

ALBUMIN GES FORTFARANDE PÅ TVIVELAKTIGA INDIKATIONER

Resultatet inte bättre än med koksalt- eller kolloidlösning

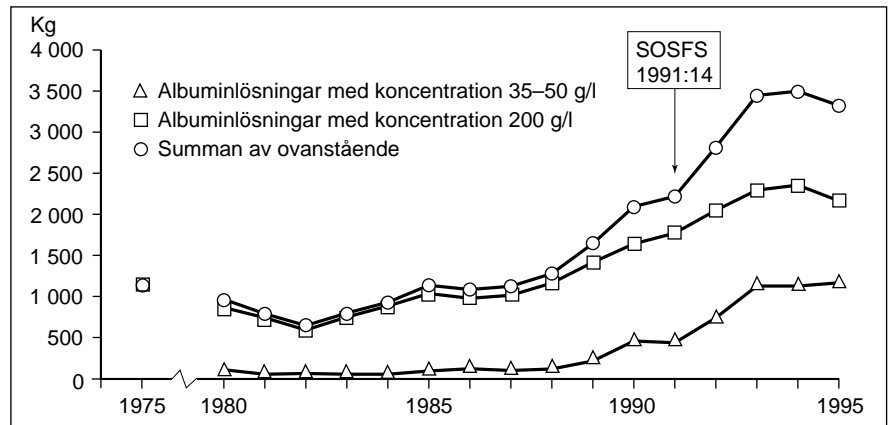
Albuminförbrukningen i Sverige var länge hemligstämplad, men under början av 1970-talet sågs en långsam ökning till drygt 1 ton/år. Albumin var det enskilda läkemedel som svarade för de största kostnaderna i den slutna vården. Det betraktades också som en bristvara, eftersom den inhemska råvaran inte ens täckte hälften av behovet. När man dessutom konstaterade att det var stora skillnader i förbrukningsmönster mellan olika sjukhus med likartad verksamhet, ordnade Socialstyrelsen 1976 ett symposium i syfte att skärpa indikationerna för albumin [1].

Även i Läkartidningens spalter ifrågasattes användningen av albumin, sedan det uppdagats att merparten gick till patienter med kronisk hypoalbuminemi och endast en liten del användes till plasmavolymexpansion, vilket var den enda väldokumenterade indikationen [2]. Situationen var likartad även i flera andra länder, och såväl National Institutes of Health i USA som Europarådet [3] publicerade riktlinjer för albumin-användningen.

Hur gick det sedan?

Riktlinjerna hade uppenbarligen effekt – förbrukningen nästan halverades fram till 1982, men ökade sedan igen för att 1985 åter vara tillbaka på samma nivå som tio år tidigare (Figur 1). Albumin fortsatte att vara ett av sjukhusens tio dyraste läkemedel. Däremot förbättrades det nationella försörjningsläget.

På grund av den ökade fraktioneringen av koagulationsfaktor VIII förelåg vid slutet av 1980-talet en överproduktion av albumin. Överskottet hade inte behövt vara så stort om inte många sjukhus av kostnadsskäl hade använt egenframställd plasma i stället för albumin. Så småningom ökade medvetenheten om att även den »hemgjorda»



Figur 1. Förbrukningen av albumin i Sverige. Källa: Läkemedelsverket.

plasman hade ett pris. När sedan albuminet blev billigare och kostnadsskillnaden utjämnades fortsatte förbrukningen att öka.

Allmänna råd utfärdas

År 1991 utgav Socialstyrelsen allmänna råd om ersättning av blodförluster [4]. Där sägs att volymsubstitution med kolloider bör ske i första hand med artificiella preparat, som t ex dextran. Först när dessa är kontraindicerade, eller vid ersättning av blodförluster överstigande patientens halva blodvolym, bör albumininfusion bli aktuell. Då skall dock albumin, inte plasma, ges. Plasma reserveras för de fall där tillförsel av koagulationsfaktorer eller andra plasmaproteiner bedöms nödvändig.

Socialstyrelsens råd hade sannolikt den effekten att man på många ställen övergick från plasma till albumin vid blodersättning, medan övrig albumin-användning fortsatte i oförminskad skala. Resultatet blev en kraftig ökning av den totala förbrukningen, som kulminerade 1994.

Frågan är ändå om inte albumin fortfarande i stor utsträckning används på fel indikationer. Var det verkligen medicinskt motiverat att vi i fjol gjorde av med fem gånger mer albumin än 1982?

Det är intressant att jämföra förbrukningen i olika länder. I Finland och Storbritannien används mindre än hälften så mycket albumin som hos oss, medan Frankrike och Italien gör av med

dubbelt så mycket per invånare [5]. I en studie över användningen av blodkomponenter i tio europeiska länder framkom häpnadsväckande skillnader i albuminanvändning: andelen patienter som fick albumin i samband med t ex koronar- och aortakirurgi varierade från 0 till 100 procent mellan olika sjukhus [6].

Det kan finnas skäl att göra en tillbakablick på vad vi vet om detta medel och vilka effekter det har.

Albuminets uppgifter

Albuminmolekylen är ganska liten för att vara ett protein (66 kDalton). Dess två huvuduppgifter är att dels stå för ca 80 procent av det onkotiska (kolloidosmotiska) trycket i plasma, dels binda och transportera olika ämnen, såsom bilirubin och fettsyror. Även vissa läkemedel (t ex acetylsalicylsyra, barbiturater och penicillin), hormoner, metaller och toxiner har hög bindningsgrad till albumin. Molekylen är dessutom en renhållningsreceptor, »scavenger», för fria syreradikaler. Den milda antitrombotiska effekten förklarar inte bara av ren utspädning av koagulationsfaktorer utan även av minskad trombocyttaggregation och förstärkt effekt av antitrombin III.

Albumin har alltså många goda egenskaper, men dess kliniska betydelse har ifrågasatts. Det finns idag åtminstone 18 fall av analbuminemi beskrivna.

Författare

HENRIK ZETTERSTRÖM

docent, överläkare, anesthesi- och intensivvårdsavdelningen, Östersunds sjukhus.

FAKTARUTA 1

Albuminets plus och minus

Fördelar

Fysiologisk ökning av onkotiska trycket i plasma.

God volymexpanderande effekt.

Hemoreologisk effekt.

Låg risk för anafylaktisk reaktion.

(Modererande effekt på kaskadsystemen.)

(Avgiftande effekt på grund av bindningsförmågan.)

(»Scavenger» för fria syreradikaler.)

Nackdelar

Dyrt

Ökar transkapillära förlusten för sig själv.

Undertrycker albuminsyntesen.

Ökar albuminnedbrytningen.

Risk för överbelastning av cirkulationen.

Överkänslighetsreaktioner.

Binder vatten i interstitiet och fördröjer ödemresorbtionen?

Negativ inotrop effekt?

Trots att dessa personer på grund av en genetisk defekt saknar albumin uppvisar de inga andra symtom än en viss benägenhet för ankelödem. Det onkotiska trycket i plasma är ungefär hälften av det normala. Att det inte är lägre beror på en partiell kompensatorisk ökning av bl a globuliner. En liknande ökning ses även hos normala patienter när de s k akutfasreaktanterna stiger vid inflammatoriska processer. Albumin är alltså ingen livsnödvändig blodkomponent; även en uttalad (kronisk) brist tycks vara en beskedlig rubbning.

När albumin används vid den enda väldokumenterade indikationen – ökning av plasmavolymen – är det förstås den onkotiska effekten som eftersträvas. Den är dock inte unik för albumin. Tvärtom ses denna egenskap hos varje molekyl som på grund av sin storlek kvarhålls längre i kärllbanan än saltvatten, som passerar fritt. Effekten är beroende av koncentrationen och kvarstår så länge den är högre innanför än utanför kapillärvägen.

Normalt finns i plasma 120 g albumin, varav ca 7 g läcker ut varje timme. Synteshastigheten är emellertid mindre än 1 g per timme, så vore det inte för återföringen via lymfan skulle koncentrationsskillnaden snart utjämnas.

Albuminmolekylen har en kompakt form i jämförelse med artificiella kollo-

ider, som är mer långsträckta eller yviga. Albumin läcker därför ut fortare än syntetiska molekyler med motsvarande molekylvikt. På grund av läckaget återfinns minst 60 procent av kroppens ca 300 g albumin i det interstitiella rummet utanför kärllväggen, och det är också där det allra mesta hamnar när vi ger en albumininfusion.

Albumin vid svår akut sjukdom

Hos kritiskt sjuka – t ex till följd av chock, trauma eller sepsis – ses ofta en s k akutfasreaktion, eller SIRS (systemic inflammatory response syndrome), orsakad av mediatorer som aktiverar olika kaskadsystem, t ex koagulations-, fibrinolys- eller komplementsystemen. Detta resulterar genast i en sänkning av serumalbuminkoncentrationen, som kan halveras på några dagar.

Flera mekanismer ligger bakom denna förändring. Vi har länge känt till att albuminsyntesen minskar och att nedbrytningen ökar, men det är inte hela sanningen. Den snabba nedgången förklaras av en omfördelning av albumin till extravaskulära rummet. Den beror i sin tur på en ökad kärilpermeabilitet samt en förändring i interstitiella rummets grundsubstans, som leder till en ökning av den för albumin tillgängliga volymen.

Hypoalbuminemi är således ett normalt fynd vid svår sjukdom. Det föreligger också en omvänd proportionalitet: dvs ju lägre S-albumin, desto högre mortalitetsrisk [7]. Detta intressanta förhållande har lockat till en rad olika tolkningar (egentligen hypoteser):

- Albuminbrist är skadligt. Albumin är därför ett utmärkt val vid behandling av den hypovolemi som ses hos dessa patienter.
- Albuminöverskott i interstitiella rummet är skadligt. Hypovolemi behandlas således bäst genom att undvika albumin och i stället ge rikligt med kristalloida lösningar.
- Vid vissa livshotande tillstånd försvarar sig kroppen genom en snabb omdistribution av albumin till det extravasala rummet. Eftersom patienterna är så svårt sjuka dör de ofta ändå, men man bör naturligtvis inte motarbeta naturen med albumininfusioner.
- Det finns en samvariation mellan albuminnivåer och mortalitet, men inget kausalsamband. (De båda variablerna kan däremot var för sig vara styrda av en tredje faktor.) Albumintillförsel är alltså inte motiverad av detta skäl.

FAKTARUTA 2

Amerikanska riktlinjer

University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions

Hemorrhagic shock, maldistributive shock, thermal injury, cardiac surgery, paracentesis >4 liters:

- first-line therapy: Crystalloids;
- second-line: Nonprotein colloids;
- albumin if nonprotein contraindicated;

Moreover, albumin may be appropriate in...

- exchange transfusion in the newborn;
- severe diarrhea and albumin <20 g/l;
- nephrotic syndrome: short term use in conjunction with diuretic therapy;
- postoperatively after liver transplantation under special circumstances;
- plasmapheresis when plasma exchange >20 mg/kg;
- severe, necrotizing pancreatitis;
- pretreatment of Dacron aortic grafts.

I Sverige agerar vi ofta som om den första hypotesen vore sann. I USA anser man, bl a på grundval av erfarenheter från Vietnamkriget, att det är den andra slutsatsen som gäller. Även synen på de perifera ödem som brukar uppstå i dessa situationer skiljer sig. Hos oss betraktas de ofta som skadliga eller i varje fall oönskade, medan en övertygad kristalloidanvändare ser dem som naturliga och tämligen harmlösa.

Av någon anledning möter man sällan någon företrädare för den tredje och den fjärde hypotesen. Om nu kroppen använder sig av fyra olika mekanismer som resulterar i en sänkning av albuminnivån, kan vi verkligen utesluta att detta är ändamålsenligt? Försöker man höja koncentrationen genom att infundera albumin motverkas detta av att både läckaget och nedbrytningen ökar samtidigt som syntesen hämmas ytterligare [8]. Den kliniska effekten av plasmaexpansionen blir därför kortvarig, och relativt stora mängder måste ges under lång tid för att man skall kunna se en tydlig effekt på laboratorievärdena.

Kliniska erfarenheter

Varför då inte lösa frågan genom att i en vetenskaplig studie testa effekten av

albumin i jämförelse med kristalloider eller en syntetisk kolloid?

Detta har gjorts många gånger, och resultatet blir nästan alltid detsamma – magert. Den intresserade rekommenderas läsa den noggranna genomgång som Erstad och medarbetare gjort av ett tjugotal kontrollerade och randomiserade studier [9]. De flesta avser indikationen blodvolymexpansion. I åtta av dem framkommer ingen signifikant skillnad vare sig i mortalitet, sjukhusvistelsens längd, respiratorbehandlings längd, syresättning, antal sårinfektioner eller förekomst av postoperativ ileus.

Det mest spektakulära resultatet erhöles i en undersökning som konstaterade negativ inotrop effekt, sämre syresättning och längre respiratortid hos albuminbehandlade patienter. Men då hade man givit groteskt stora mängder albumin (i medeltal 624 g på fyra dagar!) [10]. Studien visar på vådan av att överdosera albumin, men säger ingenting om en mer sansad behandlingsregim. Också i en annan undersökning avseende brännskadade patienter fann man högre lungvattenhalt efter albuminbehandling. Å andra sidan påvisades i två studier sämre syresättning respektive »våtare» utseende på lungröntgen hos kristalloidbehandlade patienter. Och så håller det på. Ingen av dessa artiklar var konklusiv, rörande varken kliniska effekter eller slutresultat.

Slutsatsen av alla dessa undersökningar blir, enligt min mening: Den trista nollhypotesen har inte kunnat förkastas. Om det finns en klinisk effekt – god eller dålig – tycks den i varje fall inte kunna tränga igenom brusat av alla andra faktorer som påverkar behandlingsresultatet.

Något tillspetsat tillåter jag mig att summera: Vi lägger årligen ut ca 70 miljoner kronor på albumin, men det är svårt att påvisa att vådrisultatet blir bättre än med saltvatten eller artificiella plasmastitut.

Fördelar och nackdelar

En sammanfattning av för- och nackdelar med albumin framgår av Faktaruta 1.

Det råder inget tvivel om att den volymexpanderande effekten är god; retentionen i blodbanan är också förhållandevis bra. Halveringstiden i plasma är 12 timmar, men detta gäller friska personer. För en svårt sjuk intensivvårdspatient är den sannolikt bara några få timmar. Albumin förbättrar också blodflödet i mikrocirkulationen. I samtliga dessa avseenden är dock de bästa

FAKTARUTA 3

Indikationer för albumin enligt Fass 1996

Hypovolemiska chocktillstånd, där annan terapi är otillräcklig.

Uttalad hypoalbuminemi, särskilt i samband med snabbt insättande eller tilltagande excessiva albuminförluster.

Som tillsats till perfusionsvätska vid extrakorporeal cirkulation.

syntetiska kolloiderna väl så effektiva. Risken för allvarliga anafylaktiska reaktioner brukar anges till 3 per 100 000 infusioner, vilket är i samma storleksordning som för hydroxyetylsterkelse och dextran med haptenprofylax. De fördelar som satts inom parentes har såvitt jag vet aldrig visats vara av klinisk betydelse.

Bland nackdelarna är den höga kostnaden mest påtaglig. Priset (enligt Fass) är drygt 1 000 kr/l för 5-procentig lösning. Det är fem till sju gånger mer än för de syntetiska kolloiderna. Den eventuella negativa inotropa effekten är omdiskuterad. Eftersom albumin binder kalciumjoner effektivt har det misstänkts att snabb infusion i en hjärtnära kateter skulle kunna vara ogynnsam. På grund av risken för överbelastning av cirkulationen bör dock sådana infusioner undvikas.

Indikationer för albumin

Europarådets och NIHs riktlinjer är snart 20 år gamla och så luddiga att de knappast kan avstyra onödig albumin-användning. Att de inte har ersatts av några nya tror jag beror på att kristalloid-kolloidkontroversen fortfarande är levande i stora delar av världen. I USA tycks man dock inte ha mycket till övers för kolloider, i synnerhet inte för albumin. The University Hospital Consortium har 65 medlemsinstitutioner, av vilka 26 nyligen utarbetat riktlinjer för vätskebehandling, som jag i förenklad form sammanfattat i Faktaruta 2 [11]. Detta är förmodligen världens strängaste kriterier för albuminanvändning; den anses olämplig till och med vid »severe hypoalbuminemia».

I Sverige har vi Fass-indikationerna att gå efter (Faktaruta 3). De är granskade av Läke-medelsverket och likalydande för alla albuminpreparat. Ett av de vanligaste användningsområdena tycks saknas, nämligen ersättning av stora blodförluster när syntetiska kolloider inte kan användas; emellertid kanske

man kan anse att detta täcks av den andra punkten.

Fass-indikation nummer två kan för övrigt diskuteras. Vad menas med »uttalad»? Mindre än 25, 20 eller kanske 15 g/l? Och vad är syftet med behandlingen? Förutsätts det att patienten samtidigt har hypovolemi som skall korrigeras? Eller handlar det om att förebygga eller behandla ödem? Det finns en utbredd uppfattning att det går att »dra» vätska ur ödem med albumin. Såvitt jag vet har detta inte kunnat styrkas med kliniska studier.

Sammanfattning

Albumin är en väl beprövad och dokumenterad plasmavolymökare. Där emot saknas vetenskapliga belägg för värdet av att tillföra albumin med ledning av serumkoncentrationen. Flera av albuminets gynnsamma effekter kan uppnås med betydligt billigare medel [12]. Det finns goda skäl att ifrågasätta nuvarande användning av albumin.

Referenser

1. Thorén L. Symposieskrift om albuminanvändning. SoS 1977:1.
2. Lundh B, Grönkvist U, Olsson AM. Behöver man använda så mycket albumin? Läkartidningen 1976; 73: 1319-21.
3. European Public Health Committee. The indications for the use of albumin, plasma protein solutions and plasma substitutes. Strasbourg: Council of Europe, 1978.
4. Socialstyrelsens allmänna råd om ersättning av blodförluster. SOSFS 1991:14.
5. Oldinger E. Skilda vägar för god blodförsörjning i Norden. Nord Med 1996; 111: 212-8.
6. The Sanguis Study Group. Use of blood products for elective surgery in 43 European hospitals. Transfus Med 1994; 4: 251-68.
7. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100: 1619-36.
8. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1991; 15: 207-11.
9. Erstad BL, Gales BJ, Rappaport WD. The use of albumin in clinical practice. Arch Intern Med 1991; 151: 901-11.
10. Dahn MS, Lucas CE, Ledgerwood AM, Higgins RF. Negative inotropic effect of albumin resuscitation for shock. Surgery 1979; 86: 235-41.
11. Vermeulen LC, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid and crystalloid solutions. Arch Intern Med 1995; 155: 373-9.
12. Haljamäe H. Fluid therapy – crystalloids vs colloids. In: Risberg B, ed. Trauma care – an update. Mölndal: PR-offset AB, 1996: 129-41.