

A&I

ANÄSTHESIOLOGIE & INTENSIVMEDIZIN

Offizielles Organ: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Berufsverband Deutscher Anästhesisten e.V. (BDA)

Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung e.V. (DAAF)
Organ: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin e.V. (DIVI)

DIVI 2017

Human-Albumin in der Leber- und Intensivtherapie

SONDERDRUCK

DIVI 2017**Human-Albumin in der Leber- und Intensivtherapie**

Human-Albumin als natürliches Kolloid ist ein vertrauter Baustein in der Leber- und Intensivtherapie. Human-Albumin ist das einzige Kolloid, das in Leitlinien für den Einsatz bei schwerer Sepsis und Leberzirrhose-assoziierten Erkrankungen empfohlen wird [1-5]. Ein Symposium der CSL Behring GmbH im Rahmen des 17. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) 2017 informierte über aktuelle Leitlinienempfehlungen und therapeutische Optionen. Darüber hinaus wurden Ergebnisse einer randomisierten Studie zur Albuminsubstitution bei Patienten mit Leberzirrhose vorgestellt.

Der Leberpatient in der Intensivtherapie – wann hilft Albumin?

Lebererkrankungen treten bei bis zu 10% der Bevölkerung auf, berichtete Prof. Dr. Christian J. Wiedermann, Innsbruck (Österreich). Gehörte in den vergangenen Jahrzehnten übermäßiger Alkoholkonsum zu den häufigsten Ursachen für eine Leberzirrhose, gewinnt heute die nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) als ein wichtiger Risikofaktor für eine Zirrhose immer mehr an Bedeutung. Pathophysiologisch führen bei Zirrhosepatienten der Pfortaderhochdruck und die Vasodilatation von Blutgefäßen in der Peripherie sowie im Splanchnikusgebiet zu einer Verminderung des zentral effektiven Blutvolumens. Dies bewirkt als Gegenregulation durch Aktivierung neurohumoraler Systeme eine Zentralisierung des Blutkreislaufs. Da durch die chronische Umverteilung des Blutvolumens bei Patienten mit portaler Hypertension keine dauerhafte Normalisierung des verminderten effektiven Blutvolumens erzielt werden kann, kommt es schließlich zu Komplikationen. Ein Aszites ist besonders häufig (60%; innerhalb von 10 Jahren), gefolgt von funktioneller Niereninsuffizienz bis hin zum hepatorenalen Syndrom (HRS) oder Infektionen wie der spontan bakteriellen Peritonitis (SBP).

Darüber hinaus ist bedeutsam, dass es insbesondere nach großvolumiger Parazentese zu hämodynamischen Veränderungen kommen kann, die sich als

Post-Parazentese induzierte zirkulatorische Dysfunktion (PPCD) manifestieren. Beschrieben wird z.B. eine deutliche Erhöhung der Plasma-Renin-Aktivität eine Woche nach der Intervention. Klinisch steht auch hier die Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum HRS im Vordergrund.

Für diese Folgekomplikationen einer Leberzirrhose ist die schützende Wirkung von Human-Albumin auf die Nierenfunktion gut belegt. Da die Behandlung mit Human-Albumin vor allem bei SBP und HRS die Mortalität signifikant senken konnte, ist es gegenwärtig das einzige Kolloid, das in drei Guidelines, den europäischen EASL-Leitlinien [3], den deutschen S3-Leitlinien [4] der DGVS und der überarbeiteten Auflage der Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten [5], empfohlen wird.

Danach ist Human-Albumin zur Volumensubstitution nach großvolumiger Aszites-Parazentese (>5 l), in Kombination mit Antibiotika bei spontan bakterieller Peritonitis sowie gemeinsam mit Terlipressin beim hepatorenalen Syndrom zur Verbesserung der Nierenfunktion indiziert.

Human-Albumin bei dekompensierter Leberzirrhose

Experten zufolge gehen die Effekte einer Albumingabe bei Zirrhose-Patienten deutlich über die Volumeneffekte hinaus. So hat Albumin neben der Regulierung der Flüssigkeitsverteilung auch andere Aufgaben, wie die Bindung, den Transport und die Entgiftung vieler Moleküle. Bei Patienten mit Zirrhose weist das Serumalbumin posttranskriptionelle Veränderungen auf, die wahrscheinlich seine Funktionen beeinflussen. Prof. Dr. Mauro Bernardi, Bologna, Italien, berichtete von einer Studie, welche darauf abzielte diese Serumalbumin-Veränderungen, zu identifizieren und deren Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität der Patienten zu untersuchen. Es zeigte sich, dass die Albumin-Isoformen bei Leberzirrhose nicht nur verändert, sondern auch parallel zur Schwere der Erkrankung zunehmend in ihrer Funktion beeinträchtigt sind. Die native Isoform war ein besserer Prädiktor des Patientenüberlebens, als

die Gesamtalbuminkonzentration, so die Autoren. „Diese Befunde stützen das Konzept der ‚effektiven Albuminkonzentration‘, was impliziert, dass die globale Funktion des Human-Albumins nicht nur auf die Serumkonzentration, sondern auch auf die Erhaltung der strukturellen Integrität bezogen ist“, heißt es dort [6]. Andere Daten weisen darauf hin, dass Albumin die Immunkompetenz erhöht: Eine Arbeit untersuchte eine Prostaglandin E2 (PGE2)-vermittelte Zirrhose-assoziierte Immunsuppression. Die Autoren beschrieben erhöhte zirkulierende Konzentrationen von PGE2 bei diesen Patienten und kommen zu dem Schluss, dass Human-Albumin-Infusionen verwendet werden können, um die zirkulierenden PGE2-Spiegel zu reduzieren, die Immunsuppression zu dämpfen und das Infektionsrisiko bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose zu reduzieren [7].

Bisher gab es kaum wissenschaftliche Untersuchungen, ob eine Langzeitbehandlung mit Human-Albumin die Prognose von Zirrhosepatienten positiv beeinflussen kann. Bernardi präsentierte in Leipzig die noch unpublizierten Daten einer Studie, die erstmalig auf dem International Liver Congress (EASL) 2017 in Amsterdam vorgestellt wurden [8]. Die sog. ANSWER study („the use of human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis“) untersuchte, ob die Langzeitverabreichung von Human-Albumin Vorteile gegenüber der Standardbehandlung hat und schloss 431 Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und unkompliziertem Aszites in 33 Zentren in Italien ein. Die Patienten erhielten randomisiert entweder eine medizinische Standardbehandlung (SMT) oder die Standardbehandlung plus Human-Albumin (SMT + HA). Im Albumin-Arm wurde mit 40 Gramm zweimal wöchentlich für zwei Wochen begonnen und dann die Dosis auf 40 Gramm einmal wöchentlich reduziert. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, sekundäre Endpunkte waren Zahl der Parazentesen, Auftreten von Komplikationen, Krankenhauseinweisungen und Lebensqualität. Der Beobachtungszeitraum lag bei 18 Monaten. Im Ergebnis war die Langzeitanwendung von Human-Albumin mit längerem Überleben (Abb. 1), weniger Komplikationen (z.B. bakterielle Infektionen,

HRS oder hepatische Enzephalopathien), weniger Krankenhausaufenthalten und besserer Lebensqualität verbunden. Bernardi wertet die Langzeitbehandlung mit Human-Albumin bei diesen Patienten als eine krankheitsmodifizierende Therapieoption.

Basierend auf diesen Daten ist nun zu diskutieren, ob bei Patienten mit Zirrhose und Aszites die wöchentliche Verabreichung von Albumin in Erwägung gezogen werden sollte, um lebensbedrohlichen Komplikationen vorzubeugen und die Mortalität zu senken.

Prognostiziert Hypoalbuminämie die Entwicklung von akuten Nierenschäden?

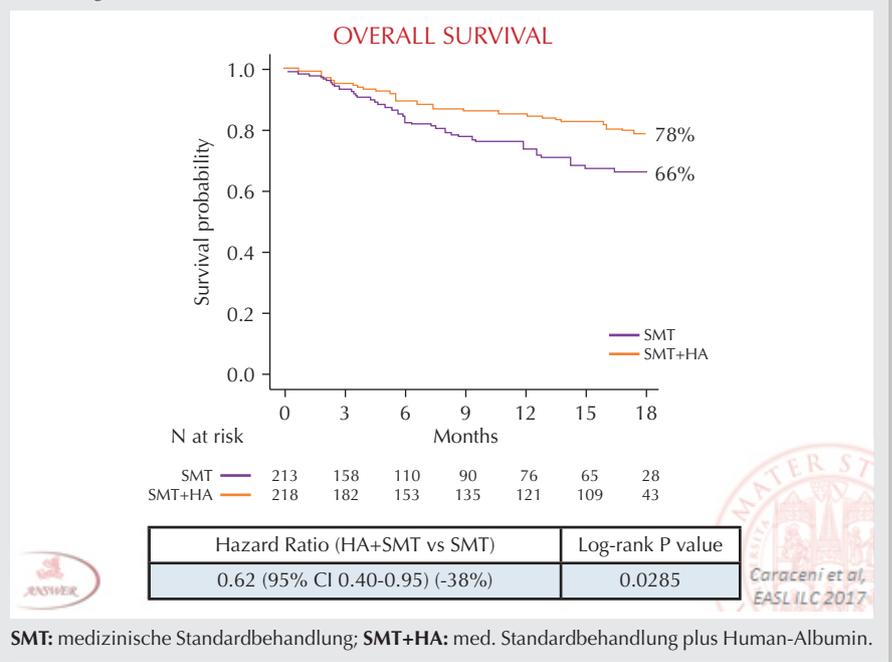
Prof. Dr. Michael Joannidis, Innsbruck (Österreich), beleuchtete die Rolle von Albumin in der Volumensubstitution und ging dabei auf die Unterschiede von Kolloiden und Kristalloiden ein.

Vorgestellt wurde eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie zur Bedeutung einer Hypoalbuminämie als Risikofaktor für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (AKI) [9]. Insgesamt wurden 19.472 Patienten in die Studie eingeschlossen und bei stationärer Aufnahme in eine Hypoalbuminämie-Gruppe (Serumalbuminspiegel <3,4 mg/dl) und eine Normal-Gruppe eingeteilt. Ein AKI wurde definiert als eine Erhöhung des Serum-Kreatinin-Spiegels um $\geq 0,3$ mg/dl oder um das 1,5-fache des Ausgangswerts während des Krankenhausaufenthalts. Die Inzidenz des AKI lag bei 10,7% in der Gruppe mit Hypoalbuminämie und bei 4,1% in der Vergleichsgruppe. Bei einer Subgruppe von ca. 1.000 Patienten mit AKI verbesserte die Albumingabe die renale Erholung signifikant. Die Sterblichkeitsrate unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Die Autoren empfehlen weitere klinische Studien.

Neue Empfehlungen zur Prävention eines akuten Nierenversagens

Neue Erkenntnisse zur Prävention eines AKI wurden kürzlich im Journal „Intensive Care Medicine“ der „Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin“ veröffentlicht [10]. Prof. Joannidis leitete die Analyse der weltweit 400 herangezogenen klinischen Studien. Insgesamt

Abbildung 1



konnten aufgrund dieser systematischen Analyse 12 starke Empfehlungen und 13 bedingte Empfehlungen sowie sieben „Best practice statements“ veröffentlicht werden. Für die Volumentherapie werden u. a. folgende Empfehlungen von dem internationalen Expertengremium ausgesprochen:

„Wir sprechen uns gegen die Verwendung von Stärke aus (Grad 1A), da ein Schaden nachgewiesen wurde, und schlagen vor, keine Gelatine oder Dextrane für die Volumensubstitution zu verwenden (Grad 2C) [10].“

„Wir empfehlen die Verwendung balancierter Kristalloide beim Ersatz großer Volumensmengen (Grad 2C) [10].“

„Wir empfehlen die Verwendung von Human-Albumin, wenn ein Kolloid für die Behandlung von Patienten mit septischem Schock notwendig ist (Grad 2C) [10].“

Auf die Frage, wann er persönlich eine Volumentherapie mit Albumin erwägt, sagte der Innsbrucker Intensivmediziner:

Bei hypoproteinämischen Patienten mit pro-inflammatorischen Zustandsbildern (z.B. Septischer Schock) und erhöhtem Risiko für AKI bzw. bestehendem AKI oder bei beabsichtigter

konservativer Volumentherapie und unzureichendem Ansprechen auf Diuretika.

Bettina Baierl, Berlin

Literatur

- Reinhart K, et al: Intens Care Med 2012;38: 368-383
- Dellinger RP, et al: Crit Care Med 2013;41: 580-637
- Ginès P, et al: J Hepatol 2010;53:397-417
- Gerbes AL, et al: Z Gastroenterol 2011;49: 749-779
- Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014
- Domenicali M, et al: Hepatology 2014;60: 1851-1860
- O'Brien AJ, et al: Nat Med. 2014 May; 20(5): 518-23
- Caraceni P et al: EASL ILC 2017
- Yu M-Y: PLoS ONE 2017;12(7): e0180750
- Joannidis M, et al: Intensive Care Med 2017;43:730-749.

Quelle: Satellitensymposium der CSL Behring GmbH „Human-Albumin in der Leber- und Intensivtherapie – Patientenbezogene Evidenz“ im Rahmen des 17. Kongresses der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), 8. Dezember 2017 in Leipzig.



Das Ass bei Aszites

- verbessert Überlebensraten bei SBP und HRS
- erhält die Blutzirkulation nach Parazentese
- Leitlinienempfehlung bei Aszites, SBP und HRS

Human-Albumin 20% Behring, salzarm, Infusionslösung

Wirkstoff: Humanes Albumin. Zusammensetzung: Human-Albumin 20% Behring, salzarm ist eine Lösung mit 200 g/l Protein, davon mindestens 96 % Albumin vom Menschen. Sonstige Bestandteile: Natriumionen 125 mmol/l, Caprylat 16 mmol/l, N-acetyl-D,L-tryptophan 16 mmol/l, Chloridionen max. 100 mmol/l, HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke Anwendungsgebiete: Anhebung des onkotischen Druckes bei onkot. Defiziten, verdünnt als 4-5%ige Lösung zur isoonkot. Volumensubstitution mit langfristiger Wirkung, Therapie des Albuminmangels. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit

gegen Albuminpräparate oder gegen jegliche Hilfsstoffe der Zubereitung. Nebenwirkungen: Sehr selten: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Unwohlsein und Hautrötung mit Hitzegefühl. Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergisch-anaphylaktische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht, Atemnot, Tachykardie, Bradykardie, Hypotension. In Einzelfällen können diese Reaktionen zu einem lebensbedrohlichen Schock führen. Leicht ausgeprägte Reaktionen klingen im Normalfall nach Senkung der Infusionsgeschwindigkeit bzw. Abbrechen der Infusion rasch wieder ab. Bei schweren Reaktionen (z. B. anaphy-

laktischer Schock) ist die Infusion sofort abzubrechen und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten. Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Vorsicht in Situationen, in denen Hypervolämie u. ihre Folgen od. Hämodilution ein besonderes Risiko für den Patienten darstellen. Wenn vergleichsweise große Volumina ersetzt werden müssen, sind Kontrollen der Gerinnung u. des Hämatokrits notwendig. Zur Sicherheit bzgl. übertragbarer Krankheitserreger in aus menschl. Blut od. Plasma hergestellten Arzneimitteln s. Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg. Stand: April 2016.