

Legemidler i praksis

Bruk og misbruk av albumin

Albuminløsninger brukes i hovedsak som volumterapi og som substitusjonsbehandling ved hypoalbuminemi og plasmautskifting. Systematiske oversikter over foreliggende dokumentasjon har sådd tvil om hvorvidt albumin gitt på slike indikasjoner er til pasientenes beste. En nylig gjennomført randomisert multisenterstudie forsterker inntrykket av at albumin i de fleste sammenhenger ikke byr på terapeutiske fortrinn sammenliknet med krystalloider.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Jon Henrik Laake

jon.henrik.laake@rikshospitalet.no
Anestesiavdelingen
Rikshospitalet
0027 Oslo

Norske legers bruk av albuminløsninger har nylig vært omtalt i Tidsskriftet. Knutsen og medarbeidere fant at totalforbruket av albumin falt fra drøyt 900 kg i 1998 til rundt 550 kg i 2001 (1). Forfatterne så denne endringen i sammenheng med resultatene av en fortløpende oppdatert Cochrane-undersøkelse som ble publisert første gang i 1998, og som ble tolket i disfavør av albumin som volumsubstitutt (2). Folkehelseinstituttet opplyser at totalforbruket av albumin i 2003 og 2004 var på henholdsvis 550 og 580 kg. Omsatt i terapeutiske enheter betyr det et årlig forbruk av ca. 25 000 flasker 20 % albumin (100 ml) og ca. 8 000 flasker 4 % albumin (250 ml). Prisen for en flaske 20 % albumin 100 ml er kr 500, og en flaske 4 % albumin 250 ml koster kr 250 (Hans Erik Heier, Blodbanken, Ullevål universitetssykehus, personlig meddelelse). Det er derfor rimelig å spørre om det er tilkommet ny informasjon som berettiger fortsatt bruk av albumin i norske sykehus.

Oversikten som gis her representerer et forsøk på å dekke over det mest relevante av ny litteratur, men er ikke ment å være uttømmende. En detaljert redegjørelse for kunnskapsgrunnlaget ved bruk av kolloider er nylig publisert av The American Thoracic Society (3).

Albumin som volumterapi

Rasjonalet for å anvende albumin fremfor krystalloider (fysiologisk saltvann eller Ringer-acetat) ved hypovolemi har vært at krystalloider fordeler seg i hele ekstracellulærrommet, mens albumin i større grad holder seg i blodbanen. Det har vært anslått at det trengs 3–4 liter krystalloider per liter albuminløsning for å oppnå tilsvarende volumekspansjon. Verken den opprinnelige Cochrane-analysen eller senere oppdateringer har kunnet bekrefte at dette gir signifikante utslag i harde kliniske endepunkter (2) (fig 1). Metaanalyser som delvis ble sponset av Plasma Protein Therapeutics Association skiller seg fra flere andre, idet forfatterne konkluderer at anvendelse av albumin til intensivpasienter gir reduksjon i det kombinerte endepunktet morbiditet + mortalitet (4). Disse metaanalysene har alle fått kritikk, og det er påpekt at gjentatte metaanalyser ikke bidrar til større innsikt.

For å ta tyren ved hornene valgte det australsk-newzealandske intensivnettverket å gjennomføre en dobbeltblind randomisert studie der effekten av væskeresuscitering med 4 % albumin ble sammenliknet med fysiologisk saltvann (SAFE-studien) (5). Studien ble designet for å kunne detektere en forskjell i 28-dagersdødelighet på 3 %. 6 997 pasienter ved 16 ulike intensivavdelinger ble inkludert. Studien omfattet et nokså typisk pasientmateriale, med mange ulike medisinske og kirurgiske diagnoser og ulik grad av organsvikt. Den har fått mye ros for å være godt designet, grundig gjennomført (bl.a. ble innholdet i infusjonsposene kamuflert) og er rapportert med stor grad av transparens.

Resultatene av SAFE-studien kan oppsummeres som følger: Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i dødelighet mellom behandlingsgruppene. Det ble heller ikke funnet signifikante forskjeller for de sekundære endepunktene (tab 1). Det ble ikke påvist signifikante forskjeller i forhåndsdefinerte subgrupper, med unntak for pasienter med traumatiske hodeskader, der det ble funnet høyere mortalitet i albumingruppen (tab 2). En ikke-signifikant lavere dødelig-

het i subgruppen alvorlig sepsis har først og fremst vært oppfattet som hypotesedannede. Det må understrekes at subgruppeanalyse av randomiserte studier er et svært problematisk utgangspunkt for kliniske beslutninger og bør følges opp av nye studier der subgruppen gjøres til hovedgruppe.

Et overraskende bifunn i SAFE-studien var at den relative forskjellen i infundert væskemengde i løpet av de fire første behandlingsdagene ikke var større enn 1:1,4 i favør av albumin. Dette står i skarp kontrast til forestillingen om at albumininfusjon medfører vesentlig volumbesparelse og tilsvarende reduksjon i ekstracellulært volumoverskudd. Funnet bør likevel tolkes med forsiktighet. Et annet bifunn var at det ble transfundert signifikant større mengder erytrocytter til pasienter i albumingruppen. Begge forhold har åpenbare økonomiske implikasjoner.

En rimelig fortolkning av SAFE-studien er at den føyer seg til en omfattende litteratur som hittil ikke har kunnet påvise sikker gevinst av å anvende albuminløsninger som volumterapi. Dette utelukker ikke at mer detaljerte studier på selekterte pasientgrupper vil kunne påvise slik gevinst.

Substitusjonsbehandling ved hypoalbuminemi

Hypoalbuminemi finnes ved en rekke ulike tilstander og er tilnærmet obligat hos inten-

! Hovedbudskap

- Flere metaanalyser har sådd tvil om det er grunnlag for å foretrekke albuminløsninger fremfor krystalloider og kunstige kolloider, som er langt rimeligere
- I en multisenterstudie der albumin ble sammenliknet med fysiologisk saltvann som volumterapi til intensivpasienter, ble det ikke påvist forskjell i dødelighet eller andre viktige endepunkter
- Albumin har gunstig effekt mht. nyresvikt og overlevelse hos leversyke pasienter som tappes for svær ascites eller har spontan bakteriell peritonitt
- Albuminløsninger bør ikke benyttes som volumterapi eller som substitusjonsbehandling ved hypoalbuminemi eller ved brannskader

sivpasienter. Det er klar sammenheng mellom lavt albuminnivå og økt dødelighet hos voksne pasienter, en sammenheng som ikke nødvendigvis er kausal (6). En tilsvarende sammenheng er ikke funnet hos barn.

Albuminnivået er av betydning for syrebase-status, farmakokinetikk og transport av næringsstoffer. Metabolsk acidose kan lett gå upåaktet hen om det ikke tas hensyn til albuminnivået fordi aniongapet da gir et feilaktig budskap. Aniongapet (AG) kan grovt korrigeres for albuminnivået etter følgende formel (7):

$$AG_{\text{korrigert}} = AG + 0,25 \times (40 \text{ g/l} - [\text{s-albumin}])$$

En rekke ulike farmaka binder seg til albumin, og hypoalbuminemi påvirker signifikant distribusjon og omsetning av ulike legemidler (6). Det er imidlertid ikke gitt at normalisering av albuminnivået hos kritisk syke pasienter vil bidra til en mer forutsigbar legemiddelomsetning. Olsen og medarbeidere fant at albumin i kommersielle løsninger hadde sterkt redusert bindingsevne til warfarin, digitoksin og naproksen (8). Andre forhold ved intensivpasienter, slik som nyresvikt, behandling med hemofiltrasjon/dialyse og interaksjoner mellom legemidler, tilsier at nøye overvåking av legemidlenes kliniske effekter og måling av plasmakonsentrasjoner uansett vil være påkrevd.

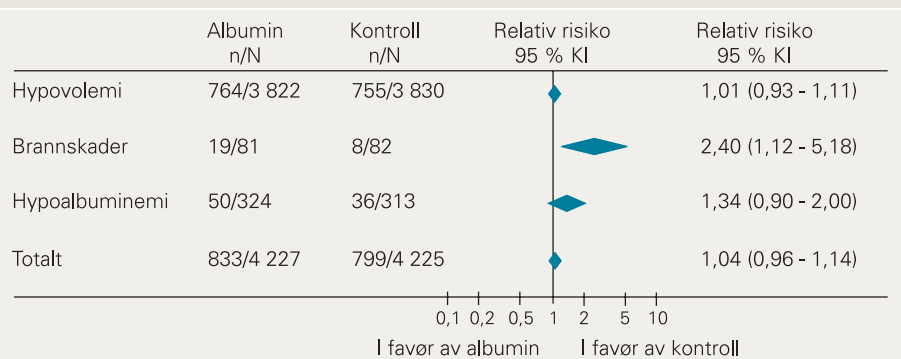
Det har vært foreslått at albuminløsninger ikke bare kan redusere omfanget av kapillærlekkasje, men ha en selvstendig gunstig effekt på kapillærpermeabilitet. Dette er nylig undersøkt av Margaron og medarbeidere hos pasienter med septisk sjokk (9). I disse studiene er det ikke funnet holdepunkter for at albumininfusjon bidrar til å redusere mikrovaskulær permeabilitet. Derimot finnes betydelig lekkasje av albumin over kapillærmembranen, slik at den volumbesparende effekten av en albumininfusjon er redusert hos pasienter med sepsis. Man kan også tenke seg at albumin derved bidrar til et økt kolloidosmotisk trykk i interstitiet, slik at ødemer bibeholdes. Dette har sannsynligvis også relevans for brannskadepasienter.

Det fremgår av Cochrane-databasen at foreliggende dokumentasjon viser en ikke-signifikant økning i mortalitet hos pasienter der albumin blir gitt på indikasjonen hypoalbuminemi (2). Den samme oversikten tilsier foreløpig også økt mortalitet hos brannskadepasienter som får albumin. De analyserte studiene er imidlertid små (fig 1).

Albumin ved dialyse og plasmautskifting

Intermitterende hemodialyse medfører hypig blodtrykksfall som kan korrigeres med væsketilførsel. Ellers like mengder kolloider er mer effektive enn krystalloider til slik bruk, og både albumin og stivelsesløsninger (HES) har vært anvendt til dette. Det er imidlertid ikke dokumentert at bruk av kolloider gir en morbiditets- eller mortalitetsgevinst

Figur 1



Aggregerte data fra studier der albumin er sammenliknet med krystalloider eller syntetiske kolloider med hensyn til mortalitet (2). Gruppert etter behandlingsindikasjon. n/N = antall døde/antall totalt

fremfor krystalloider hos dialysepasienter. Stivelse er derimot dokumentert å forverre nyresvikt hos pasienter med sepsis (3).

Ved terapeutisk plasmautskifting (plasmaferese) anvendes som regel humant plasma som erstatningsvæske, men modifiserte albumin- og elektrolyttløsninger anvendes også. Også her brukes stivelsesløsninger i en viss grad, og flere mindre studier har konkludert med at dette kan gjøres trygt (3).

Albumin ved ascites og spontan bakteriell peritonitt

Ved refraktær ascites utføres det noen ganger ascitestapping. Dette kan medføre sirkulasjonsforstyrrelser og påfølgende nyresvikt. Ved å gi samtidig albumininfusjon har man kunnet demonstrere en signifikant reduksjon i forekomsten av nyresvikt. En dose

på 50 g ved tapping av 5 liter ascites eller mer er anbefalt (3).

Sort og medarbeidere randomiserte 126 pasienter med ascites og spontan bakteriell peritonitt til behandling med cefotaksim versus cefotaksim + albumin (1,5 g/kg dag 1 og deretter 1g/kg etter to dager) (10). Det ble funnet signifikant lavere dødelighet i albumingruppen både på kort og lang sikt (tre månedersdødelighet 22 % mot 41 %), noe som ble forklart ved en lavere forekomst av nyresvikt i albumingruppen (10 % mot 33 %). Det er uavklart om syntetiske kolloider kan ha samme effekt som albumin hos pasienter med ascites.

Albumin til barn

Albumin benyttes til barn ved de samme indikasjoner som til voksne. Forfatteren kjen-

Tabell 1 Primære og sekundære endepunkter i SAFE-studien (5). Det var ikke signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av endepunktene

	Albumin	Fysiologisk saltvann
Mortalitet etter 28 dager (%)	20,9	21,1
Intensivopphold (dager ± SD)	6,5 ± 6,6	6,2 ± 6,2
Sykehusopphold (dager ± SD)	15,3 ± 9,6	15,6 ± 9,6
Varighet av respiratorbehandling (dager ± SD)	4,5 ± 6,1	4,3 ± 5,7
Varighet av nyreerstattende behandling (dager ± SD)	0,48 ± 2,28	0,39 ± 2,0
Organsvikt (%)		
Ingen	52,7	53,3
Ett organ	30,0	29,8
To eller flere organer	17,3	16,9

Tabell 2 Planlagte subgruppeanalyser i SAFE-studien (5)

Subgruppe	Mortalitet (%)			P-verdi
	Albumin	Fysiologisk saltvann	Relativ risiko (95 % KI)	
Traumer (n = 1 186)	13,6	10,0	1,36 (0,99–1,86)	0,06
Med hodeskade (n = 492)	24,5	15,1	1,62 (1,12–2,34)	0,01
Uten hodeskade (n = 694)	6,2	6,2	1,00 (0,56–1,79)	1,00
Alvorlig sepsis (n = 1 218)	30,7	35,3	0,87 (0,74–1,02)	0,09
Skjokklunge (ARDS) (n = 127)	39,3	42,4	0,93 (0,61–1,41)	0,72

ner ikke til nye studier som understøtter slik bruk, men det er karakteristisk for studier der barn inngår at albumin har vært gitt i både intervensjons- og kontrollgruppene ved svær hypoalbuminemi (< 10–15 g/l).

Konklusjon

Det er få klare indikasjoner for bruk av albumin. SAFE-studien vil kunne bidra til å innskrenke bruken ytterligere. Albuminløsninger bør ikke benyttes som volumterapi eller som substitusjonsbehandling ved hypoalbuminemi. Det er heller ingen holdepunkter for å anvende albuminløsninger ved brannskader. Det synes godt dokumentert at lever-syke pasienter som får tappet større mengder ascites eller har spontan bakteriell peritonitt profitterer på albumintilførsel, men det er uavklart om den samme effekten kan oppnås med kunstige kolloider.

Manuskriptet ble godkjent 18.8. 2005.

Jeg takker Annette Robertsen, Jan Frederik Bugge og Reidar Kvåle for nyttige kommentarer.

Oppgitte interessekonflikter: *Forfatteren har fått betalt reise og opphold av Fresenius Kabi for å delta på et ernæringskurs på Finse i 2001 og mottatt honorar for et foredrag om klinisk ernæring i regi av Fresenius Kabi i Oslo samme år.*

Litteratur

1. Knutsen AH, Mitic Z, Nordbø A et al. Albuminforbruk ved norske sykehus – endringer etter Cochranerapporten i 1998. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 1181–3.
2. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD001208.
3. American Thoracic Society Consensus Statement. Evidence-based colloid use in the critically ill. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1247–59.
4. Vincent JL, Navickis RJ, Wilkes MM. Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med 2004; 32: 2029–38.
5. Finfer S, Bellomo R, Boyce N et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004; 350: 2247–56.
6. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. Br J Anaesth 2000; 85: 599–610.
7. Figge J, Jabor A, Kazda A et al. Anion gap and hypoalbuminemia. Crit Care Med 1998; 26: 1807–10.
8. Olsen H, Andersen A, Nordbø A et al. Pharmaceutical-grade albumin: impaired drug-binding capacity in vitro. BMC Clin Pharmacol 2004; 4: 4.
9. Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects following a bolus of albumin 20 % in septic patients. Br J Anaesth 2004; 92: 821–6.
10. Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999; 341: 403–9.