

Robert Hahn, professor, överläkare, anestesikliniken, Södersjukhuset

Albumin tvivelaktigt som plasmaexpander inom intensivvård

II Intravenös infusion av albumin framställt ur blodplasma har under 50 års tid använts för behandling av akut hypovolemi. Albumin brukades även länge för att höja plasmans albuminhalt vid hypoalbuminemi. Behandlingens medicinska värde och kostnadseffektivitet har dock ifrågasatts, och indikationerna för albumin har efter hand krympt. Efter en systematisk litteraturöversikt från Cochrane Collaboration kan man till och med fråga sig om albumin alls bör användas. Urvalet av de studier som ingår i analysen kan dock kritiseras.

Infusion av albumin ökar plasmavolymen genom att höja det kolloidosmotiska trycket. Det kroppsegna ursprunget samt att effekten är relativt långvarig, cirka sex timmar, förklarar albuminets framgång på marknaden (Figur 1). Denna plasmafraktion säljs som 3,3-, 5- och 20-procentig lösning i Sverige, varvid den senare ökar blodvolymen med betydligt mer än den givna volymen.

På 1960- och 1970-talen åtnjöt albuminbehandling stor popularitet inom bland annat operations- och intensivvård samt barn- och njurmedicin. Det höga priset på albumin motiverade därefter en viss återhållsamhet och tydligare specificering av preparatens fördelar jämfört med billigare alternativ, såsom kristalloida vätskor och syntetiska kolloider av typ dextran. Fördelar var dock svåra att påvisa. Inom intensivvården enades man om att hypoalbuminemi är ett naturligt fenomen vid svår sjukdom, och överlevnaden tycks inte förbättras av att albumin tillförs [1, 2]. Hypovolemi har därför varit den viktigaste indikationen för albumintillförsel på senare år.

En systematisk översikt som finns tillgänglig på Cochrane Library ifrågasätter även denna indikation för albumin [3]. Analysen fokuserar på överlevnaden hos 1 419 patienter, från 30 studier, som randomiserats till att erhålla eller inte erhålla albumin eller human plasma för behandling av hypovolemi, hypoalbuminemi eller brännskador inom intensivvården. De flesta av studierna är ganska små och hade för avsikt att studera helt andra frågor än överlevnad. Resultatet visar ändå att prognosen försämras när albumin givits. Den relativa risken för död var 1,46 när albumin givits för att behandla hypovolemi, 1,69 om indikationen var hypoalbuminemi och 2,40 om albumin givits vid brännskador. Samtliga delresultat är statistiskt signifikanta eller näst intill signifikanta.

Alla väsentliga delar av denna metaanalys publicerades i British Medical Journal under sommaren 1998 [4]. Där skriver författarna målande att vart 17:e dödsfall i albumingruppen kan förklaras av denna behandling eftersom dödligheten

SAMMANFATTAT

Albumin från blodplasma har länge använts på skilda indikationer inom intensivvården.

Albumin är dock dyrt och därför har användningen minskat.

En översikt från Cochrane Collaboration har visat att användande av albumin som plasmavolymsexpander ökar dödligheten inom intensivvården.

Översikten har följts av en intensiv debatt kring resultatets giltighet samt dess konsekvenser för kliniskt handlande.

Resultatet har tyvärr påverkats av att albumin i flera artiklar givits på ett felaktigt sätt.

Evidensbaserad medicin

var 6 procent högre än hos kontrollerna. Artikeln fick stor uppmärksamhet och dess implikationer diskuterades flitigt på tidskriftens insändarsidor den hösten. I Stockholm anordnade de Läkemedelssakkunnigas (LÄKSAKs) expertgrupp för vätsketerapi och nutrition ett möte med artikelns huvudförfattare, Ian Roberts, som fick svara på frågor. Debatten var tidvis livlig och visade att det kan vara svårt att genomföra en systematisk översikt som accepteras av läkarkåren.

Problem med översikten

Ett första problem är variationen i jämförelsebehandling. I vissa av de ingående 30 studierna jämförs albumin med syntetiska kolloider, i andra har kristalloider givits och i en tredje grupp har kontrollerna inte fått någon vätska alls. Klinikern får således inget alternativ till albumin i sin behandling. Snarast tycks albumin vara sämre än vad som helst. Att albumin skulle vara sämre än ingen volymterapi alls vid hypovolem chock är dock svårt att acceptera för dem som arbetar med sådana patienter.

Ett annat problem är variationen i terapimål. Många av be-



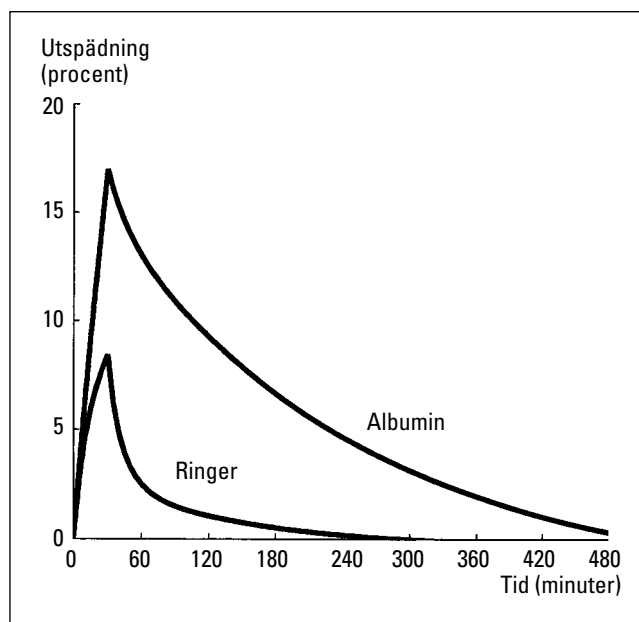
Albumin, 20 procent, ökar blodvolymen med betydligt mer än sin egen volym genom att det kolloidosmotiska trycket är högt. Bilden ställd till förfogande av Annika Hedin, Södersjukhuset.

handlingarna, som kan ha genomförts för mer än 15 år sedan, använde terapimål som idag ter sig olämpliga eller potentiellt skadliga. Ett exempel är att albumin i en studie gavs i mängden 37,5 gram dagligen tills albuminkoncentrationen i plasma normaliserades [5]. Att på detta sätt varje dag öka plasmavolymen med cirka 1 liter hos intensivvårdspatienter torde ha medfört en ansevärd både cirkulatorisk och metabol belastning. Eftersom graden av hypoalbuminemi indikerar en sjukdoms svårighetsgrad torde de svårast sjuka ha belastats mest. Därför är det knappast någon överraskning att dödligheten bara var knappt hälften så hög hos de patienter som slapp denna behandling. Man kan dock fråga sig om resultatet tyder på att albumin är olämpligt eller farligt.

En särskilt stor vikt i sammanställningen av hypovolemistudier har givits åt ett arbete av Lucas och medarbetare som gav 52 traumapatienter »standard of care» utan albumin eller också 150 g albumin under den första operationen samt därefter 150 g albumin per dag under de följande 5 dagarna [6]. Denna behandling ger således patienterna en daglig dos albumin som väl överstiger hela plasmans innehåll av albumin. Denna mängd är knappast tillrädligt att ge i randomiserade studier utan på sin höjd som engångsbehandling vid konstaterad svår hypovolem chock. Ingen torde förvånas över att patienterna dog i albumingruppen.

För flera andra studier kan man också fråga sig om randomiseringen till två i förväg fastställda behandlingar förfuskas möjligheten för behandlande läkare att optimalt behandla patienten. En god hypovolemibehandling kräver fingertoppskänsla och till exempel en återkommande kontroll av patientens hemodynamiska svar för att terapin skall kunna avpassas på ett lämpligt sätt. När man randomiserar patienter till en stor dos albumin givet dagligen kan man som anestesilog uppleva att behandlingen förgrovas jämfört med vad som kan anses vara god klinisk praxis. Detta borde man ta hänsyn till när de enskilda studiernas viktas mot varandra. Den osofistikerade läsaren varnas heller inte vad gäller sådana problem, vilket troligen kan förklaras av att ingen av författarna till denna översikt tycks arbeta inom någon medicinsk specialitet där albumin ofta ges.

Även om den aktuella Cochranestudien kan kritiseras så saknar den konkurrens. Det finns nämligen ingen enskild studie som är tillräckligt stor för att kunna upplysa oss om ett eventuellt samband mellan albuminanvändning och överlevnad efter svår sjukdom, vilket är pinsamt för en behandling som använts mycket och kostat ännu mer. Intensivvård är



Figur 1. Utspädningen av venös plasma under och efter infusion av 10 ml/kg av 5-procentig albuminlösning respektive Ringeracetat på 30 minuter. De datorberäknade kurvorna grundas på medelvärden från volymkinetiska analyser av 15 försökspersoner som erhållit albumin samt 8 som erhållit Ringeracetat [10]. Figuren ställd till förfogande av Annika Hedin, Södersjukhuset.

dock en så komplex verksamhet att få har trots det vara möjligt att påvisa några skillnader i överlevnad beroende på valet av plasmavolymsexpander.

Mekanismen bakom den ökade dödligheten vid albumin-användning är oklar. Ökat hjärtarbete orsakat av hypervolemi samt läckage av albumin från blodbanan till perifera vävnader är troligen bidragande orsaker. Man kan dock undra om tillförseln av kolloiden i sig själv eller om effekter kopplade till albuminmolekylens struktur bär ansvaret. För att belysa i detta publicerade gruppen kring Cochranestudien en annan rapport i mars samma år där man strukturerat nästan samma studier som i analysen av albumin kring riskerna med att använda en kolloid (albumin, plasma eller syntetisk kolloid) med kristalloider av typ Ringeracetat [7]. Resultatet visade att dödligheten var 20 procent hos dem som erhållit kristalloider och 24 procent hos de kolloidbehandlade patienterna. Denna högre dödlighet gällde användning av kolloid vid trauma och brännskador, medan mortaliteten snarast var sänkt vid kirurgi. En metaanalys av en annan grupp, baserad på 17 studier, publicerades några månader senare och fann endast en försämrad överlevnad vid kolloidbehandling av traumapatienter [8].

Albumin i stor dos tvivelaktigt mot hypovolemi

Tidigare författare har visserligen hävdats att albuminbehandling inte erbjuder några specifika fördelar jämfört med andra kolloider [9]. Cochranestudien stödjer detta men gör tillägget att albumin kanske är skadligt. En slutsats man därför kan dra är att rutinmässig tillförsel av albumin för att höja albuminnivån i plasma är olämplig. Det är också tvivelaktigt att ge albumin i stor dos för att motverka hypovolemi hos intensivvårdspatienter. Antalet inkluderade pediatrika studier är dock för begränsat i Cochranestudien för att återhållsamheten med albumin skall utsträckas till denna grupp. Albuminbehandling av hypovolemi som uppstår vid planerade kirurgiska ingrepp kan heller inte bannlysas av andra än ekonomiska skäl.

Till sist har Cochranestudien om albumin tydliggjort att

svagheter kan förekomma hos systematiska översikter trots att de genomförts i enlighet med alla tekniska regler. De studier som väljs ut för att ingå i översikten måste jämföra behandlingar som en god doktor idag skulle kunna tänkas ge sina patienter. I annat fall sjunker översiktens värde snabbt och kan i värsta fall bli helt missvisande som riktlinje för kliniskt handlande.

Referenser

1. Guthrie RD, Hines C. Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 255-63.
2. Marik PE. The treatment of hypoalbuminemia in the critically ill patient. *Heart Lung* 1993; 22: 166-70.
3. The albumin reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Lil L, Roberts I, Schierhout G). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patient (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*, 2000. Issue 1. Oxford: update software.
4. Cochrane injuries group albumin reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
5. Golub R, Sorrento JJ, Cantu R, Nierman DM, Moideen A, Stein HD. Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 1994; 22: 613-9.
6. Lucas CE, Weaver D, Higgins RF, Ledgerwood AM, Johnson SD, Bouwman DL. Effects of albumin versus non-albumin resuscitation on plasma volume and renal excretory function. *J Trauma* 1978; 18: 565-70.
7. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961-4.
8. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-10.
9. Zetterström H. Albumin ges fortfarande på tvivelaktiga indikationer. *Läkartidningen* 1997; 94: 711-3.
10. Svensén C, Drobin D, Edsberg L, Ståhle L, Hahn RG. Volymkinetik – en ny metod för att styra intravenös vätsketillförsel. *Läkartidningen* 1999; 96: 1969-74.

Särtryck

Läkartidningen

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen, ämnen som styr deras fundamentala livsprocesser.

Dessa ämnen kallas kollektivt tillväxtfaktorer. En serie i *Läkartidningen* 1995 om dem speglar tendenser i dagens medicinska forskning och pekar på några tillämpningsområden.

Området är i början av en snabb utveckling och många produkter är under utprövning för klinisk användning.

Häftet omfattar 12 artiklar på sammanlagt 56 sidor + färgomslag.

Priset är 90 kronor.



Tillväxtfaktorer

Beställer härmed.....ex
av "Tillväxtfaktorer"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till **Läkartidningen**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: **08-20 74 35**

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker