

# Ny metaanalys av albumin inom intensivvården

## Ökning av dödligheten inte statistiskt säkerställd



Albumin – betydligt dyrare och kanske farligare än syntetiska kolloider.

II Intravenös infusion av albumin har på senare tid framstått som en tvivelaktig behandling av hypovolemi, hypoalbuminemi och brännskador inom intensivvården. Orsaken är främst en systematisk litteraturöversikt från the Cochrane Collaboration, som tidigare kommenterats i Läkartidningen [1]. Denna översikt analyserade överlevnaden hos drygt 1 400 patienter från 30 studier som randomiserats till att erhålla eller inte erhålla albumin. Resultatet visade att prognosen försämras när albumin

ges. 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 [2, 3].

En livlig debatt uppstod snart kring denna Cochraneöversikt. Många läkare kände tveksamhet inför värdet av en metaanalys som bygger på variation i en så liten detalj som valet av infusionsvätska i en så pass komplex klinisk situation som intensivvård. Kritikerna framförde dessutom att kvaliteten på de ingående studierna var mycket varierande. Volymterapi gavs ofta utan att doseringen styrts efter hemodynamiska kriterier. Inget alternativ till albumin gick heller att urskilja, då kontrollgruppen kunnat få olika alternativa behandlingar, inklusive ingen behandling alls.

Samtidigt som kritiken mot översikten tätnade påverkade dess slutsatser läkarnas handlande. I England minskade användningen av albumin med 40 procent månaderna efter översiktens publicering [4]. Även andra studier pekade åt samma håll. Två metaanalyser från denna tid visade att volymsubstitution med kolloid vätska är associerad med en högre dödlighet än den efter tillförsel av kristalloid vätska [5, 6]. De tycktes alltså ge stöd för hypotesen att albumin är mindre

### SAMMANFATTAT

Intravenös infusion av albumin från blodplasma har i en tidigare litteraturöversikt från Cochranegruppen visats öka mortaliteten inom intensivvården.

I en ny metaanalys ökade dödligheten med 11 procent efter användning av albumin.

Denna ökning försvann dock när man endast analyserade studier som uppfyller minst ett av fyra krav på god kvalitet.

### Evidensbaserad medicin

lämpligt att använda än kristalloid vätska som volymsubstitution till svårt sjuka människor.

### Nya perspektiv i ny översikt

I augustinumret av *Annals of Internal Medicine* publiceras en ny systematisk litteraturöversikt över riskerna med albuminbehandling [7]. Analysen omfattar 3 504 patienter från 55 studier, vilket är betydligt fler än i Cochraneöversikten. Kriterierna för exklusion har varit få. Man har i stort sett endast krävt att studierna skall innefatta randomisering mellan albumin och kristalloid vätska samt att uppgifter om överlevnad har gått att uppbringa. Nya perspektiv anläggs också. Författarna studerar nämligen utfallet med avseende på kvaliteten i studiernas upplägg.

Resultatet visar en allmän tendens till ökad mortalitet efter albuminbehandling, men skillnaden mot kristalloid behandling är ej statistiskt signifikant. Den relativa risken (RR) för död är 1,11 med 95 procents konfidensintervall på 0,95–1,28. Riskökningen är inte heller signifikant för någon klinisk undergrupp, även om det ibland är snubblande nära: den relativa risken är 1,12 för kirurgi och trauma; 1,76 för brännskador; 1,59 för hypoalbuminemi; 0,93 för ascites; 1,19 för späd-

barn. Men stora skillnader i risk föreligger beroende på hur studierna genomförts.

## Fyra kvalitetsaspekter

Författarna har utvärderat effekten av de fyra kvalitetsaspekterna blindning, mortalitet som slutmåtpunkt, »crossover» samt antalet studerade patienter. Risken med albumin visade sig vara lägre ju bättre kvalitet studien hade. Vi skall nu titta närmare på dessa effekter.

Bara fem studier var blindade, men dessa uppvisade snarast en minskad risk (RR 0,73). De 17 studier där död var endpoint indikerade heller inte någon riskökning vid användning av albumin (RR 1,00). Orsaken till detta tolkar författarna som att övriga studier möjligen har saknat adekvata metoder för registrering av dödsfall. Uppföljningstiden kan också ha varit för kort. Minst lika viktig torde förekomst av crossover ha varit. Man kan nämligen förmoda att det finns en överlappning mellan effekterna av denna kvalitetsaspekt och att död använts som endpoint.

Crossover betyder att man i vissa studier brutit den randomiserade behandlingen och givit den andra vätskan i stället. Läkarkårens tro på albumin som en välgörande substans har tydligen medfört att de svårast sjuka patienterna erhållit albumin trots att de randomiserats till kristalloid vätska. Författarna fann inte något enda fall av crossover där en patient randomiserad till albumin senare fick kristalloid vätska. En sådan brytning av behandlingen är förstås klandervärd om syftet är att belysa mortaliteten, men crossover har troligen förekommit främst i studier som genomförts i andra syften. Studier helt fria från crossover uppvisade därför ingen ökning av mortaliteten (RR 1,04) till skillnad från övriga (RR 1,43).

Risken med albumin var högre i små studier än i »stora«, vilket här innebär fler än 100 patienter. Denna bias kan troligen förklaras av selektiv publicering. Små studier med överraskande resultat blir sannolikt oftare publicerade än studier utan dramatiska moment. Då ingen förväntar sig att albumin är farligt kommer färre små studier med ett neutralt resultat att publiceras, medan artiklar som påvisar en riskökning är mer »säljbara«. Stora studier är mindre känsliga för denna typ av selektion.

## Tveksamheter finns

Ingen studie uppfyllde samtliga fyra kriterier på god kvalitet, men författarna laborerar med att beräkna risken i studier som innehåller olika kombinationer av kriterier. Som exempel kan nämnas att de 13 studier där död var slutmåtpunkt och ingen crossover skett visade en relativ risk för albumin på bara 0,90 (95 procents konfidensintervall 0,74–1,09). Läsaren frestas konkludera att den överdödlighet efter albumininfusion som framkommit i tidigare litteraturöversikter tycks vara en följd av att vissa av de ingående studierna haft en mindre lyckad konstruktion.

Ingen betvivlar att metaanalyserna av albumin och kolloiders farlighet bygger på skickligt utförd statistik. Kritiken handlar mer om sunt förnuft i tolkningen av resultaten. Frågor som blindning och crossover är därför inte de enda metodologiska problem som kan skönjas. Flera studier ger doser av albumin som är för stora för att spegla modern praxis, vilket jag tidigare berört [1]. Sådana studier har tyvärr inte exkluderats från denna metaanalys. Mängden infunderat albumin varierar stort mellan studierna, liksom indikationen för terapi samt patienternas allmäntillstånd och grundsjukdomar.

En olycklig egenskap hos den aktuella metaanalysen är också att kontrollbehandlingen kunnat bestå av både isoton och hyperton kristalloid vätska. Koksalt 7,5 procent har prövats i många olika sammanhang under de senaste 20 åren. Mycket talar för att denna hyperton vätska utövar specifika effekter

på såväl perifera ödem som på immunsystem och inflammatoriska kaskader. Att värdera riskerna med 7,5-procentig koksaltlösning tillsammans med isoton koksaltlösning och Ring-erlösning tyder på ett onyanserat synsätt.

Ytterligare en tveksamhet inför denna metaanalys uppkommer då det visar sig att behandlingen i kontrollgruppen inte kunnat bestå av syntetiska kolloider av typ dextran och hydroxyetylstärkelse. Det innebär att eventuella skillnader mellan studiegrupp och kontrollgrupp inte behöver spegla en farlighet hos just albumin, utan lika gärna kan avse kolloida vätskors gemensamma egenskaper, såsom stor volymexpansion per given mängd vätska samt långsam utsöndring. Men samtidigt kan båda grupperna ha erhållit sådana kolloider och dessutom okända mängder erythrocyter, vilket förutom immunologiska effekter också ökar plasmavolymen på ett liknande sätt som kolloida vätskor.

Sammanfattningsvis vet vi att albumin är betydligt dyrare men knappast bättre än syntetiska kolloider. Albumin kan fortfarande vara farligare än kristalloid vätska. Den aktuella metaanalysen påvisar en icke statistiskt säkerställd ökning av dödligheten efter infusion av albumin. Dess värde ligger dock främst i att kvaliteten i ingående studier blottläggs som avgörande för tolkningen av litteraturen.

De två författarnas bakgrund förtjänar en kommentar. De – Mahlou Wilkes och Roberta Navickis – arbetar sedan 20 år tillbaka på ett eget konsultföretag i Kalifornien, Hygiea Associates, som på uppdrag från främst läkemedelsföretag skriver kvalificerade artiklar för biomedicinska tidskrifter. Ingen av dem är läkare. Den föreliggande studien har bekostats av the Plasma Protein Therapeutics Association, vilket är en sammanslutning av företag som arbetar med att utveckla och försälja plasmaprodukter. Även om man kan ha undringar om partiskhet till förmån för albumin, tror jag att vetenskapliga artiklar som emanerar från liknande icke-akademiska sammanhang kommer att bli vanligare i framtiden.

## Referenser

1. Hahn RG. Albumin tvivelaktigt som plasmaexpander. *Läkartidningen* 2001;98:806-8.
2. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;317:235-40.
3. The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Lil L, et al). Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*, issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
4. Roberts I, Edwards P, McLelland B. More on albumin. Use of human albumin in UK fell substantially when systematic review was published [letter]. *BMJ* 1999;318:1214-5.
5. 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.
6. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
7. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.