

Lipocollect – wiederverwendbare Säulen für die Lipoprotein-Apherese

CE 1023

Datum der letzten Überarbeitung: 04.05.2021

1. Definition und Produktgrößen (paarweise bereitgestellt)

Lipocollect ist ein mit feuchter Hitze sterilisiertes Produkt, bestehend aus zwei mit LDL-Adsorbens gefüllten Glassäulen. Eine Behandlung wird mit 2 Produkten (Säulenpaar) durchgeführt.

Lipocollect 200, enthaltend 200+/- 15 ml Adsorbens, extrakorporales Volumen ca. 180 ml/ Säule, Lipocollect 300, enthaltend 300+/- 15 ml Adsorbens, extrakorporales Volumen ca. 260 ml/ Säule,

2. Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Die Lipocollect-Säulen sind für die vielfache Lipoprotein-Apherese aus Blutplasma an demselben Patienten vorgesehen. Die Lipoprotein-Apherese beschränkt sich auf die Behandlung der schweren Hypercholesterinämie und Dyslipidämie, entsprechend der Entscheidung des Arztes. Die Behandlung erfolgt durch geschultes Fachpersonal.

3. Wirkungsweise

Die Wirkung wird durch adsorptive Bindung von Low density Lipoproteinen (LDL und Lp (a)) aus Blutplasma im extrakorporalen Kreislauf erzielt. Die Bindung kann durch Spülen der Säulen mit hypertonischer Kochsalzlösung während der Behandlung aufgehoben werden. Zwei Säulen gleichzeitig werden bei der Behandlung eingesetzt und jeweils mehrfach beladen und eluiert. Dadurch ist die Eliminationskapazität hoch. Andere Lipoproteine (VLDL und HDL) werden in geringem Ausmaß gebunden. Albumin, Fibrinogen und Immunglobuline werden nicht gebunden. Während der Lebensdauer der Produkte werden Reinigung, Desinfektion oder erneute Sterilisation nicht angewandt. Die Lebensdauer der Produkte beträgt 3 Jahre ab dem Datum der Herstellung.

4. Prinzip des Verfahrens

Der extrakorporale Kreislauf wird gemäß Anforderungen des Primärtrenngerätes erstellt und mit Zitrat und Heparin antikoaguliert. Das Blutplasma wird mittels Zentrifugation oder Filtration von den Blutzellen getrennt, an das ADAAsorb®-Gerät (Medicap clinic, Ulrichstein) weitergeleitet und von diesem kontinuierlich den vorgespülten Säulen zugeführt. Dort werden Lipoproteine geringer Dichte adsorbiert, während das LDL-arme Plasma wieder mit den Blutzellen zusammengeführt wird.

Die Säulen werden mit Spüllösungen und Plasma in einem programmierten Verfahren mit dem ADAAsorb®-Gerät beschickt, und werden während einer Behandlung in der Regel mehrfach beladen und regeneriert. Teil des programmierten Verfahrens ist die abschließende

Spülung der Säulen mit der farbmarkierten Konservierungslösung, PBS-NaN₃ blau, in der sie bei 2-5°C gelagert werden.

5. Wechselwirkungen

Bedingt durch die negativ geladene Adsorbensoberfläche wird Bradykinin, ein physiologischer Vasodilatator, im Plasma in der Säule aktiviert (siehe Gegenanzeigen und Nebenwirkungen). Außerdem können positiv geladene Medikamente, die sich im Plasma befinden, an das Adsorbens adsorbiert werden und ihr Wirkspiegel im Blut wird dadurch reduziert.

6. Gegenanzeigen

- Patienten, bei denen die Behandlung im extrakorporalen Kreislauf kontraindiziert ist;
- Patienten mit erhöhter Bradykininaktivität. Dies sind z.B.:
- Patienten, die ACE-Hemmer eingenommen haben;
- Patienten mit erblich bedingter erhöhter Bradykininaktivität;
- Patienten mit Asthma bronchiale;
- Patienten mit dem seltenen Hereditärem Angioödem (Quincke-Ödem);
- Patienten mit hämorrhagischer Diathese wie bei Hämophilie, von Willebrand-Jürgens-Syndrom, Thrombozytopenie oder anderen Ursachen;
- Patienten mit Zeichen einer Infektion;
- Patienten mit positiver Infektserologie, entsprechend den Kriterien zur Blutspende

Anmerkung:

Auf Grund unzureichender Information sind die Produkte für folgende Fälle nicht geeignet: Die Behandlung von Schwangeren und von Kindern unter 16 Jahren. Patienten mit Implantaten (wie z.B. Herzklappen oder Hüftprothese), Organtransplantationen und bei Abwehrschwäche gegen bakterielle Infektionen haben möglicherweise ein erhöhtes Infektionsrisiko durch wiederverwendbare Säulen.

7. Nebenwirkungen

- Bekannte Nebenwirkungen des extrakorporalen Kreislaufs sind häufig, insbesondere Punktionsschäden, Nebenwirkungen insbesondere durch Hypocalcämie durch das Citratantikoagulans, wie periorales Kribbeln, Parästhesien, Frösteln, Übelkeit, Erbrechen und Zittern, in schweren Fällen Herzrhythmusstörungen und Krämpfe. Blutdruckabfall durch den Volumenentzug kann zu Somnolenz, Ohnmacht, Angstzuständen und Luftnot führen.
- Folgende Patienten sind besonders prädisponiert für einen Blutdruckabfall: Patienten, die zum ersten Mal behandelt werden, niedriges Körpergewicht, Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern und erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Bradykinin.
- Bradykinin-vermittelte Nebenwirkungen treten bevorzugt auf, sobald das erste Säulen-behandelte Plasma in den Patientenkreislauf gelangt. In diesem Moment kann eine Vasodilatation auftreten, angezeigt durch Flush, Tachykardie, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, im ungünstigen Fall auch Bewusstlosigkeit. In diesen Fällen muss der extrakorporale Blutfluss sofort angehalten werden (kein weiteres aktiviertes Blut infundieren!), bis die Symptome spontan verschwunden sind. Ggf. muss eine Volumensubstitution, z.B. 0,9%ige NaCl-Lösung, verabreicht werden.

- Zur Vermeidung dieser sog. anaphylaktoiden Reaktion muss Folgendes beachtet werden: 1. Die Einnahme von ACE-Hemmern ist vor jeder Behandlung sicher auszuschließen. 2. Der extrakorporale Blutfluss muss routinemäßig während der ersten Säulenbeladung bis etwa 10 min. nach Beginn der Plasmarückgabe langsam sein. 3. Kein verdünntes Plasma auf die Säulen leiten!
- Heparin und die Reduktion von Gerinnungsfaktoren begünstigen Blutungen bis 36 Stunden nach der Behandlung. Dadurch kann auch der Blutverlust durch die Menstruation stärker ausfallen.
- Eisenmangel durch Blutverlust in die extrakorporalen Geräte und durch Probenentnahmen ist häufig bei chronischer Apheresebehandlung und erfordert üblicherweise Ferritinkontrolle und Eisen-Supplementation.
- Allergische Reaktionen wie Hautjucken oder Urtikaria können auftreten.

8. Risiken der Behandlung

- Lebensbedrohliche Situationen können durch grobe Fehler, insbesondere in der Handhabung der technischen Ausrüstung, wie Verwechseln oder Vergessen von Schlauchverbindungen oder Lösungen, durch Umgehung von Luftfallen, durch falsche Dosierung der Antikoagulantien, durch inadäquate Maßnahmen auf Nebenwirkungen der Apherese oder durch Missachtung der aseptischen Handhabung oder der vorgeschriebenen Lagerungsbedingungen der Säulen entstehen.
- Extrakorporale Adsorbentien generell können durch die Abgabe von löslichen oder partikulären Säulenbestandteilen in den Patientenkreislauf schädlich sein.
- Bei Patienten mit unerkannter, vorbestehender Blutungsdisposition können Blutungen nach der Behandlung auftreten oder verstärkt werden. Ein vermehrter Blutverlust durch die Menstruation kann ebenfalls begünstigt werden.
- Entfernung von anderen Substanzen als LDL durch die Apherese kann schädlich sein. Dies können Medikamente oder körpereigene, nicht im Einzelnen bekannte Substanzen sein.
- Elektrolytverschiebungen vor der Apheresebehandlung, insbesondere bei Leber- und Niereninsuffizienz können durch die Citratantikoagulation und durch Infusion der alkalischen Säulenpriming-Flüssigkeit (Bikarbonatpuffer) zu erhöhtem Risiko von Hypocalcämie und hypokaliämischer Alkalose führen.
- Wiederverwendbare Adsorber tragen das Risiko einer Kontamination und einer Infektion des Patienten, die schwerwiegend sein kann.

9. Anwendungsweise

Allgemeine Anmerkungen

Bei Neukunden und auf Anfragen führt Medicollect eine Anwenderschulung einschließlich der Schulung der Säulenhandhabung durch.

Die Lipocollect-Säulen dürfen ausschließlich mit den vorgeschriebenen Flüssigkeiten und einer geeigneten technischen Ausrüstung verwendet werden. Darüber hinaus müssen eine geeignete Infrastruktur und ein mit der Durchführung von Apheresebehandlungen erfahrendes Personal zur Verfügung stehen.

Aseptische Handhabung und Lagerung bei niedrigen Temperaturen mit dem farbkodierten Konservierungsmittel verhindert Kontamination. Es ist erforderlich, bei allen Schlauch- und Flüssigkeitsanschlüssen des extrakorporalen Systems Einweghandschuhe zu tragen. Zur

Sicherheit sind im Rahmen der Anwendung Prüfungen auf Sterilität des Säulenüberstands (PBS-Azid-blau) nach einem anerkannten Verfahren (z.B. nach Ph. Eur.) an beiden Säulen bei jeder Behandlung durchzuführen.

Jede Säule muss vor der ersten Anwendung mit dem Familiennamen, dem Vornamen und dem Geburtsdatum des Patienten oder einer anderen eindeutigen Identifizierung gekennzeichnet sein.

Im Falle einer Leistungsminderung oder nach Ablauf der Haltbarkeit, dürfen die Produkte nicht mehr verwendet werden. Die maximale Anwendungsfrequenz beträgt 52 Apheresen/Jahr.

Zubehör

1 Skalpell zur einmaligen Entfernung des Dichtringes in der metallischen Luer-Verbindung der beiden Adsorber.

Das folgende zusätzliche Zubehör ist erforderlich und wird von Medicollect nicht geliefert:

- Das Gerät Spectra Optia für die Plasmapherese einschließlich Zubehör. Über die Verwendung anderer Plasmaseparatoren liegen bei Medicollect keine Erfahrungen vor.
- Das ADAorb[®] - Gerät (Medicap clinic, Ulrichstein) einschließlich Zubehör;
- Eine Säulenhalterung der Firma Medicap clinic zur Befestigung der Lipocollect-Säulen am ADAorb[®] -Gerät und zum Transport in das Kühllager;
- Ein 5µm-Einweg-Filter zur Filtration des Plasmas nach den Säulen (mit ADAorb[®] - Einweg - Schlauchset geliefert);
- Weitere Materialien für Apheresen, wie z.B. geeignete Kanülen, Dreiwegehähne, Konnektoren usw.;
- Ein Kühlschrank oder ein Kühlraum zur Lagerung der Säulen bei 2 - 5° C nach dem Öffnen. Die Temperatur muss überwacht werden.

Lösungen für die Behandlung (nicht von Medicollect sondern im Behandlungsset von Medicap Clinic geliefert). Die Lösungen sind Medizinprodukte.

- Priming + Spülen: Isotonische Kochsalzlösung im 5 l-Beutel +1,4% Natriumhydrogencarbonatlösung im 3 l-Beutel;
- LDL-Elution: 5% NaCl-Lösung im 5 l-Beutel;
- Konservierung: PBS-0,01% NaN₃, blaue Lösung in einer 1-l-Flasche;
- Antikoagulation: 2 x 250 ml Natriumzitrat 4% für die Apherese; ACDA ist weniger empfehlenswert (niedriger pH-Wert, Glukosegehalt), kann aber alternativ eingesetzt werden.

Lagerung und spezielle Schritte vor der ersten Behandlung

Bitte prüfen Sie visuell, ob die Glassäulen unbeschädigt und die Schläuche verschlossen sind. Säulen, die geöffnet oder beschädigt eintreffen, sind unsteril und dürfen nicht verwendet werden.

Aseptisches Öffnen der Säulen: In der Verbindung der metallischen Luer-Konnektoren befindet sich ein Dichtring, der bei der Sterilisation bis zur Öffnung zur Sicherstellung der Sterilität des Inhalts (Sterilbarriere) erforderlich ist. Zur Entfernung des Dichtringes legen Sie den Adsorber auf eine saubere Unterlage, sprühen den Dichtungsbereich mit einem

alkoholischen Desinfektionsmittel ein und ritzen den Ring mit dem mitgelieferten Einwegskalpell ein. Sie können ihn danach leicht mit einer Klemme herausziehen, wobei die Luer-Verbindung geschlossen bleibt. Die Schläuche dürfen nicht mit dem Skalpell berührt werden. Vorsicht vor Verletzungen, Skalpell nach der Benutzung ordnungsgemäß entsorgen, z.B. in Nadelabwurfbehälter. Nach dem Entfernen des Dichtrings den oberen Schlauch mit einer stabilen Klemme abklemmen, die Luer-Verbindung aufschrauben, und jeweils einen sterilen Verschlusshahn eingangs und ausgangs anbringen. Die Hähne werden zur Einstellung des Flüssigkeitsspiegels über dem Adsorbens und zur Erstspülung benötigt. Es ist zu beachten, dass nicht beide Anschlüsse gleichzeitig offen sind, da sonst der Flüssigkeitsspiegel über dem Adsorbens absinkt und neu eingestellt werden muss.

Anschließend muss einmalig in der Lebensdauer der Säulen ein gesondertes Erstspülungsverfahren durchgeführt werden. Es ist unabhängig von regulären Spülschritten der ersten und folgenden Behandlungen.

Befestigen Sie dazu die Säulenhalterung am ADAorb[®] - Gerät und stellen Sie die beiden Säulen in die Halterung. Konnectieren Sie dann einen 5000-ml-5 % NaCl-Beutel mittels Infusionsbesteck mit dem Säuleneingang und stellen den Flüssigkeitsspiegel gemäß Abb. 1 ein. Spülen Sie dann den Beutelinhalt hälftig durch jede Säule, gefolgt von je 500 ml PBS-Azid blau (Konservierungslösung). Sie können alternativ für die Erstspülung das spezielle Erstspülprogramm des ADAorb[®] - Gerätes verwenden. Verschließen Sie die Säulen vor der Lagerung durch Abschweißen der Einwegschläuche mit dem am Optia-Gerät vorhandenen Schlauchschweißgerät. Lagern Sie die Säulen aseptisch verschlossen bei 2-5°C mit PBS-NaN₃ blau-Lösung.

Schritte bei jeder Behandlung

Die Säulen bleiben bei Transport und Lagerung in der Halterung, in der sie vor den Behandlungen aus dem Kühllager geholt werden, und mit der sie am ADAorb[®] - Gerät befestigt werden. Die Vorbereitung der Geräte des Behandlungssystems (Spectra Optia und ADAorb[®]) ist von den Geräteherstellern vorgegeben. Die Verbindung der Geräte untereinander, der Säulenanschluss an das ADAorb[®] - Gerät und die Konnektion der Spüllösungen werden von Medicap clinic festgelegt und geschult. Alle Spülschritte vor, während und nach den Behandlungen sind in der Abfolge, im Spülvolumen und in der Spülgeschwindigkeit im Behandlungsprogramm (Lipocollect 200 oder Lipocollect 300) des ADAorb[®] - Gerätes festgelegt und können nur in festgelegten Grenzen durch den Anwender verändert werden. Bei Behandlungen wird das ADAorb-Schlauchsystem ohne Hähne direkt an die metallischen Luer-Konnektoren der Adsorber angeschlossen, zuerst der obere Anschluss, dann der untere Anschluss. Es ist darauf zu achten, dass nicht beide Anschlüsse gleichzeitig geöffnet sind, da sonst der Flüssigkeitsspiegel über dem Adsorbens absinkt und nachjustiert werden muss. Die Trennung vom Schlauchsystem nach den Behandlungen erfolgt durch Abschweißen mittels Schlauchschweißgerät.

Antikoagulation

Im Gegensatz zur Plasmaaustauschbehandlung, wo das meiste Citrat mit dem entfernten Plasma verworfen wird, wird bei einem Säulenverfahren alles Citrat dem Patienten infundiert. Dies erfordert ein niedriges Citratverhältnis (im Mittel 1:30), aber mehr Heparin stattdessen (gemischte Heparin-Citrat-Antikoagulation). Die geeignete Antikoagulation muss ggf. unter der Verantwortung des Arztes den speziellen Bedürfnissen eines Patienten angepasst und überwacht werden. Die folgende Empfehlung kann deshalb im Einzelfall ungeeignet sein.

Die kontinuierliche Antikoagulation wird vom Plasmaseparator entsprechend dem voreingestellten Verhältnis dem entnommenen Blut zugegeben.
Die Säulenfunktion benötigt Citrat, Heparinantikoagulation allein ist nicht geeignet.
Vor dem Start des extrakorporalen Kreislaufs erhält der Patient einen Bolus von 30-35 IE Heparin i.v./ kg Körpergewicht, entsprechend etwa 2500 IE Heparin bei einem Patientengewicht von 75 kg. Zusätzlich ist in der Regel eine kontinuierliche Heparinapplikation während der Behandlung erforderlich. Diese kann per Infusomat oder durch Mischen mit dem Citratantikoagulans zugeführt werden. Die zugegebene Heparindosis sollte in einer Heparinkonzentration von 0,33 IE Heparin/ ml entnommenem Blut resultieren.

Kalkulationsbeispiele für die zum Citratantikoagulans zuzugebende Heparindosis:

Beispiel 1

Antikoagulans-Blut-Verhältnis = 1:25 (1+24), Volumen des Antikoagulans-Beutels 500 ml:
 $0,33 \times 25 \times 500 = 4.125$ IE Heparin müssen in den Citratbeutel gegeben werden.

Beispiel 2

Antikoagulans-Blut-Verhältnis = 1:30 (1+29), Beutelvolumen 250 ml:
 $0,33 \times 30 \times 250 = 2.475$ IE Heparin müssen in den Beutel gegeben werden. In diesem Fall kann ein zweiter Antikoagulansbeutel weniger Heparin enthalten.

In den meisten Fällen ist es notwendig, das Citrat durch die Infusion von Calcium (Calciumgluconat oder Calciumchlorid) zu antagonisieren. Beispielsweise werden während der Behandlung 2,3-4,6 mmol Calcium kontinuierlich mittels Infusomat über einen Dreiweghahn in die Rückflussleitung an der Nadel verabreicht. Calcium darf niemals in den extrakorporalen Kreislauf gegeben werden, da dadurch die Citratwirkung aufgehoben wird und Gerinnung im Schlauchsystem eintritt.

Behandlungsdauer:

Die durchschnittliche Behandlungsdauer beträgt 2-4 Stunden.

10. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Gefahr durch Partikelinfusion!

- Korrekten Anschluss der Säulen sicherstellen: Der Säuleneingang ist oben und muss Luer weiblich sein, der Säulenausgang ist unten und muss Luer männlich sein!
- Säulen nach dem Vorspülen und während der Behandlung niemals schütteln oder umdrehen!
- Plasmarückführung über den gelieferten Einweg-5µm-Partikelfilter stets sicherstellen!
- Die Säulen dürfen nicht eingefroren werden!
- Die Säulen dürfen nicht kräftig geschüttelt werden!

Gefahr durch Elutionslösung und Konservierungslösung!

- Die Infusion dieser Lösungen kann tödlich sein!
- Während der vor- und nach-Behandlungs-Spülschritte der Säulen darf der Patient nicht an den extrakorporalen Kreislauf angeschlossen sein!

Gefahr durch Luftembolie!

- Die Rückführung aller Flüssigkeiten über den Luftdetektor des Plasmaseparators stets sicherstellen!

Gefahr durch Bradykininbildung!

- Schließen Sie die Einnahme von ACE-Hemmern vor jeder Behandlung aus!
- Verwenden Sie nur die vorgesehenen Lösungen in der festgelegten Abfolge und Menge!
- Während des ersten Säulenzklus muss der Plasmafluss langsam sein!
- Leiten Sie kein verdünntes Plasma auf die Säulen!

Gefahr durch Kontamination!

- Säulen nicht verwenden, wenn nach Beurteilung durch den Arzt ein Verdacht auf Kontamination besteht! Nehmen Sie Kontakt zum Hersteller auf!
- Niemals beschädigte oder undichte Säulen benützen! Nehmen Sie Kontakt zum Hersteller auf!
- Alle Verbindungen des extrakorporalen Kreislaufs aseptisch mit Einweghandschuhen handhaben!
- Säulen nach Anbruch nicht über 5° C lagern!
- Es sind regelmäßig Prüfungen des Säulenüberstands auf Sterilität durchzuführen, wie in Abschnitt 9 beschrieben!

11. Auf dem Produktetikett verwendete Symbole



Dieses Symbol bedeutet „Achtung“. Es verweist auf die Notwendigkeit für den Anwender, die Gebrauchsanweisung auf wichtige sicherheitsbezogene Angaben, wie Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen durchzusehen, die auf dem Medizinprodukt nicht angebracht sind.



Dieses Symbol bedeutet „Gebrauchsanweisung beachten!“. Es verweist auf die Notwendigkeit für den Anwender, die Gebrauchsanweisung zu Rate zu ziehen.



Dieses Symbol bedeutet „Chargencode“. Jedes Säulenbehältnis ist eine eigene Charge.



Dieses Symbol bedeutet „sterile Flüssigkeitsbahn“ und weist darauf hin, dass nur das Innere des Produkts steril ist.



Dieses Symbol bedeutet „Herstellungsdatum“. Es zeigt das Datum an, an dem das Medizinprodukt hergestellt wurde.



Dieses Symbol zeigt das Ende der Haltbarkeit des Produkts an.

2020-01-31



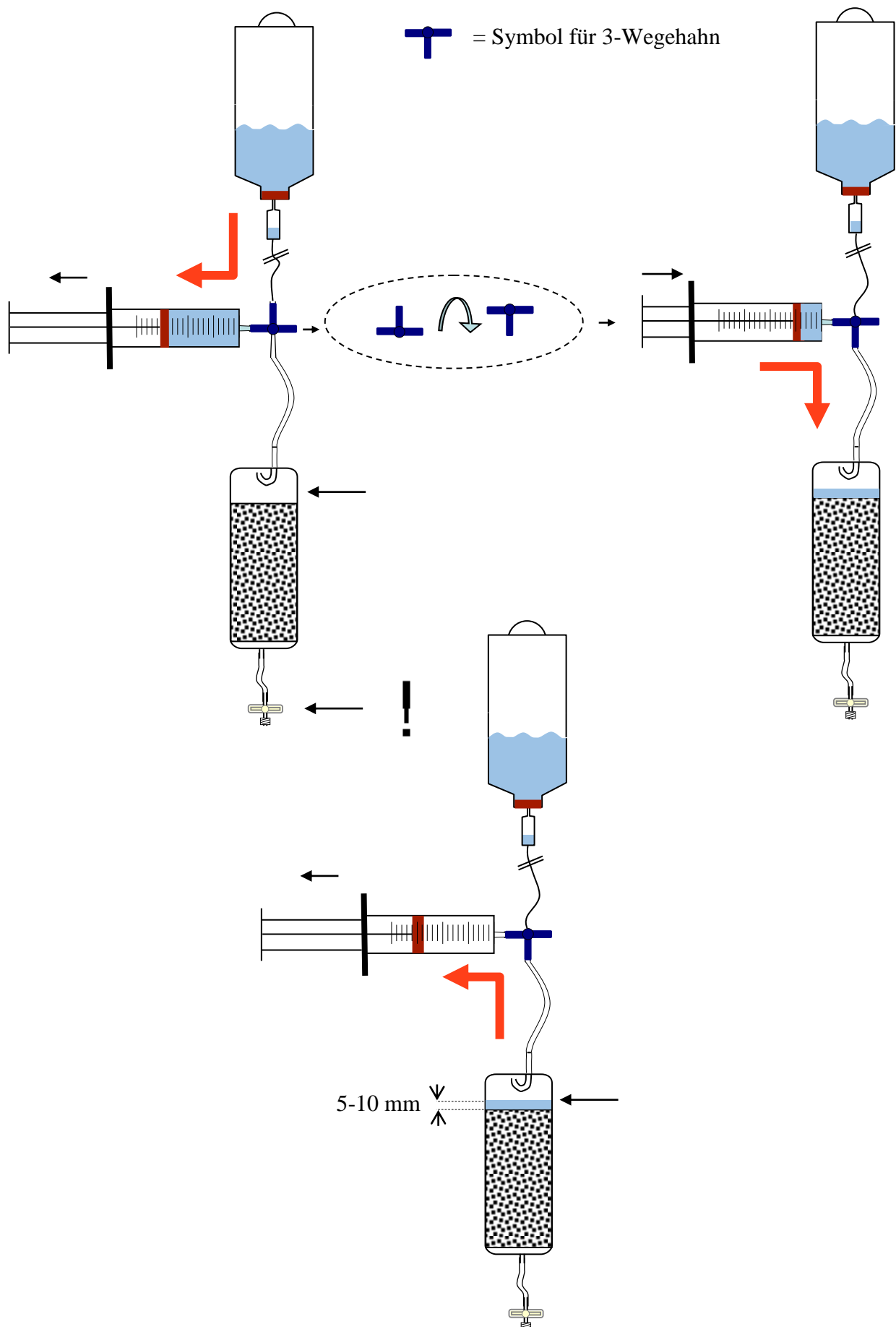
Dieses Symbol bedeutet „Zerbrechlich, mit Sorgfalt handhaben“. Es bezeichnet ein Medizinprodukt, das bei unvorsichtiger Behandlung brechen kann oder beschädigt wird.



Dieses Symbol bedeutet „Hersteller“. Es zeigt den Hersteller des Medizinprodukts nach der EU-Richtlinie (MDR) an.

Haftungsausschluss: Medicollect liefert nach validiertem Herstellungs- und Sterilisationsverfahren hergestellte Produkte, die für die Wiederverwendung gemäß Produktetikett und Gebrauchsanweisung vorgesehen sind. Leistung und Sicherheit sind in mehr als 10 000 Behandlungen nachgewiesen worden. Die Auswahl aus den marktverfügbaren Lipoprotein-Apheresesystemen liegt jedoch in der Verantwortung des Anwenders und muss sich nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten richten.

Abb. 1 Einstellen des Flüssigkeitsspiegels über dem Adsorbens





Lipocollect – reusable columns for Lipoprotein-apheresis

CE 1023

Date of the last revision: 04.05.2021

1. Definition and Product Sizes (provided pairwise)

Lipocollect is a moist heat sterilized product, consisting of two glass columns filled with LDL adsorbent. One treatment is performed with 2 products (column pair).

Lipocollect 200, cont. 200 +/- 15 ml of adsorbent, extracorporeal vol. about 180 ml/ column,
Lipocollect 300, cont. 300 +/- 15 ml of adsorbent, extracorporeal vol. about 260 ml/ column,

2. Intended use

Lipocollect columns are intended for multiple lipoprotein apheresis from blood plasma on the same patient. Lipoprotein apheresis is limited to the treatment of severe hypercholesterolemia and dyslipidemia, according to the physician's decision. The treatment is performed by trained professionals.

3. Mode of action

The effect is achieved by adsorptive binding of low density lipoproteins (LDL and Lp(a)) from blood plasma in the extracorporeal circulation. The binding can be reversed by rinsing the columns with hypertonic saline solution during the treatment. Two columns are used simultaneously during treatment and are each loaded and eluted several times. Thus the elimination capacity is high. Other lipoproteins (VLDL and HDL) are bound to a small extent. Albumin, fibrinogen and immunoglobulins are not bound. Cleaning, disinfection or re-sterilisation are not used during the lifetime of the products. The lifetime of the products is 3 years from the date of manufacture.

4. Principle of the procedure

The extracorporeal circulation is established according to the requirements of the primary separation device and anticoagulated with citrate and heparin. The blood plasma is separated from the blood cells by centrifugation or filtration, transferred to the ADAorb® device (Medicap clinic, Ulrichstein) and from there continuously fed to the pre-rinsed columns. There, low-density lipoproteins are adsorbed, whereas the LDL-poor plasma is reunited with the blood cells.

The columns are loaded with rinsing solutions and plasma in a programmed procedure using the ADAorb® device, and are usually loaded and regenerated several times during a treatment. Part of the programmed procedure is the final rinsing of the columns with the color-coded preservative solution, PBS-NaN₃ blue, in which they are stored at 2-5°C.

5. Interactions

Conditioned by the negatively charged adsorbent surface, bradykinin, a physiologic vasodilator, is activated in the plasma inside the columns (see contraindications and side effects). In addition, positively charged drugs that are in the plasma can be adsorbed to the adsorbent and their level of action in the blood is thereby reduced.

6. Contraindications

- Patients with contraindications for the treatment in an extracorporeal circulation;
- Patients with increased bradykinin activity. Such patients are e.g.:
- patients after intake of ACE-inhibitors
- patients with inherited elevated bradykinin activity
- patients with asthma bronchiale
- patients with the rare hereditary angioedema (Quincke oedema);
- Patients with haemorrhagic diathesis as in haemophilia, von Willebrand-Jürgens syndrome, thrombocytopenia or other causes;
- Patients with signs of an infection;
- Patients with a positive infectserology, according to criteria of blood donation

Comment:

Due to insufficient information the products are not suitable for the following cases: the treatment of pregnant women and of children below the age of 16. Patients with implants (such as heart valves or hip prosthesis), transplanted organs or with immune deficiency for bacterial infections may have an increased risk of infection through reusable columns.

7. Side effects

- Known side effects of the extracorporeal circulation are common, especially puncture damage, side effects especially due to hypocalcaemia from the citrate anticoagulant, such as perioral tingling, paraesthesia, chills, nausea, vomiting and tremors, in severe cases cardiac arrhythmias and convulsions. Drop in blood pressure due to volume deprivation may lead to somnolence, fainting, anxiety and dyspnoea.
- The following patients are notably predisposed to drop in blood pressure: first time treated patients, low body weight, beta-receptor blocker treatment and increased sensitivity to bradykinin.
- Bradykinin-mediated side effects appear mainly in the beginning of the treatment, when the first column-treated plasma enters the patient's circulation. At this moment vasodilatation may occur, indicated by flush, tachycardia, headache, and drop in blood pressure and in the most unfavourable case in unconsciousness. In these instances, the extracorporeal blood flow must be interrupted immediately (Do not infuse further activated blood!) until the symptoms have disappeared spontaneously. If necessary, a volume substitution, e.g. 0.9% NaCl solution, must be infused. To prevent this so-called anaphylactoid reaction, take care for the following:
- The intake of ACE inhibitors must be excluded safely before each treatment. 2. The extracorporeal blood flow must be routinely slow during the first column loading until

about 10 min. after the start of the plasma reinfusion. 3. Do not supply diluted plasma to the columns.

- Heparin and the reduction of clotting factors favour bleedings up to 36 hours after the treatment. The blood loss by menstruation may be also increased thereby.
- Iron deficiency by blood loss to the extracorporeal device and by sampling is common in chronic apheresis treatment and usually requires ferritin control and iron supplementation.
- Allergic reactions, such as itching or urticaria may occur.

8. Risks of the treatment

- Situations dangerous to life may arise from gross errors, above all in the handling of the technical equipment, such as confounding or forgetting tubing connections or solutions, bypassing air traps, wrong dosage of the anticoagulants, by inadequate treatment of side effects of the apheresis or by disregard of aseptic handling and storage conditions of the columns.
- Extracorporeal adsorbents in general may be harmful by leaching of soluble or particular matter into the patient`s circulation.
- In patients with an undetected pre-existing bleeding disorder, bleeding may occur after the treatment or may be aggravated. An increased blood loss by the menstruation may be favoured too.
- Removal of any other substances besides LDL by the apheresis may be harmful. These can be medications or endogenous substances that are not known in detail.
- Electrolyte imbalances before the apheresis treatment, especially in liver- and renal insufficiency may result to an elevated risk of hypocalcaemia and hypokalemic alkalosis by citrate anticoagulation and infusion of the alkaline column priming solution (bicarbonate buffer).
- Reusable adsorbents bear the risk of contamination and of an infection of the patient, which may be severe.

9. Application method

General remarks

For new customers and on request Medicollect will conduct user training including the demonstration of the column handling.

The Lipocollect columns must only be used with the prescribed liquids and suitable technical equipment. Furthermore, a suitable infrastructure and personnel experienced in performing apheresis treatments must be available.

Aseptic handling and storage at low temperatures with the colour-coded preservative prevents contamination. It is necessary to wear disposable gloves for all tubing- and fluid connections of the extracorporeal system. To be on the safe side, tests for sterility of the column supernatant (PBS-Azide-blue) according to a recognised procedure (e.g. according to Ph. Eur.) must be carried out on both columns at each treatment.

Each column must be labelled with the patient's surname, first name and date of birth or other unique identification before the first application.

In the event of a reduction in performance or at the end of the shelf life, the products must no longer be used. The maximum application frequency is 52 apheresis/year.

Accessories

1 scalpel for one-time removal of the sealing ring in the metallic Luer connection of the two adsorbers.

The following additional accessories are required and are not supplied by Medicollect:

- The Spectra Optia device for plasmapheresis including accessories. Medicollect has no experience with the use of other plasma separators;
- The ADAorb® unit (Medicap clinic, Ulrichstein) including accessories;
- A column holder from Medicap clinic for fixing the Lipocollect columns to the ADAorb® unit and for the transport to the cold storage;
- A 5 µm disposable filter for filtration of the plasma behind the columns (supplied with ADAorb® disposable tubing set);
- Other materials for apheresis, such as suitable cannulas, three-way stopcocks, connectors, etc.;
- A refrigerator or cold room for storing the columns at 2 - 5° C after opening. The temperature must be monitored.

Solutions for the treatment (not supplied by Medicollect but in the Medicap clinic treatment kit). The solutions are medical devices.

- Priming + Rinsing: Isotonic saline in 5 l bag +1.4% sodium bicarbonate solution in a 3 l bag;
- LDL elution: 5% NaCl solution in 5 l bag;
- Preservation: PBS-0.01% NaN₃, blue solution in a 1 l bottle;
- Anticoagulation: 2 x 250 ml sodium citrate 4% for apheresis; ACDA is less recommended (low pH, glucose content), but can be used as an alternative.

Storage and special steps before the first treatment

Please check visually whether the glass columns are undamaged and the tubes are closed. Columns that arrive open or damaged are non-sterile and must not be used.

Aseptic opening of the columns: In the connection of the metallic Luer connectors there is a sealing ring, which is required during sterilization up to the opening to ensure the sterility of the contents (sterile barrier). To remove the sealing ring, place the adsorber on a clean surface, spray the sealing area with an alcohol-based disinfectant and scratch the ring with the disposable scalpel provided. You can then pull it out easily with a clamp, leaving the Luer connection closed. Do not touch the tubes with the scalpel. Beware of injury, properly dispose the scalpel after use, e.g. in a needle dropping container. After removing the sealing ring, disconnect the upper tube with a stable clamp, unscrew the Luer connection, and attach a sterile stopcock at the inlet and outlet. The stopcocks are used to adjust the liquid level above the adsorbent and for initial rinsing. It must be ensured that not both connections are

open at the same time, otherwise the liquid level above the adsorbent will drop and have to be readjusted.

A separate initial rinse procedure must then be performed once in the life of the columns. It is independent of regular rinsing steps of the first and following treatments.

To do this, attach the column holder to the ADAorb® unit and place the two columns into the holder. Then connect a 5000 ml- 5% NaCl bag with the column inlet by an infusion set and adjust the liquid levels according to Fig. 1. Then flush the contents of the bag halfway through each column, followed by 500 ml of PBS-Azide blue (preservative solution) per column. Alternately you can use the special first rinse program of the ADAorb® device for this. Always seal the columns before storage by welding the disposable tubes with the tube welder provided on the Optia device. Store the columns aseptically sealed at 2-5°C with PBS-NaN₃ blue solution.

Steps for each treatment

During transport and storage, the columns remain in the holder in which they are removed from the cold store before treatment and with which they are attached to the ADAorb® device. The preparation of the devices of the treatment system (Spectra Optia and ADAorb®) is specified by the device manufacturers. The connection of the devices to each other, the column connection to the ADAorb® device and the connection of the rinsing solutions are determined and trained by Medicap clinic. All rinsing steps before, during and after the treatments are defined in the sequence, rinsing volume and rinsing speed in the treatment program (Lipocollect 200 or Lipocollect 300) of the ADAorb® device and can only be changed by the user within defined limits. For treatments, the ADAorb tubing system is connected directly to the metal Luer connectors of the adsorbers without stopcocks, first the upper connection, then the lower connection. It is important to ensure that both connections are not open at the same time, otherwise the liquid level above the adsorbent drops and has to be readjusted. The separation from the tubing system after the treatments is done by welding with a tube welding device.

Anticoagulation

In contrast to a plasma exchange procedure, where most of the citrate is wasted with the removed plasma, in a column procedure all citrate is infused to the patient. This requires a lower citrate ratio (mean 1:30) but more heparin instead (mixed heparin-citrate anticoagulation). If necessary, the proper anticoagulation also must be adapted to the individual patient and controlled by the responsible physician. Therefore, the following recommendation may be unsuitable in individual cases.

The continuous anticoagulation is added to the drawn blood by the plasmaseparator in the preselected ratio. The columns need citrate for a proper function. Heparin alone is not suitable.

Before the start of the extracorporeal circulation, the patient gets an intravenous Heparin bolus of 30-35 IE/ kg body weight, corresponding to about 2500 IE Heparin for a patient of 75 kg body weight. Additionally, continuous heparin application is usually necessary during the treatment. This may be administered by an infusomat or mixed with the citrate anticoagulant. The amount of Heparin mixed to the citrate anticoagulant should result in a concentration of 0,33 IE Heparin/ ml of drawn blood.

Calculation examples for the heparin amount to be added to the citrate anticoagulant:

Example 1

Selected anticoagulant to blood ratio = 1:25 (1+24), volume of the anticoagulant bag 500 ml:
 $0,33 \times 25 \times 500 = 4.125$ IE Heparin have to be added to the bag.

Example 2

Selected anticoagulant to blood ratio = 1:30 (1+29), anticoagulant bag size 250 ml:
 $0,33 \times 30 \times 250 = 2.475$ IE Heparin have to be added to the bag. In this instance, a second anticoagulant bag may contain less Heparin.

In most instances, it is necessary to antagonize the citrate by infusion of calcium (calcium gluconate or calcium chloride). Usually 2,3-4,6 mmol calcium are applied continuously during the treatment by means of an Infusomat and via 3-way stopcock into the return line at the needle. Calcium must never be added to the extracorporeal circulation, because citrate will be inactivated thereby and clotting occurs in the tubing system.

Duration of the treatment:

The mean treatment duration is 2-4 hours.

10. Warnings and precautions

Danger by particle infusion!

- Ensure the correct connection of the columns: The column inlet is at the top and must be Luer female, the column outlet is at the bottom and must be Luer male!
- Never shake or turn round the columns after the column priming or during the treatment!
- Always ensure that the post column plasma is passed through the supplied disposable 5µm-particle filter!
- The columns must not be frozen!
- The columns must not be shaken vigorously!

Danger by elution solution and preserving solution

- The infusion of these solutions may be fatal!
- During the pre-treatment and post-treatment rinsing procedures of the columns, the patient must not be connected to the extracorporeal circuit!

Danger by air embolism!

- Always ensure that the post column plasma is passed through the return line bubble trap of the plasma separator!

Danger by the generation of Bradykinin!

- Exclude intake of ACE-inhibitors before each treatment!
- Use the prescribed solutions in the prescribed sequence and quantity exclusively!
- During the first column cycle, the plasma flow must be slow!
- Do not carry diluted plasma to the columns!

Danger by contamination!

- Do not use the columns if a contamination is suspected according to the appraisal by the physician! Contact the manufacturer!
- Never use damaged or leaking columns! Contact the manufacturer!
- Handle all connections of the extracorporeal circulation with disposable gloves in an aseptic manner!
- After opening, do not store the columns above 5°C!
- Regular checks of the column supernatant for sterility must be performed as described in section 9!

11. Symbols used on the product label



This symbol means „Attention“. It refers to the requirement for the user, to attend the Informations for Use for important safety-related information, which is not indicated on the medical device, such as warnings and precautions.



This symbol means „Attend the Informations for Use!“ . It refers to the necessity for the user, to refer to the Informations for Use.



This symbol indicates the Lot. Each column vessel is a separate Lot.



This symbol means „sterile fluid path“. It indicates that the inward only of products is sterile.



This symbol indicates „Date of production“. It indicates the date, on which the medical device has been produced.



This symbol means „to be used until“.

2020-01-31



This symbol means „brittle, handle with care“. It refers to a medical device, which may break or may be damaged, if handled without care.



This symbol means „manufacturer“. It indicates the manufacturer of the medical device according to the EU guideline (MDR).

Disclaimer: Medicollect supplies products manufactured according to validated manufacturing and sterilisation procedures and intended for reuse according to the product label and instructions for use. Performance and safety have been proven in more than 10 000 treatments.

However, the choice from the available Lipoprotein-apheresis treatment systems on the market is the responsibility of the user and must be based on the individual needs of the patient.

Fig. 1 Adjustment of the fluid level above the adsorbent
Throughout this procedure the bottom stopcock must be closed!

