

Dekompensierte Leberzirrhose: Langzeittherapie mit Humanalbumin ist vielversprechend und wirtschaftlich

Humanalbumin wird schon länger zur Akuttherapie einer dekompensierten Leberzirrhose eingesetzt. Eine neue Übersichtsarbeit¹ evaluiert die Langzeitanwendung von Humanalbumin bei dieser Patientengruppe anhand der Studien Pilot-PRECIOSA, ANSWER und MACHT. Die Autoren bewerten die routinemäßige ambulante Anwendung von Humanalbumin bei dekompensierten Patienten als sehr vielversprechend. Pharmakoökonomische Daten zeigen zudem ein günstiges Kosten-Nutzen-Profil der Langzeitanwendung.

Humanalbumin wird bereits seit mehr als 70 Jahren eingesetzt und hat auch bei der Akuttherapie von Komplikationen der dekompensierten Leberzirrhose einen festen Stellenwert. Inzwischen liefern mehrere jüngere Studien zudem Evidenz für die ambulante Langzeitanwendung von Humanalbumin. Ganz aktuell ist die wissenschaftliche Stellungnahme von Experten der Asociación Mexicana de Hepatología zum Einsatz von Albumin bei dekompensierter Leberzirrhose.

Bei einer Leberzirrhose sinkt der Serumalbuminspiegel im Blut, was mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert ist. Hierbei spielen antioxidative, entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften des Albuminmoleküls eine wichtige Rolle. Ein niedriger Albuminspiegel kann bei entsprechenden Triggerevents in einem akut-auf-chronischem Leberversagen (acute-on-chronic liver failure, ACLF) münden, verbunden mit einem hohen Mortalitätsrisiko.

Langzeitanwendung von Humanalbumin

Die Langzeitanwendung von Albumin bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wurde in den Studien **Pilot-PRECIOSA, ANSWER und MACHT** evaluiert.

Die **Pilot-PRECIOSA-Studie**² untersuchte die Wirkung der 12-wöchigen Gabe von Humanalbumin bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose. Die Patienten litten unter Hypoalbuminämie, Kreislaufstörungen, portaler Hypertonie sowie einer systemischen Entzündung.

In der Studie wurden zwei Dosierungen Humanalbumin verglichen: 1,5 g/kg wöchentlich versus 1 g/kg alle zwei Wochen. Die Autoren von Pilot-PRECIOSA (Fernandez J et al.) konstatierten, dass die höhere Dosierung von Humanalbumin mit einer Normalisierung des Albuminspiegels, Kreislaufstabilität und einem reduzierten Spiegel an entzündlichen Zytokinen assoziiert sind. Es konnten keine signifikanten Veränderungen des Pfortaderdrucks festgestellt werden.

In der **ANSWER-Studie**³ wurden 440 Patienten mit Leberzirrhose und wiederkehrenden Komplikationen wie z. B. Aszites evaluiert. Die Teilnehmer wurden randomisiert einer Standardtherapie oder Standardtherapie + Humanalbumin mit 40 g zweimal wöchentlich in den ersten zwei Wochen und anschließend 40 g pro Woche zugeteilt. Die Behandlung zeigte eine verbesserte Überlebensrate und Kontrolle der Aszites, weniger Dekompensationsereignisse und Krankenhausaufenthalte sowie eine verbesserte Lebensqualität. Die Albumingabe war mit einem Anstieg des Serumspiegels verbunden, eine statistische post-hoc Analyse⁴ ergab, dass ein

Albuminwert von 40 g/l oder mehr (30 Tage nach Beginn der Infusionen) mit einem Überlebensvorteil assoziiert war. Die Ergebnisse zeigten zudem, dass auch Patienten, die einen Albuminwert von 40 g/l nicht erreichten, von der Verabreichung von Humanalbumin profitierten.

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte **MACHT-Studie**^{5,6} untersuchte 196 dekompensierte Patienten, die auf der Warteliste für eine Lebertransplantation standen. Hier wurde die Langzeitgabe von 40 g Albumin alle 15 Tage plus Midodrin untersucht. Es zeigte sich keine Verringerung von Komplikationen (akutes Nierenversagen, Hyponatriämie, Infektionen, hepatische Enzephalopathie oder gastrointestinale Blutungen) und auch die Mortalität nach einem Jahr blieb gleich.

Expertenposition: Frühzeitiger Einsatz ist entscheidend

Wie lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien ANSWER und MACHT erklären? Die Experten kommen zu folgendem Erklärungsmodell: Patienten in ANSWER hatten eine weniger schwere Leberfunktionsstörung als Patienten in MACHT (MELD 12 vs. 17). Daraus schließen die Experten, dass bereits in frühen Stadien der Erkrankung mit der Verabreichung von Albumin begonnen werden sollte. Darüber hinaus waren die verwendeten Dosen unterschiedlich, was darauf hindeutet, dass eine zu geringe Albumindosis keine therapeutische Wirkung erzielt. Die mediane Interventionsdauer bei ANSWER betrug 17,6 Monate – im Gegensatz dazu bei MACHT nur 63 Tage. Dies deutet darauf hin, dass das Therapieansprechen nicht nur dosis-, sondern auch zeitabhängig ist.

Pharmakoökonomische Betrachtungen

Im Rahmen der ANSWER-Studie wurde eine Kosten-Nutzen-Analyse aus Sicht des italienischen Gesundheitswesens über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt (Caraceni P et al.).⁷ Analysiert wurde der inkrementelle Nutzen in Form von qualitätsbereinigten Lebensjahren (Quality-Adjusted Life Years, QALY). Nach 12 Monaten wurde ein Gewinn von 0,117 QALY für Patienten, die eine Albuminbehandlung erhielten, im Vergleich zu Patienten unter Standardtherapie beobachtet. Pro Patient/Jahr wurden Kosten von 2.488 € ermittelt, woraus sich Kosten pro QALY von 21.265 € ergaben. Dies ist deutlich niedriger als der für Italien festgelegte Kosten-Nutzen-Schwellenwert von 35.000 €, was für die Wirtschaftlichkeit der Therapie spricht. Eine spanische Studie von Fernández J et al.⁸ hat die Kosten pro Patient mit Leberzirrhose und unkomplizierter Aszites, die eine Standardbehandlung erhielten, mit den Kosten einer wöchentlichen intravenösen Albumininfusion plus Standardbehandlung untersucht. Vorläufige Ergebnisse zeigten eine Kostenreduktion von 1.377 € pro Patient/Jahr, wenn Patienten mit einer langfristigen Albumininfusion plus Standardtherapie behandelt wurden. Auch für Mexiko konstatieren die Autoren für die Langzeitanwendung von Humanalbumin – basierend auf dem ANSWER Protokoll – eine geschätzte Kosteneinsparung von 33.417 Mex\$ (ca. 1.600 €) pro Patient/Jahr im Vergleich zur Standardtherapie.

Zusammenfassendes Statement der Experten

Die ambulante Langzeitanwendung von Humanalbumin bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose ist sehr vielversprechend. Mortalität, Dekompensation und Aszites können durch die Behandlung reduziert werden. Allerdings fehle bisher noch Evidenz zur Definition der am besten geeigneten Patientengruppe sowie hinsichtlich der optimalen Dosierung. Für Patienten, bei denen ausschließlich der portale Druck gesenkt werden soll, empfehlen die Autoren Albumin eher nicht. Weitere Studien müssen folgen.

Mit freundlicher Unterstützung von CSL Behring

Quellen:

- 1 Castro-Narro, G et al. Position statement on the use of albumin in liver cirrhosis. Annals of Hepatology, 2022; 27(4):100708. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100708>
- 2 Fernandez J et al. Effects of albumin treatment on systemic and portal hemodynamics and systemic inflammation in patients with decompensated cirrhosis. Gastroenterology 2019; 157(1):149 – 162
- 3 Di Pascoli M et al. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Liver Int 2019; 39(1):98 – 105
- 4 Caraceni P et al. On-treatment serum albumin level can guide long-term treatment in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites. J Hepatol 2021 Feb;74(2):340-349. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.021. Epub 2020 Aug 24.
- 5 Sola E et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. J Hepatol 2018; 69(6):1250 – 1259
- 6 Bernardi M et al. The Role of Albumin in Pre-Liver Transplant Management. Liver Transpl 2019; 25(1):128 – 134
- 7 Caraceni P et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. Lancet 2018; 391(10138):2417 – 2429
- 8 Fernandes J et al. Annual cost of long-term treatment with human albumin in patients with cirrhosis and uncomplicated ascites (abstract). In: Proceedings of the 65th National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; SEFH). Madrid, 20. – 22. Oktober 2020, S. 278.

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. anaphylaktischer 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 2022.**