



Prot__ 1770__

Napoli 04/02/2013

Posizione: Servizio Farmacia Centralizzata

Ai Direttori dei Das

Pc Al Direttore Sanitario

Oggetto: protocollo per l'uso appropriato di albumina ;

I dati relativi al consumo di albumina umana nell'azienda Ospedaliera Universitaria Federico II nel corso del 2011-12 evidenziano un rilevante aumento rispetto agli anni precedenti, inoltre, dall'analisi delle richieste dell' albumina si evince spesso un utilizzo non o poco appropriato della stessa, e quindi non conforme ai dati di letteratura.

In seguito alla crescente attenzione sull'appropriatezza e dell'efficacia degli interventi diagnostico-terapeutici la Farmacia Centralizzata in collaborazione con il Dipartimento di Farmacologia seguendo anche le linee guida del COBUS di questa AOU ha elaborato un protocollo di utilizzo dell' albumina finalizzato ad un uso appropriato.

Dall'analisi di questo protocollo è scaturito un nuovo modello di richiesta per l'albumina dove sono inserite linee-guida sintetiche come promemoria per il medico che prescrive, tipo i parametri di laboratorio necessari per la prescrizione motivata, e obblighi previsti dalla normativa vigente tipo il consenso informato del paziente e la trascrizione del lotto dell'emoderivato infuso in cartella.

Il Direttore di Farmacia
(F.to)Antonietta VOZZA

Il Direttore Generale
(F.to) Giovanni PERSICO

Allegati: Protocollo per l'uso appropriato dell'albumina (pag 10)
Modulo richiesta albumina (pag 1)

MODULO RICHIESTA ALBUMINA

<p>Scrivere in stampatello oppure apporre etichetta nosografica</p> <p>Cognome _____ Nome _____</p> <p>nato/a il _____ SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Peso (KG) _____</p>	<p>Area Funzionale _____</p> <p>Medico richiedente _____</p> <p>Tel. _____</p>
--	--

Albuminemia (g/dl) _____ Protidemia totale (g/dl) _____ eseguita in data _____

Modalità normative di prescrizione :

Nota AIFA :La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, è limitata alle seguenti condizioni:

- dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica
- grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (ad es. intestino corto post-chirurgico o da proteino-dispersione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata ad ipoalbuminemia ed in particolare a segni clinici di ipovolemia

Indicazioni (barrare)	Linee guida per l'uso di albumina(estratto da University Hospital Consortium 2010)
Shock ipovolemico emorragico	I cristalloidi sono di 1 ^a scelta, i colloidi sono appropriati in associazione con i cristalloidi quando gli emoderivati non sono immediatamente disponibili.
Chirurgia maggiore	Nelle resezioni epatiche > 40% o nelle ampie resezioni intestinali, l'uso di Albumina è appropriata in dipendenza della funzione epatica residua e dello stato emodinamico.
Cardiochirurgia	Le linee guida per l'uso dell'albumina in caso di bypass cardiopolmonare prevedono l'impiego di albumina al 5% durante il periodo postoperatorio .
Trapianto di Fegato	L'Albumina è utile nel post-operatorio per controllare l'ascite e l'edema periferico in caso di: Albumina < 2,5 g/dl, Press. nei capillari polmonari < 12 mmHg ed Ht > 30%
Plasmaferesi	L'impiego di albumina è appropriato solo quando il volume di plasma scambiato è elevato: > 20 ml/Kg in un'unica seduta o > 20 ml/kg/settimana in sedute successive.
Malnutrizione	L'Albumina può risultare utile solo quando coesistono tutte le seguenti condizioni: -albumina ≤ 2 g/dl, -non responsività alla terapia dietetica, -diarrea grave. Non deve essere utilizzata come fonte supplementare di calorie e proteine.
Ittero neonatale	Non in associazione alla foto-terapia e mai prima della exanguino-trasfusione.
Nefropatia acuta Sindrome nefrosica e susseguente ipoalbuminemia	L'uso per un breve termine di Albumina insieme ai diuretici appare appropriato in -pazienti con grave edema polmonare o periferico in cui la terapia diuretica ha fallito., -.
Ascite, cirrosi, Paracentesi evacuativa	Dopo paracentesi di volumi ≥ 4 litri infondere Albumina: 8 gr/litro di ascite rimossa (1 ^a scelta), previene le complicanze e le recidive. Se però la quantità rimossa è < 4 litri i cristalloidi sintetici sono la scelta corretta.
Peritonite batterica spontanea	Il trattamento di 1 ^a scelta: infusione di Albumina + Terapia antibiotica. La dose di albumina prevista: 1,5 g/Kg peso nel 1° giorno e 1g/Kg peso in 3 ^a giornata.
Sindrome epato-renale	L'uso di vasocostrittori + infusione di Albumina nella HRS di tipo 1 è attualmente considerato il trattamento di 1 ^a scelta.
Altro (specificare)	

Calcolo quantità di Albumina necessaria per correggere i livelli plasmatici (portare i livelli intorno a 2.5 - 3.0 g/dl):

Dose (g) = [Albuminemia desiderata (g/dl) - Albuminemia attuale (g/dl)] × Volume Plasmatico (0,04 l/Kg) × 2

Albumina necessaria (g) _____ N. _____ confezioni al 20% da 50 ml da somministrare in _____ giorni

Il sottoscritto dichiara che l'infusione di plasma derivati verrà registrata in cartella previa acquisizione del consenso informato così come previsto dal D.M. Sanità del 01.09.1995

Data

Timbro della Struttura e firma del Medico richiedente

Motivo della mancata evasione _____

Il Farmacista

PROTOCOLLO PER L'USO APPROPRIATO DELL'ALBUMINA

CAMPO DI APPLICAZIONE: Il protocollo si applica ogni qualvolta si ritenga necessario ricorrere alla somministrazione di albumina umana.

DESTINATARI: Il protocollo è destinato a tutti i medici dell'Azienda Ospedaliera II Policlinico che prescrivono albumina.

INTRODUZIONE

L'albumina umana è un plasma expander fisiologico; la disponibilità limitata e il costo elevato inducono a definire raccomandazioni d'uso appropriato, in alternativa ad altre strategie terapeutiche rappresentate da soluzioni di cristalloidi e colloidi non proteici. Tali raccomandazioni hanno stimolato nel tempo numerosi studi che sono pervenuti a conclusioni talora contraddittorie¹⁻⁸.

Nel 1998 una meta-analisi di 30 trial randomizzati suggeriva che l'uso dell'albumina era associato ad un incremento della mortalità nei pazienti critici^{9,10}. Questi risultati, suggeriti anche da due successive revisioni Cochrane¹¹⁻¹², non sono stati confermati in una meta-analisi del 2001 e in studi più recenti dove, tra l'altro l'albumina si è sempre dimostrata di pari efficacia rispetto ai cristalloidi e ai colloidi¹³⁻²³. Una review del 2006 evidenzia il danno renale indotto da idrossietil-amido e gelatine in sepsi e chirurgia²⁴. Il limite potenziale di tutti questi studi potrebbe risiedere nell'aver accorpato tipologie eterogenee di pazienti e differenti livelli di albuminemia basale²⁵⁻²⁶.

Le meta-analisi hanno sottolineato la necessità di rivalutare l'efficacia e la sicurezza dell'uso dell'albumina e di elaborare delle linee guida appropriate per l'uso della stessa. Purtroppo a tutt'oggi risulta ancora difficile, per alcune patologie, giungere a conclusioni fondate.

INDICAZIONI

L'albumina viene spesso impiegata in due gruppi di condizioni cliniche, in alcune delle quali con motivazioni fisiopatologiche multiple:

CONDIZIONI ACUTE³¹ in cui è necessaria espansione di volume o mantenimento della portata: shock, ipotensione acuta da perdita di sangue intero, plasma o liquidi, emorragie, ustioni, interventi chirurgici maggiori, traumi.

CONDIZIONI CRONICHE a bassa albuminemia: cirrosi epatica in fase avanzata, peritonite batterica spontanea, paracentesi evacuativa, sindrome nefrosica, malnutrizione.

Vi sono indicazioni appropriate all'uso dell'albumina umana, per le quali esiste ampio consenso e condivisione, e indicazioni appropriate occasionalmente, cioè quando sono soddisfatti ulteriori criteri³²⁻³³.

In entrambi i gruppi il razionale per l'uso di albumina è costituito essenzialmente dalla sua azione sulla pressione oncotica e sull'espansione volumetrica e dalla sua funzione regolatoria sull'equilibrio acido-base.

L'ipoalbuminemia nei pazienti critici è riconducibile principalmente ad un'alterata distribuzione tra il compartimento ematico e gli spazi extravascolari a causa di un aumento della permeabilità capillare con uno stravasamento netto aumentato del 300% in caso di shock settico e del 100% dopo interventi di cardiocirurgia.

Di seguito sono riportati i casi in cui l'albumina umana è indicata come trattamento di prima, seconda e terza scelta o i casi in cui il suo utilizzo non è appropriato. E' opportuno precisare che l'ipoalbuminemia, di per sé, non è una condizione che giustifichi l'impiego terapeutico di albumina.

PRESCRIZIONE IN DIMISSIONE

La prescrizione di albumina sul territorio è regolata dalla **Nota 15**, che prevede l'utilizzo a carico del SSN, su diagnosi e PT di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, limitatamente alla seguenti condizioni:

- Dopo paracentesi evacuativa a largo volume nella cirrosi epatica
- Grave ritenzione idrosalina nella cirrosi ascitica, nella sindrome nefrosica o nelle sindromi da malassorbimento (per esempio intestino corto post chirurgico o da proteino-disperzione), non responsiva a un trattamento diuretico appropriato, specie se associata a ipoalbuminemia e in particolare a segni clinici di ipovolemia.

CONDIZIONI ACUTE

SHOCK EMORRAGICO

La maggioranza delle linee guida e degli studi clinici concorda sull'impiego dei **cristalloidi dei colloid artificiali** come terapia di **I scelta** per espandere il volume circolante quando non siano subito disponibili sangue ed emoderivati, se indicati sulla base di un livello critico del trasporto di ossigeno verso i tessuti e di carenza dei fattori di coagulazione e di piastrine^{8,34}. Sulla base del rapporto costo/efficacia l'albumina va utilizzata come seconda scelta^{8-16,18,32-38} per correggere l'ipovolemia, quando i cristalloidi e colloid siano stati utilizzati a dosaggi massimali senza aver ottenuto risposta adeguata, o laddove siano controindicati.

- Controindicazione all'uso dei cristalloidi (per necessità di restrizione sodica) e/o dei colloid (per ipersensibilità)

E' evidente che le soluzioni di cristalloidi e colloid non devono essere considerate come sostituti del sangue o dei suoi componenti quando è ridotta la capacità di trasporto dell'ossigeno.

Secondo alcuni autori l'infusione di idrossietilamido a peso molecolare medio può, in associazione con i cristalloidi, ridurre il volume di liquido infuso in pazienti con ipovolemia acuta o grave in corso di emorragia³⁹

SHOCK NON EMORRAGICO (mal distributivo):

La terapia di **prima scelta** per correggere l'ipovolemia, in tutte le situazioni di shock non emorragico, è costituita dalle **soluzioni di cristalloidi**.

Nel caso di shock settico l'efficacia dei colloid non è dimostrata da studi clinici; tuttavia i colloid non proteici possono essere usati in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- Segni di aumentata permeabilità capillare (edema polmonare e/o edema periferico)
- Mancata risposta alla somministrazione di almeno 2L di cristalloidi

L'albumina può essere usata solo se sono controindicati colloid non proteici.

USTIONI

Non c'è indicazione sull'uso di albumina nelle prime 24 ore, nella fase in cui si ha un elevato aumento della permeabilità capillare.

La terapia di **I scelta** entro le prime 24 ore è rappresentata dalle **soluzioni di cristalloidi**.

Le soluzioni di colloid non proteici devono essere associate ai cristalloidi solo se sono presenti tutte le seguenti condizioni:

- sono trascorse almeno 24 ore dall'ustione
- le ustioni coprono più del 50% della superficie corporea
- i cristalloidi non hanno corretto l'ipovolemia.

Solo se i colloid non proteici sono controindicati, può essere usata l'albumina dato il rapporto elevato costo/efficacia.

INTERVENTI DI CHIRURGIA MAGGIORE:

La terapia di **prima scelta** è rappresentata dalle **soluzioni di cristalloidi** che vengono raccomandate per il controllo della volemia in soggetti che vengono sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, quali per esempio le resezioni che interessino più del 40% del fegato ed ampie resezioni intestinali^{15,17,36}. E' necessario usare l'albumina solo quando i colloidali sintetici sono controindicati o se, dopo normalizzazione della volemia, l'albuminemia è < ai 2g/dL¹⁷. Per qualunque altro tipo di intervento, l'uso immediato di albumina nel post operatorio è sempre sconsigliato.

INTERVENTI DI CARDIOCHIRURGIA

Le **soluzioni di cristalloidi** rappresentano il trattamento di **I scelta** per il riempimento dei circuiti delle pompe nei by pass cardiopolmonari, e anche per l'espansione post-operatoria della volemia; l'associazione con colloidali non proteici può essere preferibile per evitare l'accumulo di liquidi nell'interstizio polmonare¹⁴⁻⁴⁰, mentre colloidali non proteici e albumina vanno considerati terapia di II e III scelta.

L'albumina in tutti i confronti diretti si è sempre dimostrata di efficacia non superiore all'idrossietilamido⁴¹⁻⁴³, ma una metanalisi volta a misurare le perdite ematiche nelle 24 ore post intervento, ha evidenziato come queste risultassero inferiori con l'impiego di albumina rispetto all'idrossietilamido⁴⁴.

TRAPIANTI D'ORGANO

Nel post operatorio del trapianto di fegato l'albumina può essere utile per il controllo dell'ascite e dell'edema periferico e va somministrata se sono presenti le seguenti condizioni:

- albuminemia < 2,5g/dL
- ematocrito > 30%
- Pressione dei capillari polmonari < 12 mmHG

Non esiste una dimostrazione definitiva che l'albumina e i colloidali non proteici possano essere utili durante e/o dopo il trapianto di rene.

PLASMAFERESI

L'impiego di albumina è appropriato solo quando il volume di plasma scambiato supera i 20mL/Kg in unica seduta o 20mL/Kg/settimana in sedute successive. Quando i volumi di plasma scambiati sono più piccoli vanno considerate come alternative giustificate, sulla base del rapporto costo/efficacia, le soluzioni di cristalloidi o l'associazione di queste con albumina^{32,33,45-47}.

IPERBILIRUBINEMIA DEL NEONATO

L'**albumina** non deve essere somministrata in associazione alla fototerapia. Dovrebbe essere usata nei bambini prematuri con iperbilirubinemia e ipoalbuminemia in associazione all'exanguinotrasfusione come **terapia di scelta**. I cristalloidi e i colloidali non proteici non legano la bilirubina e non possono essere considerati sostituti dell'albumina^{13,48}.

CONDIZIONI CRONICHE

CIRROSI EPATICA CON ASCITE REFRATTARIA

L'ascite è una delle più frequenti complicanze della cirrosi di cui viene colpito più del 50 % dei pazienti entro 10 anni dalla diagnosi⁴⁹⁻⁵¹. Ad oggi non vi sono studi che dimostrino i vantaggi della somministrazione a lungo termine dell'albumina in pazienti ascitici con ipoalbuminemia cronica e non sottoposti a paracentesi, anche se diversi epatologi si sono dimostrati concordi all'utilizzo dell'albumina per questa categoria di pazienti, sostenendo un miglioramento delle condizioni generali e del benessere degli stessi, nonché una diminuzione dei tempi di ricovero⁵²⁻⁵⁴.

Tuttavia, come suggerito dai risultati di un RCT³⁴, i pazienti che più possono trarre beneficio dal trattamento sono quelli non altrimenti trattabili e non responsivi ai diuretici: in questo caso la somministrazione di 12,5g/die di albumina sembrano indicare una più favorevole gestione del paziente. L'albumina, infatti, ha la potenzialità di migliorare la risposta diuretica e prevenire le complicanze relative al trattamento favorendo il passaggio di liquido dallo spazio peritoneale a quello vascolare⁵⁵.

PERITONITE BATTERICA SPONTANEA IN CIRROSI

La peritonite batterica spontanea rappresenta la complicanza comune e grave della cirrosi ascitica e si verifica nel 20-30% dei casi e presenta un elevato rischio di mortalità. Essa è caratterizzata da infezione del liquido ascitico e la sua complicanza più temibile è l'insorgenza della sindrome epato-renale. E' stato dimostrato che in pazienti con SBP l'infusione di albumina associata alla terapia antibiotica (nelle dosi di 1,5 g/ Kg all'atto della diagnosi e di una seconda dosi di 1g/Kg al terzo giorno), aiuta a prevenire l'insorgenza della sindrome epato-renale e aumenta la probabilità di sopravvivenza^{56,57}.

PARACENTESI EVACUATIVA

La paracentesi evacuativa associata all'utilizzo di plasma expanders è considerata il trattamento di prima scelta nei pazienti cirrotici con ascite tesa o refrattaria e l'associazione con i plasma expanders è ampiamente utilizzata e approvata⁵⁸⁻⁶⁰. Dopo paracentesi di volume > 5L l'infusione di albumina (4-8g per litro di liquido rimosso) si è dimostrata significativamente più efficace di altri plasma expanders quali, ad esempio, il destrano⁶¹. L'albumina, infatti, è concordemente giudicata efficace nell'evitare l'ipovolemia e il conseguente deficit della funzione renale. Se però la quantità di liquido ascitico rimosso è < a 4 litri l'infusione di cristalloidi rappresenta la scelta corretta.

SINDROME EPATO RENALE

E' una condizione clinica che si sviluppa in pazienti con epatopatia cronica, insufficienza epatica acuta in stadio avanzato e ipertensione portale ed è caratterizzata da alternata funzionalità renale, marcate alterazioni della circolazione arteriosa e dell'attività dei sistemi vasoattivi endogeni^{62,63}. Circa il 10% dei pazienti con cirrosi ed ascite sviluppa la sindrome epato-renale⁶². Il trattamento di scelta è il trapianto epatico, ma la combinazione di farmaci vasocostrittori (Terlipressina) e albumina, ha dimostrato di diminuire i valori di creatinina sierica, aumentare la pressione arteriosa e diminuire l'attivazione del sistema renina-angiotensina in maniera statisticamente superiore rispetto alla sola Terlipressina⁶⁴.

SINDROME NEFROSICA

Nei pazienti con sindrome nefrosica non grave il trattamento con albumina dovrebbe essere evitato. Per contro, nei pazienti resistenti a diuretici con albumina < a 2g/dL, ipovolemia, e/o edema periferico o polmonare grave, e/o insufficienza renale acuta il trattamento a breve termine con albumina è controverso⁶⁵⁻⁶⁷.

ADRS (Sindrome da distress respiratorio nell'adulto)

La sindrome da distress respiratorio dell'adulto è una condizione caratterizzata da grave insufficienza respiratoria acuta, conseguente ad edema polmonare, causato da un aumento della permeabilità della barriera alveolo-capillare. Un RCT eseguito però su un esiguo numero di pazienti ha riscontrato che l'uso di albumina in combinazione con furosemide può ridurre l'edema polmonare e migliorare gli scambi gassosi⁶⁸.

SINDROMI DA IPONUTRIZIONE

Non vi è alcuna giustificazione all' utilizzo di albumina esogena per ristabilire i normali livelli di albuminemia in caso di malnutrizione per assenza di presupposti fisiopatologici e di trial o studi osservazionali a proposito. L'albumina non deve essere utilizzata nei pazienti che richiedono un intervento nutrizionale. La sua composizione, infatti, è sbilanciata e carente di alcuni aminoacidi; può interferire con la sintesi proteica e con quella della stessa albumina plasmatica⁶⁹. Per questo, e perché accelera la degradazione dell'albumina endogena, può in breve tempo accentuare l'ipoalbuminemia. Per fini nutrizionali l'albumina deve essere sostituita dalla nutrizione enterale o da quella parenterale. Tuttavia nei pazienti con diarrea associata ad intolleranza alla nutrizione enterale, la somministrazione di albumina può risultare utile se coesistono tutte le seguenti condizioni:

volume di diarrea > 2L/die

albuminemia sierica < 2g/dL

diarrea persistente nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta e formulazioni minerali

nessun' altra causa che giustifichi la diarrea.

CONDIZIONI NELLE QUALI L'USO DI ALBUMINA NON E' APPROPRIATO

Albuminemia > 2.5 g/dL

Ipoalbumina cronica in assenza di edemi e/o ipotensione acuta

Sindromi da malnutrizione e/o enteropatia protido-disperdenti

L'albumina non deve essere utilizzata ai fini nutrizionali, come fonte supplementare di proteine nei pazienti che richiedono invece interventi nutrizionali, tranne se sussistono le condizioni riportate.

Pancreatiti acute o croniche

Emodialisi

Intervento chirurgico diverso da quelli riportati

Sindrome nefrosica (tranne se sussistono le condizioni riportate)

Cicatrizzazione delle ferite (utilizzo privo di fondamento scientifico)

Ustioni nelle prime 24 ore

Ischemia cerebrale

Emodiluizione normovolemica acuta in chirurgia

Ascite responsiva ai diuretici

Sindrome da iperstimolazione ovarica

Nefrosi cronica : rapidamente escretata; non ha effetto sugli edemi né sulle lesioni renali

INDICAZIONI OCCASIONALMENTE APPROPRIATE

Sindrome da distress respiratorio nell'adulto

Resezione epatica

Plasmaferesi terapeutica: solo quando il volume di plasma scambiato è elevato > 20 ml/ Kg in un'unica seduta, oppure > 20 ml/ Kg a settimana in sedute successive

Sindrome epatorenale associando i vasocostrittori

Edema cerebrale

Sindrome di Lyell

INDICAZIONI APPROPRIATE ALL'USO DELL'ALBUMINA

I SCELTA

Paracentesi di grandi volumi : quando si rimuovono volumi di liquido ascitico > 5 L

Peritonite batterica spontanea: associando l' albumina ad una corretta terapia antibiotica (dose 1,5 g/Kg alla diagnosi e 1g/Kg in 3° giornata

Sindrome epatorenale

Plasmaferesi quando il volume di plasma scambiato è > 20 ml/Kg

Trapianto epatico (con ipoalbuminemia < 2,5 g/dL e Ht >30% e pressione dei capillari polmonari > 12mmHg)

II o III SCELTA

Shock ipovolemico quando c'è controindicazione all'uso dei cristalloidi o colloidali o quando non è responsivo all'uso combinato di cristalloidi e colloidali

Ustione grave: solo nelle successive 24 ore

Nel neonato: ipoalbuminemia grave e/o iperbilirubinemia grave

Cirrosi epatica con ascite refrattaria ; nei pazienti non altrimenti trattabili e non responsivi ai diuretici ,migliora la risposta e favorisce il passaggio di liquido dalla spazio peritoneale peritoneale a quello vascolare

Interventi di cardiocirurgia

Interventi di chirurgia maggiore

Sindrome nefrosica severa proteino disperdente;in associazione alla terapia diuretica solo se sono presenti contemporaneamente tutte le seguenti condizioni:

- pazienti resistenti ai diuretici
- albuminemia <2 g/dL(2.5 g/dl in età pediatrica)
- edema massivo associato a segni di ipovolemia

Sindrome da malnutrizione e/o enteropatie protido disperdenti solo nei pazienti con diarrea intolleranti alla nutrizione enterale quando sussistono tutte le seguenti condizioni:

- albuminemia < 2,5 g/dL
- non responsività alla terapia dietetica (persistenza della diarrea, nonostante la somministrazione di peptidi a catena corta : diete elementari)
- diarrea grave (volume > 2 l/die), senza altra causa che giustifichi la diarrea

DOSAGGIO

La dose necessaria per ottenere un'albuminemia > 2,5 g/dL viene calcolata applicando la seguente formula.

DOSE (g) = [albuminemia desiderata-albuminemia attuale] (g/dL) x volume plasmatico (0,04 LxKg) x 2

DOSE (g) = [protidemia desiderata (g/dL)-protidemia attuale (g/dL) x volume plasmatico (0,04 L x Kg) x 2

Portare il valore dell'albuminemia intorno a 2.5-3 g/dL e il valore della protidemia intorno a 6 g/L.

EFFETTI COLLATERALI

L'albumina è di solito ben tollerata . Sono tuttavia possibili reazioni immediate di tipo allergico con febbre, brividi, nausea, vomito, orticaria, ipotensione, aumento della salivazione, effetto sulla respirazione e sulla frequenza cardiaca.^{32,33,70} In caso di infusione molto rapida (20 -50 ml/minuto) si può verificare una rapida caduta della pressione arteriosa e, nei soggetti anziani e in quelli a rischio di insufficienza cardiaca congestizia, è possibile indurre uno scompenso cardiaco congestizio, specie con l'impiego di soluzioni concentrate di albumina.

CONSENSO INFORMATO

E' necessario chiedere il consenso informato ai pazienti previsto dalla normativa vigente:

“ La trasfusione di emocomponenti e di emoderivati costituisce una pratica terapeutica non esente da rischi: necessita pertanto del consenso informato del ricevente”.Art. 11 del D.M. 03.03.2005 “Criteri di protezione del riceventi”.

L'articolo 11 del DM 3 marzo 2005 (Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti), sancisce l'obbligatorietà della compilazione del consenso informato per i pazienti che si sottopongono a trasfusione di sangue ed emoderivati. Sicuramente le conoscenze culturali e le convinzioni religiose dei malati possono influenzare l'assenso o il dissenso a tale pratica, perciò

in ogni situazione e necessario, quando possibile, informare il paziente sulle indicazioni terapeutiche, sui benefici e sui rischi legati a tale procedura e sull'eventuale danno derivante dalla sua omissione. Non esistono linee guida chiare e univoche con indicazioni medico-legali che giustifichino la decisione del medico a praticare la trasfusione senza il consenso del paziente, anche se il DM 1/9/95 art. 4 comma 3 sancisce che il medico in caso di "pericolo imminente di vita", può procedere a trasfusione di sangue senza consenso del paziente" ma è esplicito che in cartella "devono essere indicate in modo particolareggiato le condizioni che determinano lo stato di necessita" ovvero, interpretando il sentire medico, il rapido precipitare verso l'imminente stato di necessita, tale da giustificare questa procedura. I rischi legali per il medico possono consistere in una denuncia per violenza privata se trasfonde senza consenso, perche agisce contro il volere del paziente, o in una denuncia per lesione o omicidio se, nello stato di necessita, si astenesse da tale pratica, specie nel caso in cui la negazione del consenso da parte del paziente non risulti validamente espressa e documentata. Un modello di "consenso informato" è tracciato nel citato Decreto 01/09/1995 e rappresenta il set minimo di informazioni da far sottoscrivere al paziente. **Inoltre si ricorda di registrare in cartella clinica gli estremi del prodotto infuso, compreso il numero di lotto. "Vedi anche Linee guida Aziendali per il Corretto Uso della Terapia Trasfusionale"**

MODALITA' DI RICHIESTA

La richiesta deve essere formulata per singolo paziente sull'apposito modulo presente nel protocollo.

Nella richiesta devono essere riportati i dati anagrafici del paziente, i valori dell'indagine del laboratorio (albuminemia e protidemia), l'indicazione terapeutica barrando tra quelle appropriate presenti nel protocollo.

Sarà responsabilità del medico far firmare il consenso informato e riportare la somministrazione in cartella clinica.

Il modulo, compilato in ogni sua parte, va inviato alla farmacia.

Il farmacista, dopo aver verificato l'appropriatezza della prescrizione, provvederà a calcolare la quantità di albumina necessaria ad evadere la richiesta.

Qualora la richiesta risulti incompleta verrà restituita al richiedente per poter dar seguito all'evasione.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, et al. Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? A randomized clinical study. *Surgery* 1979; **85**: 129-39.
- 2) Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol* 1997; **50**: 693-703.
- 3) No authors listed. Treatment of systematic capillary leak syndrome [letter]. *Lancet* 1988; **2**: 1946.
- 4) Dollery C. *Therapeutic Drugs*. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone; 1991. Vol. 1, p. H27H30.
- 5) Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, et al. Albumin and protein colloid solution use in US academic health centers. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 2450-5.
- 6) Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, et al. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, non protein colloid and crystalloid solutions. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 373-9.
- 7) Gore DC, Dalton JM, Gehr TW. Colloid infusions reduce glomerular filtration in resuscitated burn victims. *J Trauma* 1996; **40**: 356-60.
- 8) Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; **316**: 961-4.
- 9) Offringa M. Excess mortality after human albumin administration in critically ill patients. Clinical and pathophysiological evidence suggests albumin is harmful [editorial]. *BMJ* 1998; **317**: 223-4.
- 10) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; **317**: 235-40.
- 11) Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients: The albumin reviewers. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **2**: CD001208.
- 12) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C. et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **1**: CD001208.
- 13) Wilkes M, Navickis RJ. Patient survival after albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 149-64.
- 14) Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin administration: what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2003; **20**: 771-93.
- 15) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD001208.
- 16) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2247-56.
- 17) 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**: 2029-38.
- 18) Liberati A, Moja L, Moschetti I, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; **1**: 243-5.
- 19) Dubois MJ, Vincent JL. Use of albumin in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2002; **8**: 299-301.
- 20) Martin GS. A new twist on albumin therapy in the intensive care unit, again [editorial]. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2677-8.
- 21) Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2536-40.
- 22) Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A Systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; **139**: 552-63.
- 23) Bellomo R, Morimatsu H, French C, et al. The effects of saline or albumin resuscitation on acid-base status and serum electrolytes. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2891-7.

- 24) Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 721-38.
- 25) SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333: 1044-1049.
- 26) Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, et al. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care* 2005; 9: 745-54.
- 27) Evans TW. Review article: albumin as a drug: biological effects of albumin unrelated to oncotic pressure. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl 5): 6-11.
- 28) Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS. Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 314-20.
- 29) Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005; 41: 1211-9.
- 30) Burnouf T. Modern plasma fractionation. *Transfus Med Rev* 2007; 21: 101-17.
- 31) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237: 319-34.
- 32) Prinoth O, Strada P. Proposta di linee guida al corretto uso dell'albumina. *Il Servizio Trasfusionale* 2002; 3: 5-10.
- 33) Prinoth O. Servizio Interaziendale di Immunoematologia e Trasfusionale – Bolzano. Terapia con emocomponenti e plasmaderivati. Linee guida ed aspetti medico-legali. Settembre 2005. Available at: <http://www.asbz.it/portal/it/s-immunoematologia-01.xml>.
- 34) Pulimood TB, Park GR. Debate: albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care* 2000; 4: 151-5.
- 35) Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD000567.
- 36) Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001319.
- 37) Roberts I, Alderson P, Bunn F, et al. Colloids vs crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000567.
- 38) Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000567.
- 39) Adams H.A. et al. *Volume Replacement solutions-pharmacology and clinical use*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1998;33(1):2_17
- 40) Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *K Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:429-37
- 41) Brutocao D et al. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996 Apr;10(3):34851.
- 42) Mastroianni L et al. A comparison of 10% pentastarch and 5% albumin in patients undergoing openheart surgery. *J Clin Pharmacol*. 1994 Jan;34(1):3440
- 43) Wilkes M.M. et al., Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypas surgery : a metaanalysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2) : 527534
- 44) Brambilla G. Linee guida all'uso dell'albumina: concordanze e divergenze delle linee guida esistenti. Istituto superiore di sanità. Rapporti ISTISAN 04/10
- 45) Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF. Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984; 24: 256-9.
- 46) Quillen K, Berkman EM. Introduction to therapeutic apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds. *Apheresis: Principles and Practice*, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 49-69.
- 47) Crookston K, Simon TL. Physiology of apheresis. In: McLeod BC, Price TH, Weinstein R, eds.

Apheresis: Principles and Practice, 2nd ed, Bethesda, MD: AABB Press; 2003. p. 71-93. 52) Gentilini

- 48) Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW. Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **3**: CD004208
- 49) Choudhury J. et al.. Treatment of ascites. *Curr Treat Opt Gastroenterol.* 2003; **6**(6): 48191
- 50) Moore K.P. et al. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology* 2003; **38**:258266
- 51) Gines P. et al.. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Disease* 2008; **28**:4358.
- 52) Gentilini P. et al.. The rational use of albumin in patients with cirrhosis and ascites. A Delphi study for the attainment of a consensus on prescribing standards. *Dig Liver Dis* 2004; **36**:539546
- 53) Gentilini P. et al.. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomised, controlled trial. *J Hepatol.* 1999; **30**(4): 63945
- 54) Romanelli G.R. et al.. Longterm albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol.* 2006; **12**: 14037
- 55) Laffi G. et al.. Is the use of albumin of value in the treatment of ascites in cirrhosis ? The case in favour. *Dig Liver Dis.* 2003; **35**: 6603
- 56) Sort P. et al.. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; **341**:4039
- 57) Fernández J. et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; **42**:627634
- 58) Gines P. et al.. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology.* 1988; **94**: 1493502
- 59) Garciacompean D. et al.. Treatment of cirrhotic ascites with dextran40 versus albumin associated with large volume paracentesis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol.* 2002; **1**(1): 2935
- 60) Salerno F. Diagnosi e trattamento del paziente ascitico. Commissione “Ascite” – Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. (Raccolta 19962001).
- 61) Gines A. et al. Randomized Trial Comparing Albumin, Dextrane 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; **362**:1819-27
- 62) Ginès P. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003; **362**:181927
- 63) Arroyo V. et al.. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 2008; **28**:8195.
- 64) Ortega R. et al.. Terlipressin Therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of prospective, nonrandomized study. *Hepatology.* 2002 **36**(4 Pt 1): 9418
- 65) Yoshimura A et al. Aggravation of minimal change nephrotic syndrome by administration of human albumin. *Clin Nephrol.* 1992 Mar;**37**(3):10914
- 66) Akcicek F et al. Diuretic effect of frusemide in patients with nephrotic syndrome: is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ.* 1995 Jan **21**;310(6973):1623.
- 67) Haller C. Hypoalbuminemia in renal failure: pathogenesis and therapeutic considerations. *Kidney Blood Press Res* 2005;
- 68) Martin GS et al. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2002 Oct;**30**(10): 217582.
- 69) Vermeulen L.C. et al.. A paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med.* 1995 **155**(16):1817
- 70) Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanism. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; **13**: 301-10