



**DE PERFUSIE VAN MENSELIJKE ALBUMINE EN DE
VERVANGOPLOSSINGEN.**

Bijgewerkte versie van de consensus-conferentie van 1994

HOGE GEZONDHEIDSRAAD

November 2000

HGR N°: 6344 - 6345

**I) Samenstelling van de werkgroep die meegewerkt heeft aan de
herziening van dit consensus**

Bogaert M.,
De Hemptinne B.,

Sondag D.,
Steenssens L.,
Baele P.,
Berre J.,
Colardyn F.,
Jaspar N.,
Kurz X.,
Langhendries,
Lhoir A.,
Stolear J.,
Leyh D.,
Voets E.,
Desmyter J.,
Muylle L.,
Vincent JL.,

Tiebout R.,
Van Aken H.,

Lecomte M,

Vanderkelen,

Secrétariat Scientifique:

Higuet Adeline

II) Correspondentie

Ministerie van Sociale Zaken, Volksgezondheid en Leefmilieu
Hoge Gezondheidsraad

Adres: Esplanadegebouw 718 – R.A.C.

Pachecolaan 19 Bus 5
B-1010 BRUSSEL

Fax: 02/210.64.07

Volgnummer Wettelijk Depot: D/2001/7795/6

INHOUDSTABEL

INLEIDING

1. ALBUMINEVERBRUIK

Albumine 4%

Albumine 20%

2. META-ANALYSE VAN DE GROEP COCHRANE

2.1 Voorstel tot herziening van de tekst over de consensusconferentie

2.1.1 Inleiding

2.1.2 Vervangproducten

2.1.3 Indicaties voor menselijke albumine en vervangoplossingen

2.1.4 Intensieve Zorg en Urgentiediensten

Hypovolemie

Shocktoestanden

2.1.5 Schedeltrauma, hersenoedeem

2.1.6 Vullingsproef ("fluid challenge")

2.1.7 Ernstige brandwonden

2.1.8 Perioperatieve periode

2.1.9 Het gebruik van vers bevroren plasma(VBP)

2.1.10 Inwendige geneeskunde

2.1.11 Neonatologie

Correctie van de volemie

Bloedingen-Sepsis-stollingsstoornissen

2.1.12 Het jonge kind (<2 jaar)

Correctie van de volemie

Septische shock - Bloedingen

2.1.13 Zwangere vrouwen - Verloskunde

REFERENTIELIJST

INLEIDING.

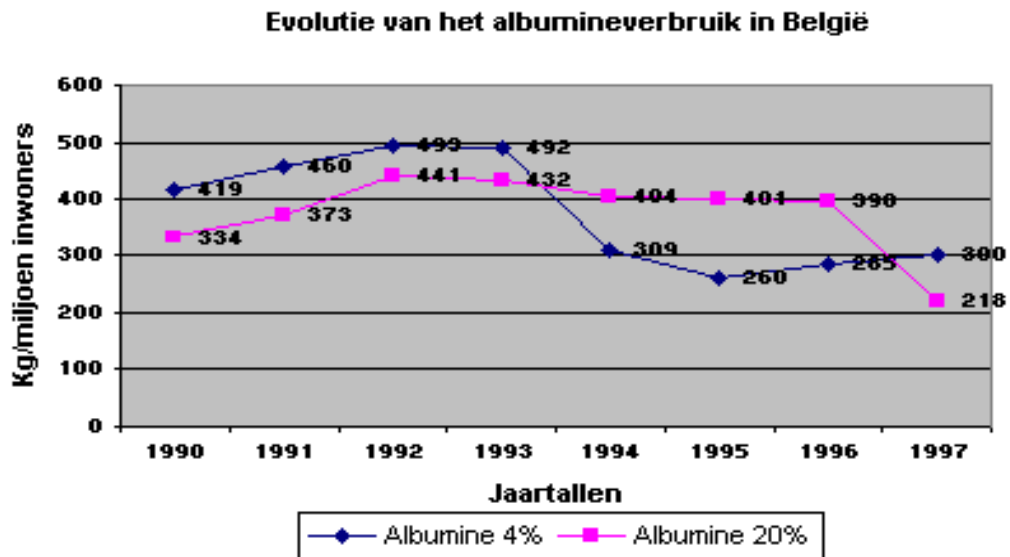
In het licht van het hoge verbruik van albumine en plasma in België, werd in 1994 een consensusconferentie gehouden*. De aanbevelingen die eruit voortkwamen, zijn uitgegeven in de «Archives of Public Health»⁽¹⁾ en het Belgisch medisch corps heeft er kennis van kunnen nemen.

De opvolging van het albumineverbruik in België en de publicatie van de meta-analyse in de British Medical Journal ⁽²⁾ om de mortaliteit in kaart te brengen bij toediening van menselijke albumine en stabiele oplossingen van plasma proteïne aan patiënten in een kritieke toestand, hebben geleid tot de oprichting van een werkgroep binnen de HGR. De aanbevelingen van de consensusconferentie van april 1994 "Perfusie van menselijke albumine en vervangoplossingen" werden herzien.

* met vertegenwoordigers van de Hoge Gezondheidsraad, de Geneesmiddelencommissie, de Belgische vereniging voor Intensieve Geneeskunde en Urgentie Geneeskunde, de Belgische Vereniging voor Anesthesie en Reanimatie en het Kabinet van Volksgezondheid.

1. ALBUMINEVERBRUIK

Figuur 1



Deze cijfers zijn afkomstig van het RIZIV.

- De grafiekanalyse(figuur 1) duidt op een constante stijging van het totaal albumineverbruik (4 % en 20 %) tot 1993.

Albumine 4% :

In het consensusjaar 1994 merken we een duidelijke daling in het verbruik. Daarna is het zich gaan stabiliseren rond de 3.000 kg per

jaar, hetzij 300 kg per miljoen inwoners.

Albumine 20% :

Wat de consensusconferentie betreft, die heeft geen gevolgen gehad op het verbruik van dat type albumine. In 1997 werd echter een belangrijke daling (+/- 50 %) waargenomen. Dat is waarschijnlijk te wijten aan de toenmalige heersende criteria voor de terugbetaling van het product.

2. META-GROEPSANALYSE COCHRANE

Deze groep heeft resultaten van een meta-analyse gepubliceerd om de effecten op de mortaliteit in kaart te brengen bij de toediening van menselijke albumine en stabiele oplossingen van plasma proteïne (SOPP), aan patiënten die in een kritieke toestand verkeren. Bij die meta-analyse werden 30 willekeurig ingedeelde klinische proeven, over 1.419 patiënten, geanalyseerd.

Figure 2

-	Relatief risico op overlijden in verband gebracht met toediening van menselijke albumine of SOPP	Betrouwbaarheidsinterval
Het geheel van de patiënten	1,68	1,23 - 2,23
Hypovolemie in verband gebracht met een ongeval of een chirurgische ingreep.	1,43	0,97 - 2,10
Ernstige brandwonden	1,69	1,07 - 2,64
Ernstige brandwonden	2,40	1,11 - 5,17

Volgens de auteurs suggereren de gegevens een bijkomend overlijden bij 17 patiënten die in kritieke toestand verkeren en die met albumine behandeld worden.

Deze publicatie is het onderwerp geweest van talrijk commentaar ⁽³⁾, zoals het benadrukt dat de meta-analyse, studies inhield waarbij een niet adequate of onduidelijke methode van "double blind test" gevolgd werd en dat men niet verklaart waarom een gekende klinische proef, over een grote groep patiënten, ontbreekt. Tevens werd de nadruk gelegd op het gebruik in sommige studies van oudere producten die niet te vergelijken zijn met de huidige producten en op de heterogeniteit binnen de karakteristieken van de geobserveerde patiënten en binnen de indicaties waarvoor albumine werd toegediend.

Met de resultaten van deze meta-analyse kunnen we niet stellen dat albumine in deze studies de mortaliteit doet toenemen. Ze tonen evenwel ook niet aan dat deze door albumine daalt.

2.1 Voorstel tot herziening van de tekst over de consensusconferentie.

2.1.1 Inleiding

Albumine is het meest voorkomend eiwit in het plasma.

Bijgevolg speelt albumine een belangrijk fysiologische rol in het behoud van de oncotische druk in het bloed

en dus ook van de volemie. Het bezit ook de eigenschap tal van toxische moleculen (zoals niet geconjugeerde bilirubine) en medicamenten te binden. Verlaagde gehalten aan albuminemie worden in verband gebracht met ongunstige diagnoses bij vele ziektes.

Deze vaststellingen laten toe te veronderstellen dat de toediening van menselijke albumine de toestand en de prognose van tal van patiënten zou kunnen verbeteren. De willekeurige toekomstgerichte studies die tot vandaag werden geleid, hebben echter nog geen dergelijk effect van de albumine-oplossingen kunnen aantonen in vergelijking met fysiologische oplossingen van cristalloïden of met synthetische colloïden.

In deze omstandigheden en als men rekening houdt met de hoge prijs van albumine, is het aangewezen om geval per geval, kritisch te oordelen over de juistheid van de toediening ervan.

2.1.2 Vervangproducten

- **Hydroxyethylstarch – Hydroxyethylzetmeel (HES)** : Binnen de groep van de synthetische colloïden veroorzaakt HES het minst ernstige allergische aandoeningen.
- **Dextraan** : heeft een grotere invloed op de stolling dan HES-oplossingen met een analoog moleculair gewicht. Het voorkomen van een acute nierinsufficiëntie bij patiënten met een normale nierfunctie gaat quasi uitsluitend gepaard met Dextraan 10%, (P.M. 40.000). De toediening van een haptienblokker is verplicht voor de toediening van deze moleculen. De invloed van gelatinen op de stolling zou uitsluitend te wijten zijn aan de verdunning.

2.1.3 Indicaties voor menselijke albumine en vervangoplossingen

Na de toediening van een voldoende volume synthetische colloïden, dat van de éne substantie tot de andere varieert, zal men de toediening van menselijke albumine overwegen.

De experts die aan deze consensusconferentie deelnemen menen dat het gehalte aan serumalbumine waarbij hypo-albuminemie moet worden behandeld, **1.5 g/dl** bedraagt. We wijzen er hier toch op dat wat dat betreft de wetenschappelijke documentatie ontoereikend blijft.

2.1.4 Intensieve Zorg en Urgentiediensten

Hypovolemie

Er moet op de eerste plaats gekozen worden voor de toediening van synthetische colloïden of cristalloïden. Er is geen duidelijke indicatie voor het gebruik van menselijke albumine oplossingen.

Shocktoestanden

1. Hemorragische shock:

De verschillende stappen in de behandeling zijn :

- Het herstel van de hypovolemie
- Het herstel van het zuurstoftransport (in functie van de klinische toestand)
- Het eventueel herstel van de stolling.

N.B. :- Het systematisch preventief toedienen van VBP is niet aangewezen, behalve in het geval van: een bevestigde coagulopathie, een massieve transfusie of in het geval van een reeds bestaande ernstige leverpathologie.

2. Cardiogene shock:

Indien een volume-expansie nodig is, zijn cristalloïden en eventueel synthetische colloïden met een kort halfleven aangewezen.

3. Distributieve shock :

Er is geen bewezen indicatie noch voordeel bij het gebruik van menselijke albumine aan het begin van de therapie. In het geval van veralgemeende capillaire aantasting, zijn noch de doeltreffendheid, noch het voordeel van de toediening van menselijke albumine bewezen.

2.1.5 Schedeltrauma, hersenoedeem

Hypo-osmolaliteit en hyperglycemie moeten worden vermeden. Synthetische colloïden zijn de eerste keuze.

2.1.6 Vullingsproef (« fluid challenge »)

De vullingsproef moet gewoonlijk worden uitgevoerd met cristalloïden.

2.1.7 Ernstige brandwonden

Na het achtste uur blijkt de gelijktijdige toediening van synthetische colloïden en menselijke albumine een gunstige invloed te hebben op de progressie van het oedeem. Drie zaken moeten hierbij toch worden benadrukt:

- De behandeling van hypovolemie blijft toch de belangrijkste handeling bij ernstige brandwonden.
- Er bestaat geen enkel wetenschappelijk argument dat de voorkeur geeft aan een vuloplossing boven een ander.
- In de praktijk gebruikt men vandaag vaak:
 - cristalloïden voor het achtste uur
 - cristalloïden en albumine na het achtste uur

Enkel studies op grote schaal zouden meer wetenschappelijke zekerheid kunnen bieden.

2.1.8 Perioperatieve periode:

Bij hypovolemie zal men niet in eerste instantie overgaan tot de toediening van menselijke albumine.

De toediening van menselijk albumine is niet aangewezen voor patiënten die een electieve ingreep ondergaan en die geen ernstige stoornis van de orgaanfuncties vertonen, wanneer de totale serum eiwitconcentratie niet lager is dan 40 g/l.

Het gebruik van menselijke albumine tijdens extracorporele circulatie moet beperkt worden tot de volgende indicaties:

- a. Gekende overgevoeligheid aan synthetische colloïden.
- b. Cardiovasculaire ingrepen bij pasgeborenen, jonge kinderen en uitzonderlijk bij volwassenen met een hoog risico.

Bij orgaantransplantaties, kunnen albumine-oplossingen van menselijke oorsprong zowel bij de donor als bij de acceptor gebruikt worden.

2.1.9 Het gebruik van vers bevroren plasma (VBP)

Drie zaken dienen hier te worden benadrukt:

- Het VBP mag noch worden gebruikt als bron van albumine, noch ter compensatie van hypovolemie.
- In het geval van bloedingen of als een ernstig bloedverlies kan worden verwacht, mag men VBP toedienen als er een belangrijke vermindering is van de stollingsfactoren (bv. $PT < 50\%$ of een equivalente afwijking van een ander stollingsparameter). Er wordt gestreefd naar een stabilisatie van de stollingsfactoren op 50% van de normale waarde.
- Bij een tekort aan vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren en in dringende gevallen is de toediening van PPSB de eerste keuze.

De aanbevelingen betreffende het gebruik van Vers Bevroren Plasma die in 1994 werden uitgegeven zijn nog steeds van kracht.

2.1.10 Inwendige geneeskunde

Indicaties voor toediening van menselijke albumine :

- Refractaire ascites na levertransplantaties of in geval van herhaalde puncties bij een patiënt die lijdt aan levercirrhose.
- De behandeling door plasmaferese : hierbij wordt menselijk albumine geassocieerd aan crystalloïden en/of aan synthetische colloïden.
- Ernstige recurrenente hypotensie tijdens hemodialyse.
- Bij een gedehydrateerd en hypovolemische patiënt die een ernstige hypernatremie vertoont, kan men beroep doen op glucose 5 % met albumine.

Opmerkingen:

Voor de albumine oplossing 4%, bestaat er geen bewezen indicatie in de inwendige geneeskunde. Er is geen indicatie voor het toevoegen van menselijke albumine aan insuline-oplossingen.

2.1.11 Neonatologie.

Bepaalde recente artikels (4) (5) die de laatste afdoende studies ter zake vermelden, besluiten eruit dat albumine niet meer voordelen biedt dan cristalloïden. In de huidige stand van kennis is het echter niet mogelijk het gebruik van synthetische colloïden aan te bevelen.

Correctie van de volemie.

Cristalloïden blijven eerste keus bij het "voldragen" kind. Albumine 4% (SSPP) is een alternatief. Wegens het risico van hydrische overbelasting, verbonden aan het gebruik van cristalloïden, zal men bij voorkeur aan een prematuur kind, tijdens de eerste dagen, albumine 4% toedienen

Bloedingen – Sepsis – stollingsstoornissen.

Door het fysiologisch tekort aan stollingsfactoren bij de pasgeborene en bij het prematuur kind in het bijzonder, blijft men de voorkeur geven aan de toediening van vers bevroren viro-geïnactiveerd plasma.

2.1.12 Het jonge kind (< 2 jaar)

Correctie van de volemie.

Cristalloïden genieten de voorkeur indien er een zekere graad van dehydratie bestaat. Albumine 4% is alternatief of wordt ermee geassocieerd.

In de huidige stand van kennis, is het niet mogelijk om het gebruik van synthetische colloïden aan te bevelen.

Septische shock – Bloedingen.

Vers bevroren plasma is in dit geval aangewezen.


2.1.13 Zwangere vrouwen - Verloskunde

Wegens de catastrofale gevolgen voor de foetus van een eventuele anafylactische reactie met de colloïden, bij de zwangere vrouw, blijft het gebruik van cristalloïden de voorkeur genieten voor de volumische expansie tot de geboorte van het kind.

Als men echter moet colloïden toedienen zal men eerder albumine gebruiken dan HES of andere oplossingen.

REFERENTIELIJST

- (1) Archives of Public Health, 1994, 52-94, p. 289 – 473
- (2) British Medical Journal, July 1994, 317, 235 – 240
- (3) The Lancet n°9129. Vol.352 - August 98
- (4) Hope P., « Archives of disease in childhood », May 1998, 78, n°



3 – F163

(5) Nadel S., De Munter C., Britto J., Levin M., Habib P., « Archives of disease in childhood », Nov. 1998, 79, n°5 - 384
