

A

Sepsis

1	Volumentherapie mit Albumin? _____	5
	<i>Jana C. Mossanen und Gernot Marx</i>	

1 Volumentherapie mit Albumin?

Jana C. Mossanen und Gernot Marx

1.1 Humanalbumin als Volumenersatz

Seit der Einführung kolloider Volumenersatzlösungen herrscht eine rege Diskussion über potenzielle Vor- und Nachteile dieser Substanzen zur Volumentherapie gegenüber einer Therapie mit kristalloiden Flüssigkeiten. Ein wesentlicher Vorteil der kolloidalen Volumenersatzlösungen ist ein hoher Volumeneffekt, womit eine prozentual hohe Zunahme des intravasalen Volumens pro Infusionsmenge verstanden wird (1, 2). Auf der anderen Seite können alle kolloidalen Substanzen bei Prädisposition Anaphylaxien verursachen. Im Rahmen der Sepsistherapie wurde bei der Verwendung von Hydroxyethylstärke-(HES) Lösungen in der S6- und VISEP ein erhöhtes Risiko für Nierendysfunktion nachgewiesen (3, 4).

Daher wurden für die Volumentherapie in der Sepsis in der aktuellsten Version der Surviving Sepsis Campaign (SSC) wichtige Änderungen vorgenommen.

Die Aktualisierungen im Rahmen der internationalen Guidelines der SSC legen einen Schwerpunkt auf das initiale hämodynamische Management beim septischen Schock (5). Die SSC Resuscitation-Bündel gliedern sich in Maßnahmen, die innerhalb der ersten drei bzw. sechs Stunden abgeschlossen sein sollten.

Die Maßnahmen der ersten drei Stunden umfassen hierbei:

- eine Messung der Laktatkonzentration,
- Gewinnung von Blutkulturen vor Antibiotikagabe,
- Gabe eines Breitspektrum-Antibiotikums und
- Gabe von 30 ml/kg einer krisalloiden Lösung bei Hypovolämie oder einem Laktat > 4 mmol/l.

Folgende Maßnahmen sollten innerhalb von sechs Stunden umgesetzt werden:

- Gabe von Vasopressoren mit dem Zielwert eines mittleren arteriellen Druckes (MAD) von ≥ 65 mmHg trotz initialer Kristalloidgabe
- bei persistierender Hypotension, septischem Schock oder einem initialen Laktat > 4 mmol/l ist die Zielsetzung eine Normalisierung
 - des zentralen Venendruckes (ZVD), Ziel ≥ 8 mmHg
 - der zentralen Sauerstoffsättigung (SvO₂), Ziel ≥ 70
 - des Laktates
- Nachkontrollen des Laktatwertes bei initial erhöhtem Wert

Um wesentliche Zielkriterien der Sepsisbündels zu erreichen, ist eine ausgeprägte Volumentherapie notwendig. Es stellt sich im weiteren Verlauf die Frage, mit welchen Mitteln die, insbesondere in der schweren Sepsis und im septischen Schock benötigte Volumensubstitution durchgeführt werden soll. Die SSC

empfiehlt in diesem Zusammenhang die Gabe von Kristalloiden zur primären Volumentherapie. Im Weiteren raten die Guidelines der SSC aufgrund der Studienlage der letzten Jahre klar vom Einsatz von Hydroxyethylstärke zur Volumensubstitution im Rahmen der Sepsis ab. Grundlage für diesen Konsens sind im Wesentlichen vier Studien (VISEP, CRYSTMAS, 6S und CHEST), die mit einer hohen Evidenz ein erhöhtes Risiko der Nierendysfunktion nach Gabe von HES-Präparaten in der schweren Sepsis und im septischen Schock zeigen konnten (3, 4, 6, 7). Somit wurde in den neuen SSC-Leitlinien eine Empfehlung mit schwacher Evidenz (2c) zur Gabe von Humanalbumin aufgenommen, sollte ein Einsatz von Kristalloiden nicht ausreichen, um die vorgegebenen Zielwerte einzuhalten.

1.2 Grundlagen

Albumin (Molekulargewicht 66 kD) ist ein natürliches Kolloid, das für ca. 80% des Plasma-KOD verantwortlich ist. Als körpereigenes Kolloid wird Albumin aus menschlichem Plasma gewonnen, welches zur Reduktion des Infektionsrisikos u.a. einer Virusinaktivierung unterzogen wird. In Deutschland wird Humanalbumin als 5- oder 20%-ige Lösung angeboten. Die 5%-ige Lösung ist isoonkotisch und ein volumenexpandierender Effekt liegt nur bei einem erniedrigten Plasma-KOD vor. Die 20%-ige Lösung ist hyperonkotisch. Das bedeutet, dass mit der Infusion einer geringeren Menge an 20% Humanalbumin das intravasale Volumen durch Flüssigkeitsverschiebungen vom Interstitium in das Gefäßsystem erhöht wird. Vergleicht man die Verteilungsphysiologie von Kristalloiden und Humanalbumin 4% bei gesunden Probanden mit isovolämischer Hämodilution, so erreicht man mit der Infusion einer kristalloiden Lösung eine Zunahme des Volumeneffekts um ca. 20%, mit der Gabe des isoonkotischen Kolloids Humanalbumin 4% im Idealfall einen Volumeneffekt von nahezu 100% (8, 9).

Tab. 1 Wichtige Vor- und Nachteile für die Gabe von Humanalbumin

Vorteile	Nachteile
Erhöhung des kolloidosmotischen Drucks im Plasma	Hyperhydratation
Antioxidante Eigenschaften	Übertragung von Viren
Transportfunktionen	Anaphylaxie
antiinflammatorische und antiapoptotische Eigenschaften	hohe Kosten
kein antikoagulatorischer Effekt	

Die Häufigkeit allergischer Zwischenfälle wird mit einer Rate von 14 pro 100.000 Infusionen angegeben. Neben relativ hohen Kosten ist zudem bis heute nicht geklärt, wie groß die Gefahr der Übertragung von Viren und Prionen ist, da die Substanz aus humanem Material gewonnen wird (s. Tab. 1).

1.3 Albumingabe bei Schädel-Hirn-Trauma (SHT) und Verbrennungspatienten

Die Gabe von Humanalbumin bei spezifischen Krankheitsbildern soll anhand von Verbrennungspatienten und Patienten mit SHT verdeutlicht werden.

In eine Studie aus dem Jahr 2007 wurden 460 Patienten eingeschlossen, die entweder Humanalbumin 4% und Kristalloide oder ausschließlich kristalloide Flüssigkeiten zur Volumensubstitution erhielten (10). Die Patientengruppe zeigte sowohl nach 28 Tagen als auch nach 24 Monaten eine um fast 10% erhöhte Sterblichkeitsrate im Vergleich zur Patientengruppe, die ausschließlich kristalloide Lösungen erhalten hatte. Diese Ergebnisse bestätigen Daten aus vorangegangenen tierexperimentellen Arbeiten mit SHT und cerebralen Insulten (11). Eine mögliche Erklärung für die signifikant erhöhte Sterblichkeit nach Albumingabe nach SHT sahen die Autoren in einer Zunahme des cerebralen Ödems nach Albumingabe. Der Grund für diese Ödemzunahme ist aber höchstwahrscheinlich nicht albuminassoziiert, sondern der Tatsache geschuldet, dass das verwendete 4% australische Albumin hypoosmolar ist (Osmolalität: 250–260 mOsm/kg; http://www.csl.com.au/docs/921/91/Labeling%20Items_Albumex%204_%20AU%20_8.00_CMI.doc.pdf).

Auch für Verbrennungspatienten konnte ein deutlicher Nachteil von Humanalbumin 4% gegenüber kristalloidem Volumenersatz gezeigt werden (12). Es wurden ca. 40.000 Patienten eingeschlossen, von denen 15.500 als schwer verbrannt eingestuft wurden. Der nachteilige Effekt einer Volumentherapie mit Humanalbumin 4% war hierbei bei Patienten mit moderaten Verbrennungen noch ausgeprägter als bei Patienten mit schweren Verbrennungen.

1.4 Klinischer Stellenwert der Humanalbumingabe in der Sepsis

Durch die schlechten Studienergebnisse des Einsatzes von HES bei septischen Patienten wird Humanalbumin als isoonkotischer (4% Humanalbumin)

oder hyperonkotischer (20% Humanalbumin) Volumenersatz wieder intensiv diskutiert.

Die Entwicklung des Stellenwerts des natürlichen Kolloids Humanalbumin (HA) für eine effektive Volumentherapie des kritisch kranken Intensivpatienten, insbesondere in der Sepsis, hat in den letzten 15 Jahren eine sehr interessante Entwicklung genommen, die in der Folge beschrieben wird:

Die Studienlage ist umfassend und gegebenenfalls auch aufgrund der verschiedenen Studiendesigns uneinheitlich und widersprüchlich. Aus diesem Grund soll im weiteren Verlauf eine Übersicht der aktuellen Datenlage gegeben werden.

Ein erstes großes Review kommt aus der Cochrane Injuries Group, wurde 1998 veröffentlicht und schließt 30 randomisiert-kontrollierte Studien (RKS) mit 1.419 Patienten ein. Verglichen wurde die Mortalität bei Verbrennungspatienten, Patienten mit Hypovolämie und Hypoalbuminämie nach Volumentherapie mit kristalloider Lösung, Albumin oder ohne Volumentherapie (13). Alle Vergleichsgruppen zeigten nach der Gabe von Albumin eine erhöhte Mortalität von ca. 6%. Dieses Ergebnis muss jedoch kritisch hinterfragt werden, da in einigen der eingeschlossenen Studien mit hypovolämen Patienten kein Albumin zur Therapie der Hypovolämie verabreicht wurde und zudem heterogene Studien mit einerseits adulten und andererseits neonatalen Patienten vorlagen.

Ein Jahr nach diesen Ergebnissen durch die Cochrane Injuries Group veröffentlichten Sort et al. eine Untersuchung zur Therapie der spontanen Peritonitis bei Patienten mit Zirrhose. Hierbei wurden 63 Patienten ausschließlich mit Cefotaxim und 63 Patienten mit Cefotaxim und Humanalbumin 20% behandelt, was in der zweiten Gruppe zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität und des Nierenversagens führte (14). Allerdings ist auch diese – häufig zitierte – Studie durchaus kritisch zu bewerten, da sie nicht verblindet durchgeführt wurde, nur eine geringe Patientenzahl einschließt und die Volumentherapie der Kontrollgruppe potenziell nicht adäquat war. In einem Konsensusstatement der American Thoracic Society wurde der Einsatz von hyperonkotischem Albumin in Kombination mit einer Parazentese zur Behandlung eines Diuretika-refraktären Ascites empfohlen (15, 16).

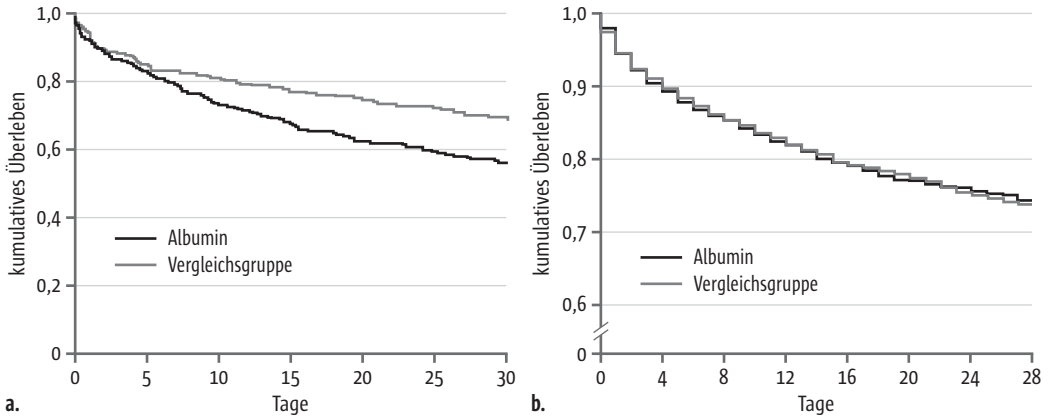
Unabhängig von der Indikationsstellung kam eine Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Humanalbumin grundsätzlich nicht zu einem Einfluss auf die Mortalität führt, woraus möglicherweise geschlossen werden kann, dass die Substanz Humanalbumin selber nicht die Mortalität erhöht (17).

Vielmehr muss man sicherlich davon ausgehen, dass die Gabe von Humanalbumin nicht grundsätzlich die Mortalität erhöht, sondern der Einfluss auf die Sterblichkeit von der Grunderkrankung des Patienten abhängig ist. In dieser Metaanalyse wurden 55 verblindete Studien mit Fallzahlen über 100 Patienten eingeschlossen und die Mortalität als Endpunkt definiert. Die Sicherheit von Albumin wurde jedoch nur im direkten Vergleich zu kristalloiden Lösungen in Bezug auf die zeitnahe Mortalität untersucht, nicht berücksichtigt wurde hierbei die durch den humanen Ursprung der Substanz potenzielle Übertragung von Viren oder Prionen.

In einer sehr wichtigen Studie verglichen Finfer et al. und die SAFE-Study Investigators 4% HA- und 0,9% NaCl-Lösung als Volumenersatz für den kritisch kranken Intensivpatienten. Es wurden insgesamt 6.997 Patienten in diese randomisierte, doppelblinde Multizenterstudie in Australien aufgenommen (18), wobei die 28-Tage-Letalität der primäre Outcome-Parameter dieser Studie war. Die Ausgangswerte der beiden Gruppen waren vergleichbar. Es starben 726/3.497 Patienten in der HA-Gruppe und 729/3.500 Patienten in der 0,9% NaCl-Lösungs-Gruppe (Relatives Risiko 0,99; 95% Konfidenzintervall 0,91–1,09, $p = 0,87$). Der Anteil an der Entwicklung von Einfach-Organversagen bzw. Multiorganversagen war in beiden Gruppen gleich ($p = 0,85$). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Intensivstationsverweildauer (6,5 ± 6,6 Tage in der HA-Gruppe versus 6,2 ± 6,2 Tage in der 0,9% NaCl-Lösungs-Gruppe, $p = 0,44$), Verweildauer im Krankenhaus (15,3 ± 9,6 Tage in der HA-Gruppe versus 15,6 ± 9,6 Tage in der 0,9% NaCl-Lösungs-Gruppe, $p = 0,30$), Beatmungsdauer (4,5 ± 6,1 Tage in der HA-Gruppe versus 4,3 ± 5,7 Tage in der 0,9% NaCl-Lösungs-Gruppe, $p = 0,74$) oder Dauer der kontinuierlichen Nierenersatztherapie (0,5 ± 2,3 Tage in der HA-Gruppe versus 0,4 ± 2,0 Tage in der 0,9% NaCl-Lösungs-Gruppe, $p = 0,41$). Dass bei kritisch kranken Intensivpatienten die Verwendung von 4% HA- und 0,9% NaCl-Lösung als Volumenersatzmittel zu einem gleichen Outcome führt, zogen die Autoren aufgrund ihrer Daten als Schlussfolgerung. Diese Studie wurde u.a. kritisiert, weil der Ausgangs-ZVD-Wert zwischen 8–9 mmHg lag und die Patienten relativ geringe Mengen an Volumen substituiert bekommen mussten. Bei aller Zurückhaltung bei der Analyse von Subgruppen sind dennoch zwei Ergebnisse sehr interessant im Sinne der Hypothesengenerierung. In der Subgruppe der Traumapatienten verstarben in der HA-Gruppe 81/596 (13,6%) Patienten versus 59/590 (10,0%) Patienten, die 0,9% NaCl-

Lösung erhielten ($p = 0,06$). In der Subgruppe der Sepsispatienten verstarben in der HA-Gruppe 185/603 (30,7%) Patienten versus 217/615 (35,3%) Patienten, die 0,9% NaCl-Lösung erhielten ($p = 0,09$). Bei den septischen Patienten wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Kolloiden bei einer Volumensubstitution

mit Kristalloiden nur 1,4-fach mehr Flüssigkeit transfundiert (18) (s. Abb.1b und c [18]). Diese Ergebnisse könnten darauf zurückzuführen sein, dass es im Rahmen systemischer Entzündungsreaktionen zu einem Kapillarleck kommt, aufgrund dessen sowohl Kristalloide als auch Kolloide in einem unkl-



Patienten	Albumin-Gruppe	Vergleichs-Gruppe	relatives Risiko (95% CI)	
	Todesfälle/Gesamtzahl			
Gesamt	726/3.473	729/3.460		0,99 (0,91–1,09)
Trauma				
ja	81/596	59/590		1,36 (0,99–1,86)
nein	641/2.831	666/2.830		0,96 (0,88–1,06)
schwere Sepsis				
ja	185/603	217/615		0,87 (0,74–1,02)
nein	518/2.734	492/2.720		1,05 (0,94–1,17)
ARDS				
ja	24/61	28/66		0,93 (0,61–1,41)
nein	697/3.365	697/3.354		1,00 (0,91–1,09)

c. Forest plot zur Darstellung des relativen Risikos (95% CI) für die Albumin-Gruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe. Die vertikale Linie markiert ein relatives Risiko von 1,0. Werte links von 1,0 (Albumin besser) und rechts von 1,0 (Vergleichsgruppe besser) sind durch Pfeile markiert.

Abb. 1 Ergebnisse der SOAP-Studie (a) und der SAFE-Studie (b und c). In der SOAP-Studie konnte eine deutliche Reduktion der Sterblichkeit von kritisch kranken Patienten nach Albumingabe gezeigt werden. Im Gegensatz hierzu konnten die Daten der SAFE-Studie keinen Vorteil von Albumingaben gegenüber der Gabe von Kristalloiden aufzeigen. Für septische Patienten zeigte diese Metaanalyse jedoch einen Vorteil der Albumingabe gegenüber der Gabe von Kristalloiden. (Abbildungen leicht modifiziert aus [18, 23]. a: Springer Critical Care, 9, 2005, p. R750, Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study, Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM; ,Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients' Investigators, Fig. 2 © Springer, with kind permission from Springer Science and Business Media. b + c: from The New England Journal of Medicine, Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators, A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit, 350: 2247–2256. © 2004 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.)

ren Ausmaß den Intravasalraum verlassen können. Dies führt zu massiver Ödembildung und einer ausgeprägten Positivbilanz bei intravasaler Hypovolämie, wobei ein Zusammenhang zwischen einer positiven Flüssigkeitsbilanz und Letalität gezeigt werden konnte (19).

Ein kritisch kranker Patient weist nahezu regelmäßig eine Hypoproteinämie und Hypalbuminämie auf, wodurch primär isotonische Lösungen wie Humanalbumin 4% bereits hyperonkotisch sein können. Dies führt im Rückschluss zu einer Umverteilung von intrazellulärem Wasser in den interstitiellen und intravasalen Raum. Nach der Infusion von Humanalbumin 5% bei septischen Patienten konnte eine Zunahme des extrazellulären Volumens um das Zweifache der infundierten Flüssigkeitsmenge beobachtet werden (20), was die zuvor getroffenen Annahmen bestätigen würde.

In einer Metaanalyse untersuchten Vincent et al. den Effekt von HA auf die Morbidität akut kranker Patienten (21, 22). Die Autoren analysierten die Daten von 71 randomisiert kontrollierten Studien mit 3.782 Patienten. Bei diesen Patienten ereigneten sich insgesamt 3.287 Komplikationen. Dabei wurden 515 Todesfälle und 2.772 hämodynamische, gastrointestinale, hepatische, infektiöse, renale, respiratorische und andere Komplikationen erfasst. Die Gabe von HA reduzierte signifikant die Morbidität insgesamt mit einer Risiko-Ratio von 0,92 (95% Konfidenzintervall 0,86–0,98). Interessanterweise erhielten in einigen Studien auch die Kontrollpatienten HA. Diese Gabe von HA hatte einen signifikanten Effekt auf die Inzidenz der Komplikationen in den Kontrollgruppen ($p = 0,002$).

Die Ergebnisse der SOAP-Studie, einer weiteren relevanten Studie für den Einsatz von Albumin bei kritisch kranken Patienten, zeigen jedoch eine deutlich höhere Letalität bei Gabe von Humanalbumin als Volumenersatz. In die SOAP-Studie wurden insgesamt 3.147 Intensivpatienten eingeschlossen, von denen unabhängig von der Ursache des Aufenthaltes auf der Intensivstation 354 Patienten Albumin erhalten hatten (23). Aufgrund einer ersten Auswertung konnte in der Gruppe der Patienten mit Albumingabe unter anderem ein deutlich höherer SOFA- und SAPS-Score nachgewiesen werden als in der Vergleichsgruppe. Aus Gründen einer besseren Vergleichbarkeit wurde eine entsprechende Patientenzahl der Kontrollgruppe mit gleichen Ausgangskriterien in die weitere Auswertung einbezogen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass eine Albumingabe bei kritisch kranken Patienten zu einer signifikant erhöhten Sterblichkeit führte (s. Abb. 1a). Zudem wur-

de für Patienten mit schwerer Sepsis ebenfalls eine gesteigerte Mortalität nach Albumingabe nachgewiesen. Somit müssen auch bezogen auf den Einsatz von Albumin bei Patienten mit schwerer Sepsis aufgrund der beiden Studien vollkommen unterschiedliche Empfehlungen abgeleitet werden, die möglicherweise durch die unterschiedlichen Indikationsstellungen und Mengen der Albumingabe erklärt werden könnten.

Zusammenfassend stellt das Cochrane Review von 2004 fest, dass die Gabe von HA nicht mit einer Erhöhung der Letalität assoziiert ist, allerdings auch kein Überlebensvorteil vorhanden ist (24). Aufgrund der hohen Kosten des HA empfiehlt das Cochrane Review, HA nicht außerhalb randomisiert kontrollierter Studien einzusetzen.

Auf dieser Datengrundlage wurde in den ersten deutschen S2-Sepsisleitlinien der Deutschen Sepsis Gesellschaft die Anwendung von Humanalbumin als Volumenersatz bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock nicht empfohlen, da für Humanalbumin-Lösungen als Volumenersatzmittel bei Intensivpatienten kein Vorteil nachgewiesen werden konnte (Empfehlung Grad E [Evidenzgrad V: Expertenmeinung]).

Auch neuere Studien konnten die widersprüchlichen Ergebnisse in Bezug auf die Volumenssubstitution mit Albumin bei kritisch kranken Patienten nicht hinreichend klären. Die prospektive Observationsstudie CRYCO konnte im Vergleich verschiedener Kristalloide und Kolloide bei 822 kritisch kranken Patienten mit Volumenbedarf im Schock einen deutlichen Nachteil hyperonkotischer Albuminlösungen verglichen mit kristalloiden- und hypoosmotischen Kolloiden aufzeigen (25). Die Patientengruppe, die Albumin 20% erhalten hatte, zeigte eine um ca. 20% erhöhte Mortalität auf der Intensivstation und nach 28 Tagen (s. Abb. 2). Andererseits zeigten die Patienten, die mit hypoosmotischen Kolloiden wie Humanalbumin 4% und Gelatine behandelt wurden, eher eine geringere Mortalität als die Patienten, die Kristalloide erhalten hatten. Leider war es auch in dieser Studie den Ärzten überlassen, welche Art der Volumenssubstitution durchgeführt wurde. Das Fehlen einheitlicher Einschlusskriterien und Studienprotokolle könnte unter anderem die große Varianz der vorliegenden Studienergebnisse erklären.

Überraschenderweise wurde trotz dieser negativeren Datengrundlage seit 2006 für Humanalbumin in der Revision der deutschen S2-Sepsisleitlinien der Deutschen Sepsis Gesellschaft die Anwendung von Humanalbumin als Volumenersatz bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock geändert.

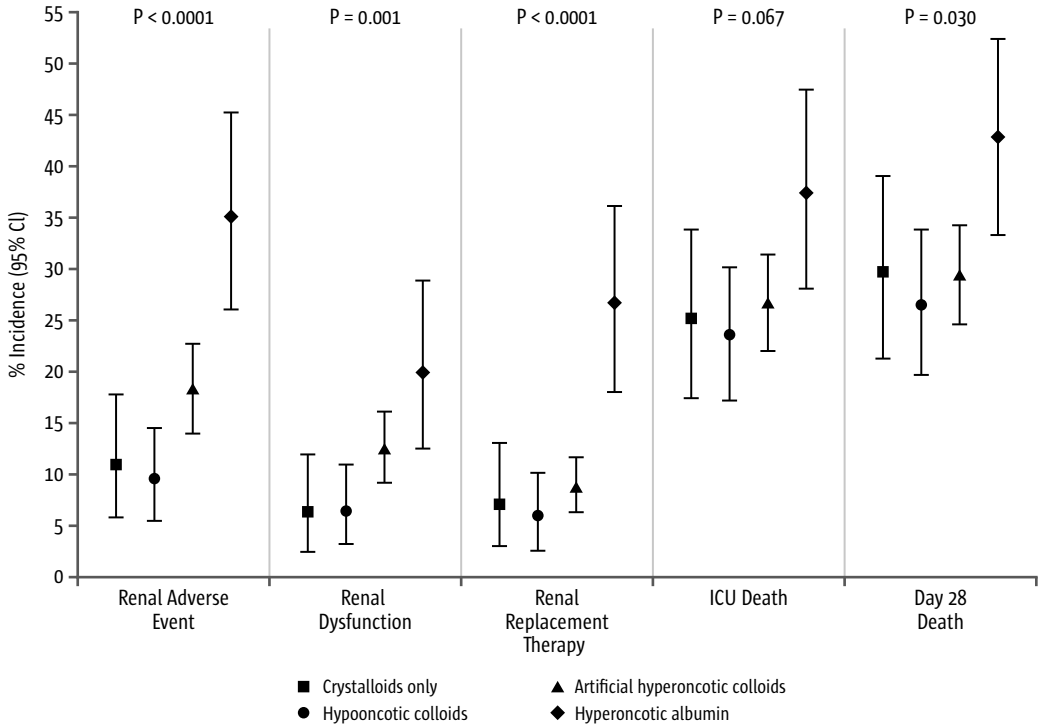


Abb. 2 Darstellung der Ergebnisse der CRYCO-Studie, die eine deutlich erhöhte Mortalität auf der Intensivstation und nach 28 Tagen nach Gabe von 20% Humanalbumin bei kritisch kranken Patienten nachweisen konnte. Die Patientengruppe, die hypo-onkotische Kolloide erhielt, zeigte gegenüber einer Volumentherapie mit Kristalloiden eine verminderte Mortalität. (Aus Springer Intensive care medicine, 34, 2008, p. 2162, The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock, Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L, Fig. 2, © Springer, with kind permission from Springer Science and Business Media)

Dort heißt es jetzt: Bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock kann eine Gabe von Humanalbumin erwogen werden. → Empfehlung Grad E (Evidenzgrad V: Expertenmeinung). Der Grund für diese Änderung wurde nicht erläutert.

In einer großen Metaanalyse aus dem Jahr 2011 kommen Delaney et al. zu der Schlussfolgerung, dass die Gabe von Albumin in der Sepsis die Mortalität reduziert (26). Einschränkend muss hierbei gesagt werden, dass die Daten der SAFE-Studie in hohem Maße in die Ergebnisse dieser Metaanalyse einfließen. Außerdem beeinflussen mehrere Studien aus Afrika die Ergebnisse. Die Unterschiedlichkeit in den Behandlungskonzepten und Möglichkeiten zwischen erster und dritter Welt und die daraus resultierenden Konsequenzen für die Therapie und das Patientenüberleben lassen eine sinnvolle Vergleichbarkeit stark anzweifeln. Dennoch leiten Delaney et al. die Empfehlung ab, bei septischen Patienten Humanalbumin als Volumentherapie einzusetzen.

Die SSC rät in ihren Leitlinien wie zuvor beschrieben zur Gabe von Humanalbumin. Diese Empfehlung basiert auf der Grundlage der Metaanalyse von Delaney und einer mündlichen Unterrichtung des Principal Investigators einer französischen Multicenterstudie, in der 20% Albumin und Kristalloid bei septischen Patienten verglichen wurde. In dieser noch nicht publizierten Studie ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit. Die Evidenz für diese Empfehlung der SSC ist also nicht robust. Die Auswertung der Cochrane Database of Systemic Reviews aus dem Jahr 2011 sieht ebenfalls keine Evidenz, die rechtfertigen würde, eine kolloidale Flüssigkeit einer anderen als Volumenersatz bei kritisch kranken Patienten vorzuziehen.

Die Indikation von Humanalbumin zur Volumentherapie der Sepsis und bei kritisch kranken Patienten ist nach aktueller Studienlage weiterhin unklar.

1.5 Schlussfolgerung

Die Volumentherapie mit Humanalbumin muss bei der derzeitigen Studienlage weiterhin differenziert und kritisch betrachtet werden. Die Therapie kritisch kranker und septischer Patienten mit Humanalbumin 4% scheint nach derzeitigem Stand der Forschung sicher zu sein. Die Publikation von zwei randomisierten kontrollierten Studien aus Italien und Frankreich wird zeitnah erwartet, die beide den Einsatz von 20% Humanalbumin bei Patienten mit schwerer Sepsis untersucht haben. Evidenzbasierte Empfehlungen werden außerdem in der Leitlinie „Volumentherapie beim Erwachsenen“ zurzeit auf S3-Niveau erarbeitet und im nächsten Jahr fertiggestellt. Ebenso werden zum Einsatz für Humanalbumin neue Empfehlungen der Bundesärztekammer erwartet. Bei Patienten mit schwerer Sepsis ist daher die eingangs dargelegte Expertenempfehlung zur Volumentherapie mit Humanalbumin momentan eine mögliche Entscheidungsgrundlage für den klinischen Einsatz. Eine Metaanalyse von 30 Studien mit 2.700 Patienten ergab, dass auch der Einsatz von Gelatine im Vergleich zu Albumin nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Nierendysfunktion assoziiert ist (27). Allerdings fehlt für Gelatine eine große randomisierte Studie bei septischen Patienten.

Der liberale und generelle Einsatz von Humanalbumin scheint nach Sichtung der vorhandenen Studienergebnisse momentan nicht gerechtfertigt, insbesondere weil mögliche Spätfolgen wie die Übertragung von Viren oder Prionen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht abzusehen sind.

Interessenkonflikt

BBraun Melsungen und Serumwerke Bernburg haben die Durchführung wissenschaftlicher Projekte von Prof. Dr. G. Marx finanziell unterstützt. Unabhängig hiervon hat Prof. Dr. G. Marx Honorare im Rahmen von Vortragstätigkeiten von diesen Firmen und CLS Behring erhalten und ist Berater von BBraun Melsungen.

Literatur

- Molnár Z, Mikor A, Leiner T, Szakmány T. Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1356–1360
- Trof RJ, Sukul S., Twisk JW, Girbes AR, Groeneveld AB. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 697–701
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehnopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2008; 358: 125–139
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Möller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Sørensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *The New England journal of medicine* 2012; 367: 124–134
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine* 2013; 41: 580–637
- Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, Van Aken H. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16: R94
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine* 367, 1901–1911
- Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2003; 104: 17–24
- Rehm M, Orth V, Kreimeier U, Thiel M, Haller M, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology* 2000; 92: 657–664
- SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bishop N, Kai Lo S, Vallance S. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 874–884
- Is M, Uzan M, Unal F, Kiris T, Tanriverdi T, Mengi M, Kilic N. Intraventricular albumin: an optional agent in experimental post-traumatic brain edema. *Neurological research* 2005; 27: 67–72
- Caleman G, Morais JF, Puga ME, Riera R, Atallah AN. Use of albumin as a risk factor for hospital mortality among burn patients in Brazil: non-concurrent cohort study. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2010; 128: 289–295

13. Group CI. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. BMJ* 1998; 317: 235–240
14. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *The New England journal of medicine* 1999; 341: 403–409
15. Ginès P, Titó L, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, Torres M, Humbert P, Rimola A, Llach J, Badalamenti S, Jiménez W, Gaya J, Rodés J. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1493–1502
16. Society AT. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society consensus statement. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004; 170: 1247–1259
17. Wilkes MM, Navickis RJ. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine* 2001; 135: 149–164
18. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England journal of medicine* 2004; 350: 2247–2256
19. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical care medicine* 2011; 39: 259–265
20. Ernest D, Belzberg AS, Dodek PM. Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients. *Critical care medicine* 1999; 27: 46–50
21. 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: 2029–2038
22. Marx GS, Schuerholz T, Reinhart K. Intensivmedizinische Aspekte – gibt es neue therapeutische Ansätze? *Chirurg* 2005; 76: 845–855
23. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM; ‘Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients’ Investigators. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care* 2005; 9: R745–754
24. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li WP, Li L, Roberts I, Schierhout G; Albumin Reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4: CD001208
25. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive care medicine* 2008; 34: 2157–2168
26. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine* 2011; 39: 386–391
27. Saw MM, Chandler B, Ho KM. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 17–32



Dr. med. Jana C. Mossanen

1999–2006 Medizinstudium an der RWTH Aachen. Im Jahr 2006 Approbation und Promotion. 2006–2011 Facharztweiterbildung in der Klinik für Anästhesiologie und der Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care am Universitätsklinikum der RWTH Aachen. 2011 Erwerb der Facharztanerkennung für Anästhesiologie.



Univ.-Prof. Dr. med. Gernot Marx, FRCA

Professor Marx ist Direktor der Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care am Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen. Er ist Koordinator der AWMF S3-Leitlinie „Volumentherapie beim Erwachsenen“, die gegenwärtig erarbeitet wird.