumins signifikant von nicht malignen bzw. gesunden Serumproben.

Vergleich mit Tumormarkern

Im Rahmen einer Studie [13] mit Patienten mit Dickdarm-erkrankungen wurde der Albumin-Funktionstest mit den Tumormarkern CEA (Carcino-Embryonales Antigen) und CA 19-9 verglichen.

Bei Krebspatienten zeigte der Albumin-Funktionstest eine deutliche Überlegenheit (91,1% richtig) im Vergleich zu den Tumormarkern CEA (45,5% richtig) und CA19-9 (27,9% richtig).



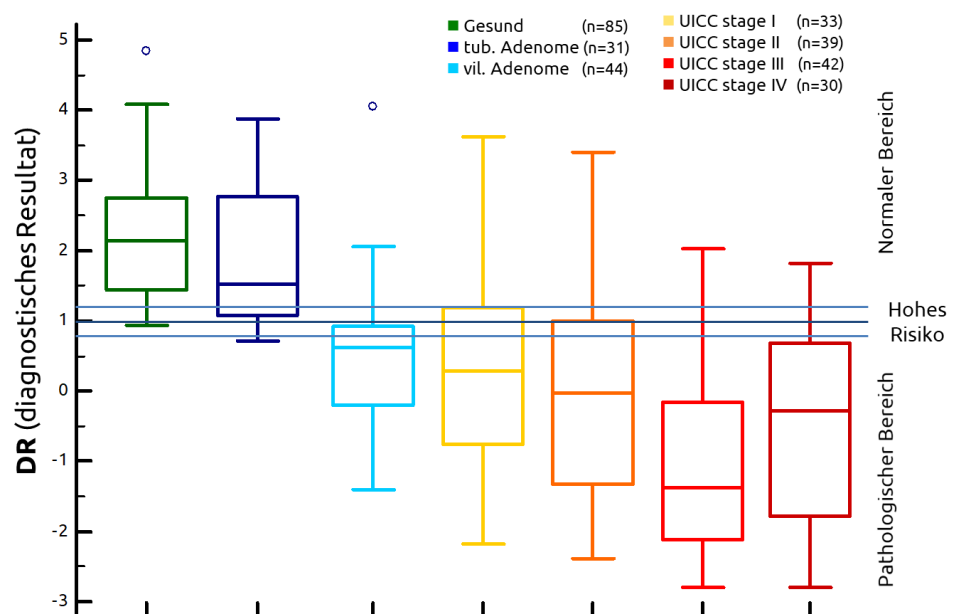
Bei Patienten mit Adenomen bzw. Divertikulitis sind der Albumin-Funktionstest und die konventionellen Tumormarker CEA und CA 19-9 in ihrer Spezifität vergleichbar.

Patienten mit Kolo- rektalen Erkrankungen

In Berlin, Bochum und Moskau wurden Studien mit Patienten mit malignen und benignen kolorektalen Erkrankungen durchgeführt.

Es zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen dem DR-Wert und der Malignität bzw. dem Risiko der malignen Entartung.

Weitere Studien folgen, um die Fallzahlen in den verschiedenen Gruppen zu erhöhen und diese Ergebnisse zu überprüfen.

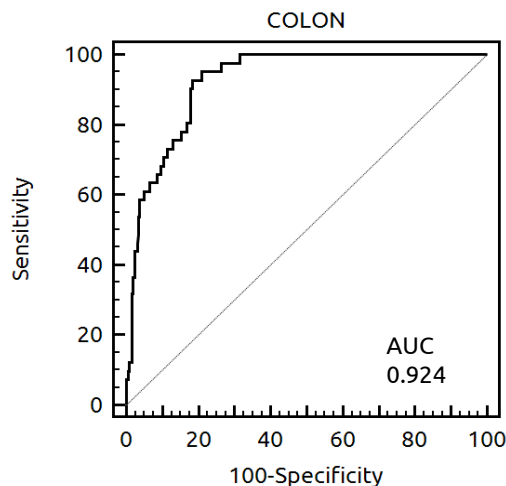


Nach einer Validierungsstudie bezüglich benigner und maligner kolorektalen Erkrankungen könnte der Albumin-Funktionstest in der Früherkennung von Dickdarmkrebs bei Risikogruppen und zur Verlängerung der Zeitintervalle von Koloskopien eingesetzt werden. [DRKS-ID der aktuelle Studie – DRKS00025249]

Erste Ergebnisse zur Bestimmung der Krebs-Lokalisation

In einem „proof of concept“-Projekt wurden für die vier Krebsarten Darm-, Pankreas-, Prostata- und Brustkrebs Algorithmen entwickelt.

Die ROC Kurve der Darmkrebs-Klassifikation ist exemplarisch dargestellt. Es wurden 41 Darmkrebspatienten mit 322 Patienten mit Pankreas-, Prostata- oder Brustkrebs, sowie Patienten mit gutartigen Darmerkrankungen und gesunden Personen verglichen.



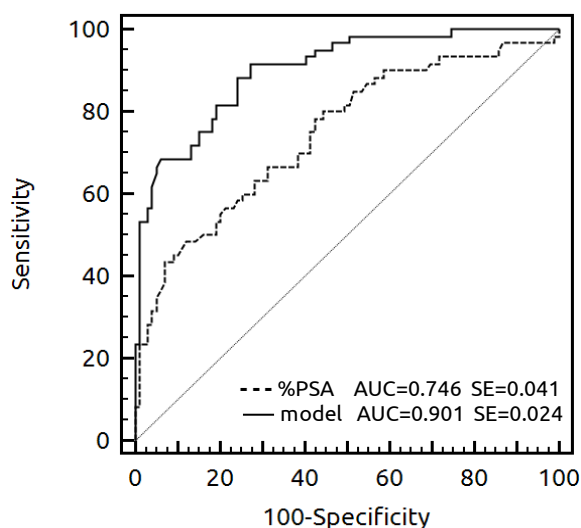
Die ersten Analysen der, aus den ESR-Spektren gewonnenen, biophysikalischen Parameter haben gezeigt, dass eine Unterscheidung verschiedener Krebsarten möglich ist.

Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und weiteren Krebsarten werden durchgeführt, um diese ersten Ergebnisse zu überprüfen.

[DRKS-ID der aktuellen Studie – DRKS00025249]

Der Albumin-Funktionstest kann die Diagnostik von Prostatakrebs verbessern

Dargestellt ist ein Vergleich der ROC Kurven vom Verhältnis von freiem zu totalem PSA (%PSA) und einer Parameterkombination von %PSA, totalem PSA, der Albuminkonzentration und dem DR-Wert (model) von 60 Prostatakrebspatienten und 99 gesunden Kontrollen (gleiche Altersverteilung).



Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Onkologie und Krebs-Epidemiologie des Universitätskrankenhauses Lund in Schweden 2010 durchgeführt, (unveröffentlichte Ergebnisse).

Mit Hilfe einer Parameterkombination von PSA-bezogenen Werten und dem Albumin-Funktionstest ist es möglich die Diagnostik von Prostatakrebs ohne weitere invasive Methoden zu verbessern.

Alle Werte können aus der selben Blutprobe gewonnen werden.

Rationale der aktuellen Studie (DRKS-ID – DRKS00025249)

Die zuvor dargestellten Ergebnisse werden in einer aktuellen, umfangreichen Studie validiert.

Die Gruppe mit Krebspatienten wird eingeschlossen, um die Sensitivität des Albumin-Funktionstests in Abhängigkeit von der Krebslokalisierung zu bestimmen und die Algorithmen für die Lokalisation zu optimieren.

Die Korrelation des DR-Wertes mit dem Tumorstadium bzw. der Tumorgroße wird analysiert und mit etablierten Tumormarkern verglichen.

Die zusätzliche Verwendung der Transportparameter zur Optimierung der diagnostischen Güte wird analysiert.

Die Gruppe der benignen Erkrankungen und der Krebs-gesunden Probanden ermöglicht es unter Anderem das Modell zur Erkennung von Prostatakrebs zu überprüfen.

Es werden in dieser multizentrischen, prospektiven Studie (Raum Berlin-Brandenburg) 1500 Probanden mit dem Albumin-Funktionstest untersucht. Die Studienpopulation teilt sich in drei verschiedene Gruppen.

Die Gruppe von Patienten mit gutartigen Erkrankungen soll die klinische Anwendungssituation widerspiegeln, in welcher die Mediziner eine Unterscheidung zwischen gut- und bösartig benötigen.

Die Gruppe der Gesunden, mit gleicher Alters- und Geschlechtsstruktur wie die beiden anderen Gruppen, wird zur Bestimmung der Spezifität benötigt, welche auch in der Situation einer Rezidivkontrolle bei asymptomatischen Patienten notwendig ist.

Krebs-Gesund-Gruppe

- 300 gesunde Freiwillige
- ohne jegliche entzündlichen Erkrankungen in den letzten vier Wochen
- ohne Krebs bzw. Krebstherapie in den letzten zwei Jahren
- mit gleicher Alters- und Geschlechtsverteilung wie in den beiden anderen Gruppen

Krebs-Gruppe

- 500 Patienten mit therapie-naiver Krebserkrankung
- ohne jegliche krebsunabhängige Therapie/invasive Diagnostik oder entzündliche Erkrankungen in den letzten vier Wochen
- mit einer der folgenden Krebslokalisierungen: Brust, Prostata, Lunge, Dickdarm, Uterus, Magen, Harnblase, Niere, Bauchspeicheldrüse bzw. Non-Hodgkin Lymphom (NHL)
- jede Krebslokalisierung sollte ca. 50 Patienten einschließen mit möglichst gleicher Verteilung der Stadien

Benigne-Gruppe

- 700 Patienten mit benignen Erkrankungen der gleichen Organe wie die der Krebspatienten, welche die klinische Situation reflektieren, in der der Test verwendet werden soll (suspekt für Malignität)
- für jedes Organ sollen mindestens 50 Patienten eingeschlossen werden

Lebererkrankungen

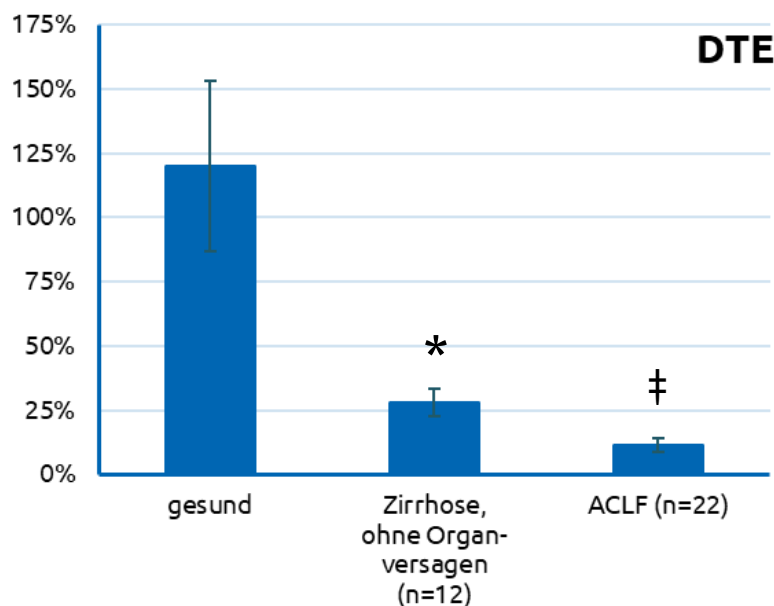
Detoxifikationsfunktion



Studienergebnisse

Der Albumin-Funktionstest konnte bei Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen zeigen, dass die Detoxifikationseffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich vermindert ist [15, 16].

Patienten mit einer acute-on-chronic Leberinsuffizienz (ACLF) zeigten eine weitere Verminderung der DTE im Vergleich zu Patienten mit einer Zirrhose ohne Organversagen.



* $p < 0.001$ verglichen mit gesund
‡ $p < 0,01$ verglichen mit Zirrhose

Untersuchungen zu Lebererkrankungen erfolgen derzeit im Rahmen klinischer Studien [Studie #1 Universität Bologna, Sant'Orsola Malpighi University Hospital Ethics Committee code 075/2012/U/Tess; Studie #2 ANSWER-Studie (EudraCT, number 2008-000625-19, und ClinicalTrials.gov, number NCT0128879) ; Studie #3 UCL Medical School London, Projekt ALIVER: DIALIVE -ACLF NCT03065699].

Transportparameter

Der Albumin-Funktionstest untersucht verschiedene Parameter zur umfassenden Bewertung der Albuminfunktionalität mit Hilfe der ESR Technologie.

Die **Detoxifikationseffizienz** (DTE in %) ist ein funktioneller Parameter zur Analyse der Qualität des Albumins als Transportmolekül in einer kompetitiven Situation.

Die DTE beschreibt wie gut Metabolite und Toxine, auch im Fall einer vermehrten Ansammlung von Schadstoffen im Organismus, eliminiert werden können.

Zusätzlich beschreibt die **Bindungseffizienz** (BE in %) die Kapazitäten der Fettsäurebindungsstellen. Die **reale Transportqualität** (RTQ in %) ist ein globaler Parameter für die Albumintransportfunktion.

Publikation Hepatology 2021

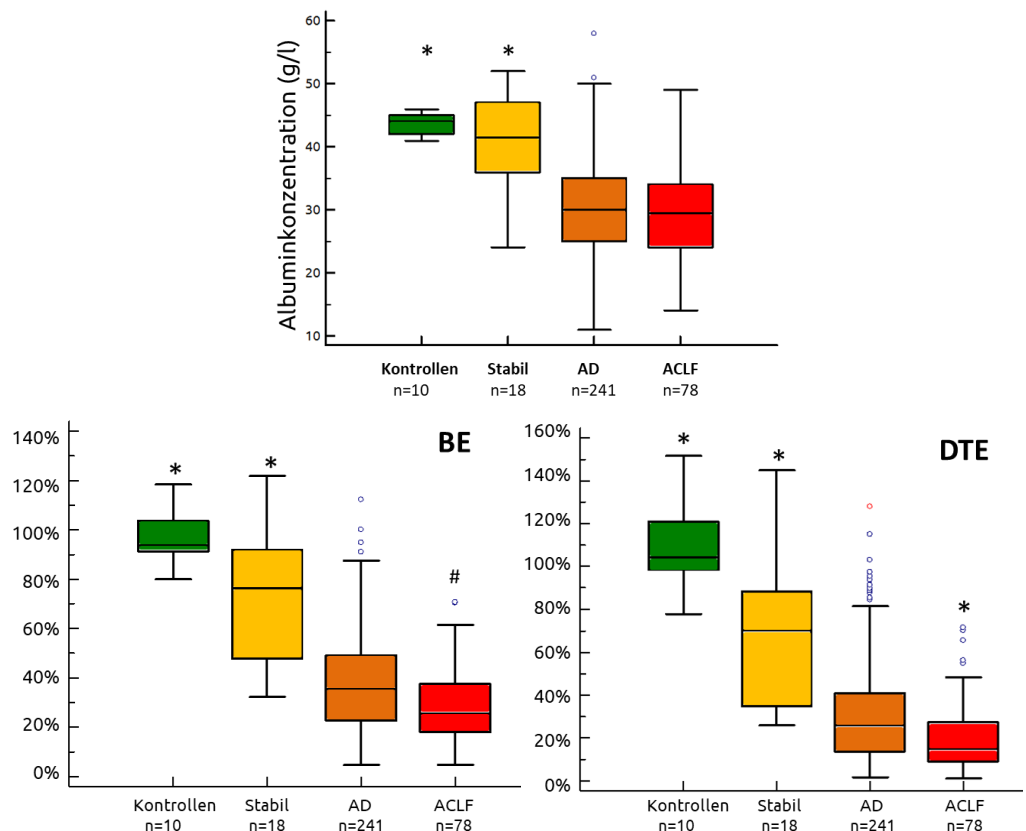
Die aktuellsten Daten des Albumin-Funktionstests bei Patienten mit Lebererkrankungen wurden 2021 gemeinsam mit Klinikern und Wissenschaftlern der Universität Bologna, Italien in Hepatology publiziert („Determination of Effective Albumin in Patients With Decompensated Cirrhosis: Clinical and Prognostic Implications.“)

Darin wurden nicht-hospitalisierte Patienten mit stabiler Zirrhose (Stabil) mit hospitalisierten Patienten mit akut dekompenzierter Zirrhose (AD) bzw. ACLF bezüglich ihres Albumins (Konzentration und Qualität) verglichen.

Hauptkomponentenanalyse (Principal component analysis - PCA)

Auf fünf Parameter des Albumin-Funktionstests wurde eine PCA angewendet. Die erste Hauptkomponente (PC1) deckt bereits 89% der gesamten Varianz bei Patienten mit AD und 86% bei ACLF ab und wurde deshalb ausgewählt, um die verbliebende Albuminfunktion darzustellen.

Der Albumin-Funktionstest konnte bei Patienten mit akut dekompenzierter Zirrhose (AD) bzw. ACLF zeigen, dass die Bindungs- und Detoxifikationseffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe aber auch zu Patienten mit stabiler Zirrhose (Stabil) deutlich vermindert ist. Auch eine Unterscheiden zwischen AD und ACLF ist möglich. Mit der Albuminkonzentration ist diese Unterscheidung nicht möglich [16].



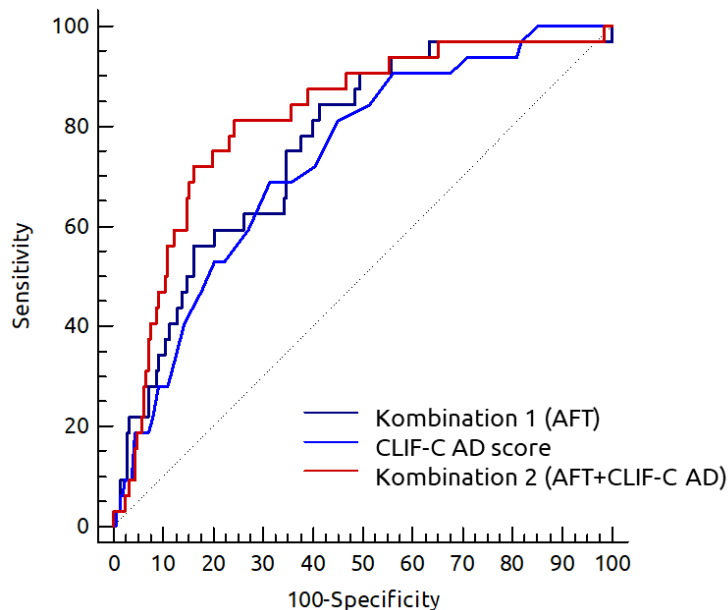
Mann-Whitney-test gg. AD (* $p < 0.0001$; # $p = 0.0001$)

In einer multiplen linearen Regression zeigten sich sowohl tAlb (totale Albuminkonzentration), als auch eAlb (effektive Albuminkonzentration) und der MELD score als unabhängige Vorhersagewerte für die verbliebene Albuminfunktion, beschrieben durch PC1 [16].

	Standard-koeffizient	P-Wert
AD (n=241)		
tAlb (g/dl)	0,386	<0,001
eAlb (g/dl)	0,259	0,001
MELD score	-0,165	0,002
ACLF (n=78)		
tAlb (g/dl)	-	-
eAlb (g/dl)	0,350	0,001
MELD score	-0,311	0,003

Prognose der Entwicklung eines ACLF

Der CLIF-C AD score beschreibt das Risiko eines Patienten mit AD ein ACLF zu entwickeln.

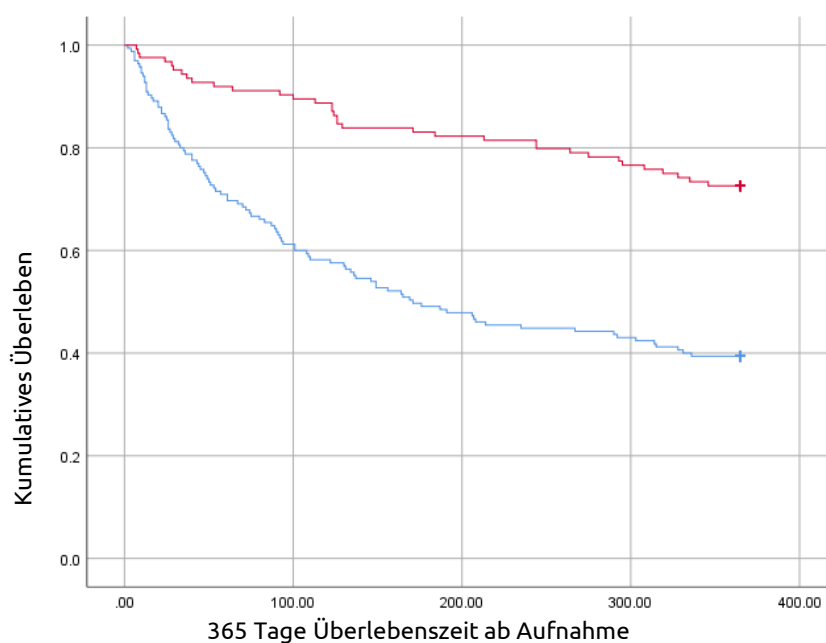


Weitere Analysen dieser Studiendaten zeigten, dass eine Kombination von Parametern des Albumin-Funktionstests die gleiche diagnostische Güte (AUC 0.76 [0.70-0.81]) aufweisen wie der CLIF-C AD score (0.73 [0.67-0.79]).

Eine Kombination beider konnte die diagnostische Güte des CLIF-C AD score allein signifikant verbessern (0.81 [0.76-0.86]). (Manuskript in Arbeit)

Prognose des 1-Jahres-Überlebens mittels Parameter des Albumin-Funktionstests

Patienten mit einem Parameter (C5B) größer als 0,57% (rote Linie) zeigten ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit einem Wert kleiner 0,57% (blaue Linie).



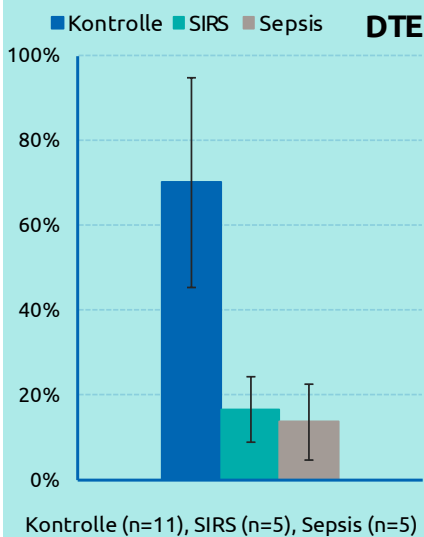
Eine Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier der hospitalisierten Patienten (AD und ACLF) ergab eine signifikante Unterscheidung bezüglich der Überlebensrate mittels Bindungseffizienz (P=0,001). Ein Parameter des Albumin-Funktionstests (C5B) konnte dies signifikant verbessern (P<0,001). (Manuskript in Arbeit)

DTE bei Patienten mit Sepsis bzw. SIRS

In einer Pilotstudie wurden die Transporteigenschaften des Albumins von Patienten einer Intensivstation retrospektiv und verblindet bestimmt (nicht publizierte Daten).

Fünf Patienten entwickelten eine SIRS* (Systemic Inflammatory Response Syndrome) und fünf eine Sepsis.

Der Transportparameter DTE bei Patienten mit Sepsis bzw. SIRS wurde mit der DTE von Patienten der Intensivstation ohne Sepsis/SIRS verglichen.



Mit Werten von weniger als 20% ist die Detoxifikationseffizienz im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert.

* Definition vor Sepsis-3

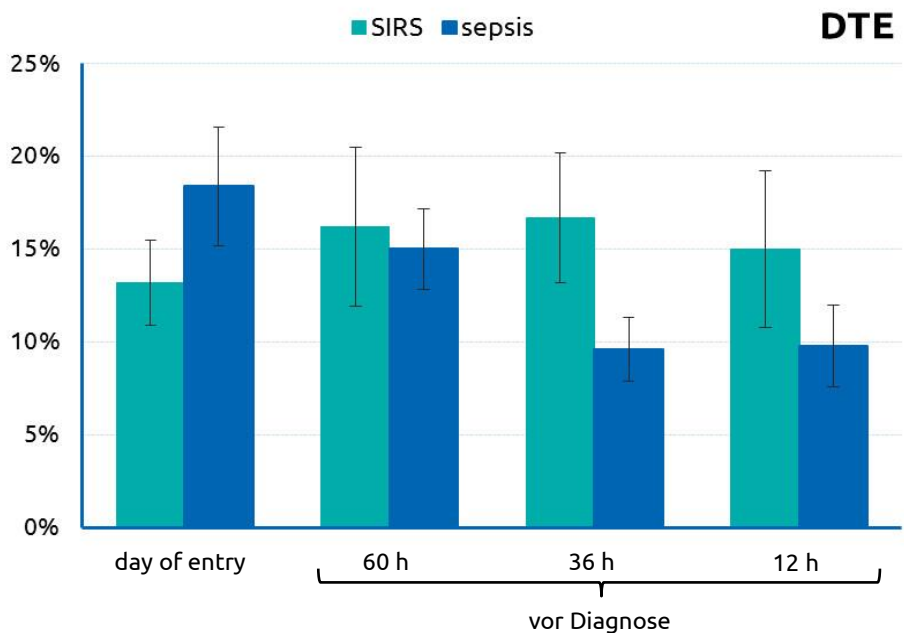
Verlauf der DTE

Es wurden Blutproben von Patienten untersucht, die am Tag der Aufnahme und 60, 36 bzw. 12 Stunden vor der Diagnose Sepsis bzw. SIRS mit den Standardmethoden entnommen wurden.

Im Verlauf der DTE zeigen sich signifikante Unterschiede ($p = 0.009$, u-Test) zwischen Sepsis und SIRS.

Während die DTE-Werte der Patienten mit SIRS nahezu konstant bleiben, fallen die Werte der Patienten mit Sepsis im zeitlichen Verlauf ab.

Damit ist eine Unterscheidung, ob der Patient eine Sepsis oder SIRS entwickelt, möglich.



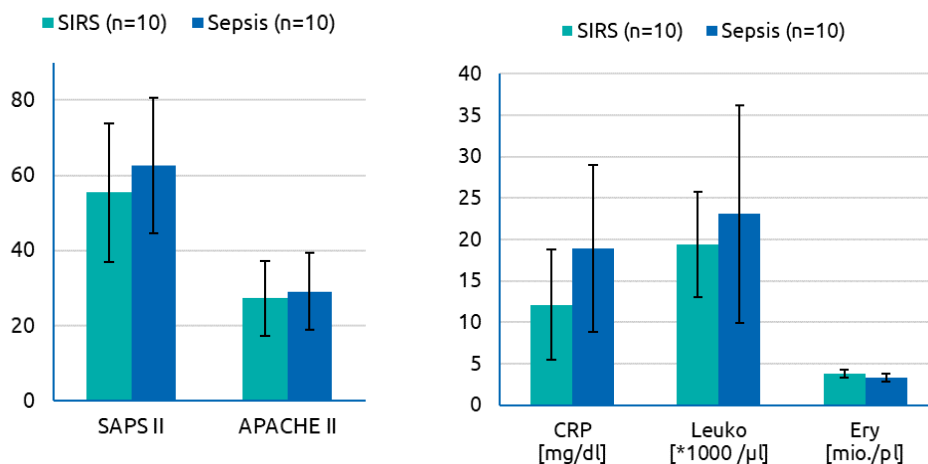
Dieses kann durch eine tägliche Bestimmung der Transportparameter des Albumins, beginnend mit dem ersten Tag der Patientenüberwachung, umgesetzt werden.

Damit kann die Tendenz rechtzeitig erkannt und systemische Maßnahmen frühzeitig eingeleitet werden.

Diese ersten Ergebnisse werden derzeit in einer Studie überprüft [Universität Rostock und IZI Fraunhofer; DRKS00025079].

Vergleich mit anderen Parametern

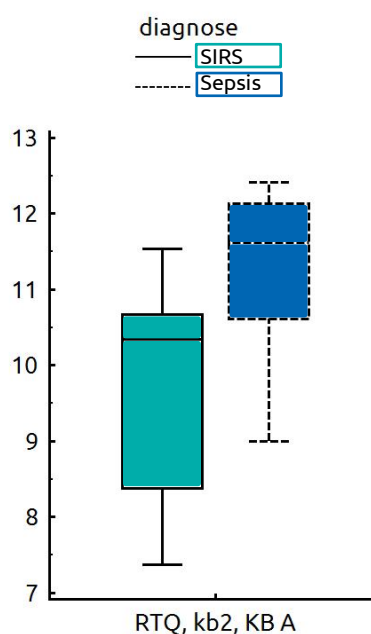
In einer weitere Pilotstudie wurden Patienten mit Sepsis bzw. SIRS zum Zeitpunkt der Diagnose untersucht. Andere klinischen Parameter wurden mit denen des Albumin-Funktionstests verglichen, um herauszufinden, ob der Albumin-Funktionstest eine gleichwertige oder sogar bessere diagnostische Güte in der Trennung von Sepsis und SIRS aufweist.



Wie in den Abbildungen und der Tabelle dargestellt, zeigen SAPS II, APACHE II und Anzahl der Leukozyten nahezu gleiche Werte für beide Gruppen. Der CRP, Anzahl der Erythrozyten, BE, DTE und KB A zeigen Unterschiede, die jedoch die Signifikanz nicht erreichen.

Nur der RTQ und kb2 zeigen signifikante Unterschiede.

Mittels logistischer Regression wurde eine Parameterkombination von RTQ, kb2 und KB A gefunden, welche Patienten mit Sepsis und SIRS signifikant unterscheiden kann und dies besser als die Einzelparameter ($P=0.023$).



Für die Patienten mit Sepsis oder SIRS waren noch weitere klinische Parameter verfügbar:

- SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)
- APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)
- C-reactives Protein
- Procalcitonin
- Blutzellen

Da Procalcitonin nur für die Hälfte der Patienten verfügbar war, wurde es nicht mit in die Analyse einbezogen (kleine Gruppengröße).

	u-test		u-test
SAPS II	0.473	BE	0.082
APACHE II	0.650	RTQ	0.049
CRP	0.141	DTE	0.131
Leuko	0.821	kb2	0.049
Ery	0.059	KB A	0.096

signifikant $P<0,05$

Schlussfolgerung

Obwohl in der Pilotstudie nur eine geringe Patientenzahl untersucht wurde, zeigen die Ergebnisse das Potential zur Unterscheidung von Sepsis und SIRS. Eine Kombination von Parametern des Albumin-Funktionstests kann die diagnostische Güte verbessern.

Schlussfolgerung

Die Bestimmung der Detoxifikationseffizienz mittels Albumin-Funktionstest kann bei Patienten mit Sepsis zur Verlaufsbeobachtung und zur Prognose genutzt werden.

Um diese und auch die vorherigen Daten zu validieren, wurden weitere Studien initiiert.

Mit dem Universitätsklinikum Rostock und IZI Fraunhofer (DRKS00025079) werden erst Patienten mit Sepsis, septischem Schock und ITS-Patienten ohne septische Erkrankungen verglichen, dem schließt sich eine Langzeitbeobachtung an.

Die CytoSorbents Europe GmbH führt eine Studie zur Anwendung ihres CytoSorb® Adsorbers durch. Der Albumin-Funktionstest wird als ein diagnostisches Verfahren eingesetzt.

In allen Studien werden die Parameter des Albumin-Funktionstests nicht nur mit den etablierten Parametern verglichen, sondern immer auch Parameterkombinationen untersucht. Ziel ist es eine größtmögliche diagnostische Güte zu erreichen.

Verlauf der DTE

In einer prospektiven Studie mit Patienten einer Intensivstation wurden Blutproben beginnend am Tag der Aufnahme bis zum Verlassen der Intensivstation gesammelt (nicht publizierte Daten).

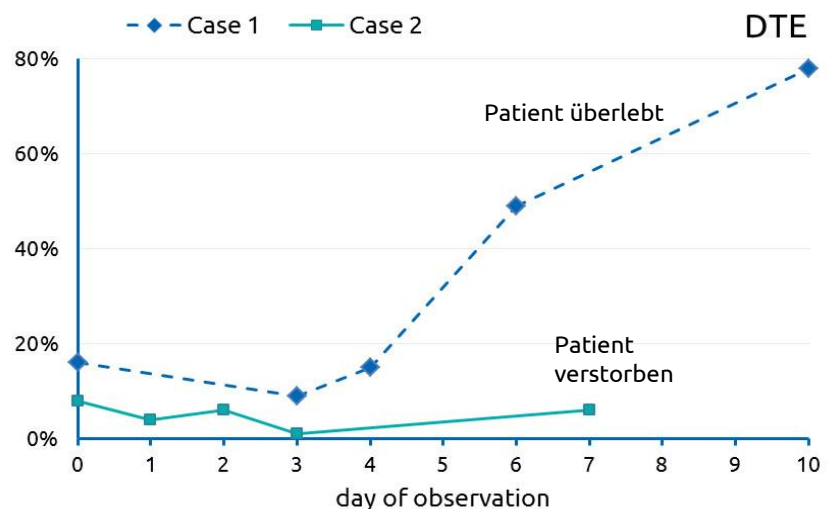
Zwei unterschiedliche Patienten sind exemplarisch dargestellt.

Fall 1:

Patient mit einer Sepsis (E. coli) nach einer Nephrektomie wegen eines Nierenkarzinoms, Leberinsuffizienz und Enzephalopathie, Antibiotikatherapie

Fall 2:

Patient mit einer Sepsis (C. albicans und C.spp), Lymphom mit linksseitiger Lungenaffektion, Therapie mit Fungizone®



Langzeit-Beobachtung:

Fall 1:

Patient zeigt eine ansteigende Detoxifikationseffizienz im Verlauf der Beobachtung, Anzeichen für selektiven Effekt der Antibiotikatherapie (nach drei Tagen), günstige klinische Prognose bestätigt, Patient hat überlebt

Fall 2:

Patient zeigt eine konstant niedrige Detoxifikationseffizienz im Verlauf der Beobachtung, keine Anzeichen eines Ansprechens auf die Therapie mittels Antimykotikum, ungünstige Prognose bestätigt, Patient verstorben

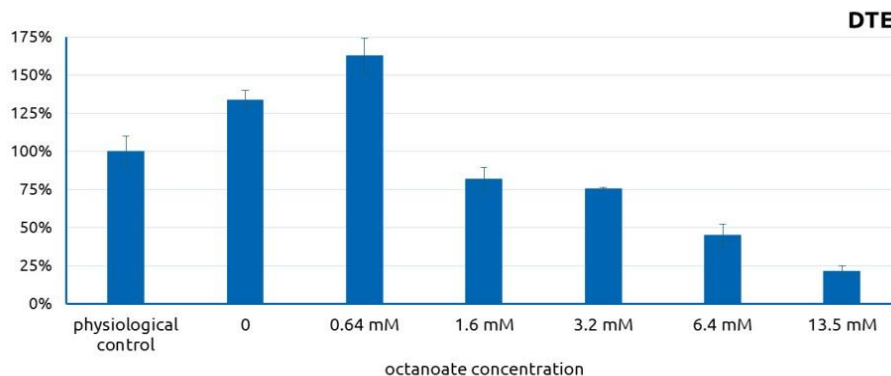
Kommerzielles Albumin

Qualitätskontrolle

In-vitro Experimente zeigten, dass die Zugabe hydrophober Liganden zu einer Albuminlösung die Transporteigenschaften des Albumins abhängig von der Ligandenkonzentration verändert.

Als Ligand wurde Oktanoat eingesetzt, da es ein allgemein verwendeter Stabilisator in kommerziellen Albuminlösungen ist.

Die kommerziell eingesetzten Konzentrationen schwanken zwischen 4mM und 20mM.



Bei Oktanoatkonzentrationen von mehr als 3mM ist eine deutliche Reduktion der Detoxifikationseffizienz (DTE) des Albumins zu beobachten.

Hingegen erhöhte sich bei einer Konzentration unterhalb 1mM die DTE im Vergleich zum physiologischen Wert.

Dieses kann damit begründet werden, dass die DTE der Normalbevölkerung durch Einflüsse von Ernährung, Medikamenten oder Entzündungen den Maximalwert nicht erreichen kann.

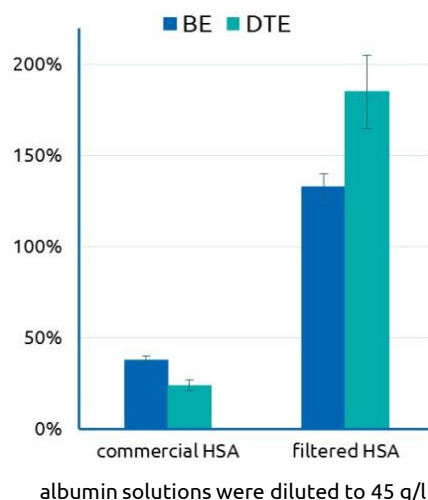
Gefiltertes Albumin

Kommerzielles Humanalbumin (HSA) zeigt vor der Filtration reduzierte Transportparameter.

Durch den Einsatz des Hepalbin™ – Adsorbers (Albutec GmbH) können die Stabilisatoren aus einer Albuminlösung herausgefiltert werden.

Erste Ergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung der Detoxifikations- (DTE) und Bindungseffizienz (BE) des gefilterten Albumins.

Die Regeneration der Parameter erfolgt bis zu den physiologischen Werten und darüber hinaus.



Schlussfolgerungen

Der Einsatz kommerziellen Albumins bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen wie Leberinsuffizienz, hepato-renales Syndrom oder Aszites, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Diese Albuminlösungen sind nicht nur nicht in der Lage die Toxine aus dem Blut der Patienten zu binden, sie geben auch zusätzlich unerwünschte Moleküle (Stabilisatoren) an den geschwächten Organismus ab.

Literatur

1. Peters TJ (1995) All about Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications Academic Press, New York
2. Bhattacharya AA, Grune T, Curry S (2000) Crystallographic analysis reveals common modes of binding of medium and long-chain fatty acids to human serum albumin. *J Mol Biol* 303: 721-732
3. Simard JR, Zunszain PA, Ha CE et al. (2005) Locating high-affinity fatty acid-binding sites on albumin by x-ray crystallography and NMR spectroscopy. *PNAS* 102: 17958-17963
4. Kawashima Y, Fukutomi T, Tomonaga T et al. (2010) High-yield peptide-extraction method for the discovery of subnanomolar biomarkers from small serum samples. *J Proteome Res* 9: 1694-1705
5. Lowenthal MS, Mehta AI, Frogale K et al. (2005) Analysis of albumin-associated peptides and proteins from ovarian cancer patients. *Clin Chem* 51: 1933-1945
6. Mehta AI, Ross S, Lowenthal MS, Fusaro V et al. (2003) Biomarker amplification by serum carrier protein binding. *Dis Markers* 19: 1-10
7. Taboada P, Barbosa S., Emilio Castro et al. (2007) Effect of solvation on the structure conformation of human serum albumin in aqueous-alcohol mixed solvents. *Chemical Physics* 340: 59-68
8. Reed RG, Burrington CM (1989) The albumin receptor effect may be due to a surface-induced conformational change in albumin. *J Biol Chem* 264: 9867-9872
9. Xu Y, Shen Z, Wiper DW; et al. (1998) Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA* 280(8): 719-723
10. Seidel P, Gurachevsky A, Muravsky V, Schnurr K et al. (2005) Recognition of malignant processes with neural nets from ESR spectra of serum albumin. *Z Med Phys* 15: 265-272
11. Kazmierczak SC, Gurachevsky A, Matthes G et al. (2006) Electron spin resonance spectroscopy of serum albumin: a novel new test for cancer diagnosis and monitoring. *Clin Chem* 52: 2129-2134
12. Gurachevsky A, Kazmierczak SC, Jörres A et al. (2008) Application of spin label electron paramagnetic resonance in the diagnosis and prognosis of cancer and sepsis. *Clin Chem Lab Med.* 46(9): 1203-10
13. Gelos M, Hinderberger D, Welsing E, Belting J, Schnurr K, et al. (2010) Analysis of albumin fatty acid binding capacity in patients with benign and malignant colorectal diseases using electron spin resonance (ESR) spectroscopy. *Int J Colorectal Dis* 25: 119-127
14. Moergel M, Kammerer PW, Schnurr K et al. (2012) Spin electron paramagnetic resonance of albumin for diagnosis of oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Clin Oral Investig* 16: 1529-1533
15. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP et al. (2009) Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 50: 555-564
16. Baldassarre M, Naldi M, Zaccherini G, et al. (2021) Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: Clinical and prognostic implications. *Hepatology* doi: 10.1002/hep.31798



MedInnovation
Advanced Albumin Research

MedInnovation GmbH – Groß-Berliner Damm 151, 12487 Berlin
Telefon: +49 (0)30 720 126 31 – Fax: +49 (0)30 720 126 36
www.medinnovation.de